(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) **1-0021931**

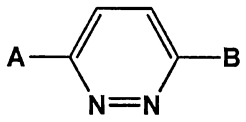
(51)[7] **C07D 401/14**, 471/14, 405/14, 471/04, 413/14, 471/08, 401/12, 487/04, 403/14, 487/10, 409/14, A61K 31/501, C07D 417/14, A61P 21/00

(13) **B**

(21) 1-2015-00804
(22) 13.08.2013
(86) PCT/US2013/054687 13.08.2013
(87) WO2014/028459 20.02.2014
(30) 61/682,448 13.08.2012 US
(45) 25.10.2019 379
(43) 25.05.2015 326
(73) NOVARTIS AG (CH)
Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel, Switzerland
(72) CHEUNG, Atwood (US); CHIN, Donovan Noel (US), DALES, Natalie (US), FAZAL, Aleem (US), HURLEY, Timothy Brian (US), KERRIGAN, John (US), O'BRIEN, Gary (CA), SHU, Lei (CN), SUN, Robert (US), SUNG, Moo (KR)
(74) Công ty TNHH Ban Ca (BANCA)

(54) HỢP CHẤT TƯƠNG TỰ PYRIDAZIN ĐƯỢC THẾ HAI LẦN Ở VỊ TRÍ 1,4 VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I hoặc muối dược dụng của nó;



(I)

trong đó các biến là như được xác định trong bản mô tả và phương pháp điều chế hợp chất này. Sáng chế còn đề xuất chế phẩm và dược phẩm chứa hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất tương tự pyridazin được thế hai lần ở vị trí 1,4, dược phẩm và chế phẩm chứa hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Bệnh teo cơ tủy (spinal muscular atrophy-SMA) là bệnh di truyền, là nhóm dị thể về mặt lâm sàng của các rối loạn thần kinh cơ được đặc trưng bởi sự thoái hóa của các tế bào sừng của tủy sống. Bệnh nhân có biểu hiện suy yếu đối xứng các cơ ở thân và các chi, các cơ ở chân chịu ảnh hưởng nhiều hơn cơ ở tay và các cơ gần thì yếu hơn các cơ xa, các cơ hoành, cơ mặt và cơ mắt không chịu ảnh hưởng. Có ba dạng bệnh SMA khởi phát ở trẻ em (typ I, II và III), và typ IV khởi phát ở người trưởng thành được phân loại tương đối gần đây, tất cả các dạng bệnh này được phân biệt dựa trên cơ sở là tuổi khởi phát bệnh và mức độ nghiêm trọng của diễn tiến lâm sàng này được đánh giá bằng thăm khám lâm sàng, sinh thiết cơ và điện cơ đồ (electromyography-EMG) (Munsat T L, Davies K E (1992)).

Typ I (bệnh Werdnig-Hoffmann) là dạng bệnh cấp tính và nghiêm trọng nhất, bệnh khởi phát trước sáu tháng tuổi và trẻ thường bị chết trước khi được hai tuổi; trẻ mắc bệnh không bao giờ có khả năng ngồi nếu không có sự hỗ trợ. Các triệu chứng của bệnh này có thể xuất hiện trong thời gian mang thai, như là giảm sự cử động của thai nhi; lúc sinh ra; hoặc thường xuyên hơn là, của vòng bốn tháng đầu tiên từ lúc sinh. Trẻ em mắc bệnh này rất yếu, khó khăn trong việc cho ăn và hít thở bằng cơ hoành, và được đặc trưng bởi sự suy yếu chung của các cơ liên sườn và các cơ thuộc hệ hô hấp. Trẻ em mắc bệnh này không bao giờ ngồi hoặc đứng được và thường chết trước khi được hai tuổi; nguyên nhân chết là do suy hô hấp.

Typ II (dạng bệnh trung bình, mạn tính) khởi phát trong khoảng sáu đến mười tám tháng tuổi; triệu chứng thường là rung cơ cục bộ, và các phản xạ dây chằng giảm tiến triển. Trẻ mắc bệnh này có khả năng đứng hoặc đi bộ mà không cần hỗ trợ. Các vấn đề về việc cho ăn và nuốt thường không xuất hiện với bệnh SMA Typ II, mặc dù với một số bệnh nhân sẽ cần đến ống truyền thức ăn. Hầu hết các bệnh nhân thường phát triển chứng vẹo cột sống cơ tiến triển mà có thể cần đến phẫu thuật để chỉnh lại. Giống như trẻ mắc bệnh typ I, việc làm sạch chất bài tiết ở khí quản và ho có thể trở nên khó khăn do chức năng hành tủy kém và cơ liên sườn yếu. Các bệnh nhân này bị giảm trương lực cơ nặng, liệt mềm cơ đối xứng, và không điều khiển được chuyển động đầu.

Typ III (bệnh Kugelberg-Welander, hoặc bệnh teo cơ tủy sống tuổi thiếu niên) là dạng bệnh nhẹ, mạn tính, khởi phát sau 18 tháng tuổi; các mốc sự kiện của sự vận động đạt được bình thường, và khả năng đi bộ có thể giữ được đến độ tuổi lớn hơn. Các bệnh nhân này thường phát triển chứng vẹo cột sống, và các triệu chứng của sự hoạt động khớp quá mức, thường là do suy yếu, được thấy thường xuyên. Tuổi thọ dự tính gần như là bình thường nhưng chất lượng cuộc sống bị ảnh hưởng rõ rệt.

Các typ I, II và III tiến triển theo thời gian, kèm theo chuyển biến xấu trong tình trạng của bệnh nhân.

Typ IV khởi phát ở người trưởng thành được đặc trưng bởi sự suy yếu trong thập kỷ thứ hai hoặc thứ ba của cuộc đời, với sự suy yếu vận động nhẹ không kèm theo các vấn đề về hô hấp hoặc dinh dưỡng. Bệnh SMA ở người trưởng thành được đặc trưng bởi sự khởi phát âm thầm và tiến triển rất chậm. Các cơ hành tủy hiếm khi bị ảnh hưởng ở bệnh typ IV. Chưa có bằng chứng rõ ràng nào chỉ ra bệnh SMA typ IV có mối liên quan căn nguyên bệnh học đến các dạng bệnh typ I-III.

Các dạng khác của bệnh teo cơ tủy sống bao gồm bệnh liên kết nhiễm sắc thể X, bệnh teo cơ tủy sống kèm theo suy hô hấp (Spinal Muscular Atrophy with Respiratory Distress-SMARD), bệnh teo cơ hành tủy và tủy sống (bệnh Kennedy, hoặc bệnh teo cơ hành tủy-tủy sống), và bệnh teo cơ xa tủy.

Bệnh SMA là do đột biến trên gen nơ-ron thần kinh vận động sống sót (Survival of Motor Neuron -SMN), mà ở người tồn tại ở hai dạng (SMN1 và SMN2). Mất SMN là có

hại cho các Nơ-ron thần kinh vận động và dẫn đến thiểu năng thần kinh cơ, một dấu chuẩn của bệnh này. Theo quan điểm di truyền học, bệnh SMA là tình trạng di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường, nguyên nhân là do sự gián đoạn của gen SMN1, nằm trên nhiễm sắc thể 5q13 (Lefebvre S., et al. (1995) Cell 80: 155-165). Hơn 98% bệnh nhân mắc bệnh teo cơ tủy sống có sự gián đoạn đồng hợp tử SMN1 bằng sự mất đoạn, đảo đoạn, hoặc đột biến. Tuy nhiên, các bệnh nhân này vẫn giữ ít nhất một bản sao của SMN2.

Ở mức độ hệ gen, gen SMN1 được phát hiện chỉ khác năm nucleotit so với gen SMN2. Ngoài ra, hai gen này tạo ra các mARN giống hệt nhau, ngoại trừ sự thay đổi nucleotit câm trong exon 7, ví dụ, thay đổi 6 cặp bazơ C→T bên trong exon 7 của SMN2. Đột biến này điều biến hoạt động của yếu tố tăng cường cắt nối exon (Lorson và Androphy (2000) Hum. Mol. Genet. 9:259-265). Kết quả của sự thay đổi này và các thay đổi nucleotit khác trong vùng promoter và intron mà hầu hết SMN2 này được cắt nối luân phiên, và sản phẩm phiên mã của chúng thiếu các exon 3, 5, hoặc 7. Ngược lại, mARN được phiên mã từ gen SMN1 thường là mARN có chiều dài đầy đủ với chỉ một phần nhỏ của sản phẩm phiên mã của nó được cắt để loại bỏ exon 3, 5, hoặc 7 (Gennarelli et al. (1995) Biochem. Biophys. Res. Commun. 213:342-348; Jong et al. (2000) J. Neurol. Sci. 173:147-153). Tất cả các đối tượng mắc bệnh SMA có ít nhất một, và thường là hai đến bốn bản sao của gen SMN2, mã hóa cho protein giống với SMN1; tuy nhiên, gen SMN2 này chỉ tạo ra nồng độ thấp của protein SMN có chiều dài đầy đủ.

Protein SMNΔ7 là không có chức năng và được cho là nhanh chóng bị phân hủy. Khoảng 10% tiền-mARN của SMN2 là được cắt nối chính xác và sau đó được dịch mã thành protein SMN có chiều dài đầy đủ (full length SMN -FL-SMN), và số còn lại trở thành bản sao SMNΔ7. Hiệu quả của cắt nối SMN2 có thể phụ thuộc vào mức độ nghiêm trọng của bệnh, và sự tạo ra sản phẩm dịch mã có chiều dài đầy đủ của SMN2 có thể nằm trong khoảng từ 10% đến 50%. Ngoài ra, sự có hoặc vắng mặt của gen SMN1, khoảng 90% trong số đó trở thành sản phẩm gen và protein FL-SMN, ảnh hưởng đến mức độ nghiêm trọng của bệnh SMA bằng cách có thể hoặc không thể bù cho các bản sao SMNΔ7 bị cắt ngắn. Nồng độ thấp của protein SMN cho phép sự phát triển của phôi, nhưng không đủ để duy trì sự sống sót của các nơ-ron vận động của tủy sống.

Mức độ nghiêm trọng lâm sàng của người mắc bệnh SMA tỷ lệ nghịch với số lượng gen SMN2 và với nồng độ protein SMN có chức năng được tạo thành (Lorson C L, et al. (1999) PNAS; 96:6307-6311) (Vitali T. et al. (1999) Hum Mol Genet; 8:2525-2532) (Brahe C. (2000) Neuromusc. Disord.; 10:274-275)(Feldkotter M, et al. (2002) Am J Hum Genet; 70:358-368)(Lefebvre S, et al. (1997) Nature Genet; 16:265-269) (Coovert D D, et al. (1997) Hum Mol Genet; 6:1205-1214)(Patrizi A L, et al. (1999) Eur J Hum Genet; 7:301-309).

Chiến lược điều trị bệnh SMA hiện nay chủ yếu tập trung vào việc gia tăng nồng độ protein SMN có chiều dài đầy đủ (kiểu dại), điều biến quá trình cắt nối về phía sự không cắt exon 7, ổn định protein kiểu dại, và dẫn đến mức độ bệnh thấp hơn, khôi phục lại chức năng cơ của người mắc bệnh SMA bằng cách cung cấp dinh dưỡng hỗ trợ hoặc bằng cách ức chế việc teo cơ xương.

Cơ chế dẫn đến việc mất nơ-ron thần kinh vận động và teo cơ vẫn chưa rõ ràng, mặc dù các mô hình động vật hiện có cho bệnh này đang làm gia tăng nhanh chóng hiểu biết trong lĩnh vực này (Frugier T, et al. (2000) Hum Mol. Genet. 9:849-58; Monani U R, et al. (2000) Hum Mol Genet 9:333-9; Hsieh-Li H M, et al. (2000) Nat Genet 24:66-70; Jablonka S, et al. (2000) Hum Mol. Genet. 9:341-6). Ngoài ra chức năng của protein SMN vẫn còn phần nào chưa được biết, và các nghiên cứu chỉ ra rằng nó có thể liên quan đến quá trình chuyển hóa mARN (Meisterg, et al. (2002). Trends Cell Biol. 12:472-8; Pellizzoni L, et al. (2002). Science. 298: 1775-9), và có thể trong sự vận chuyển protein/mARN đến nơi tiếp nối thần kinh-cơ (Ci-fuentes-Diaz C, et al. (2002) Hum Mol. Genet. 11: 1439-47; Chan Y B, et al. (2003) Hum Mol. Genet. 12:1367-76; McWhorter M L, et al. (2003) J. Cell Biol. 162:919-31; Rossoll W, et al. (2003) J. Cell Biol. 163:801-812).

Bên cạnh các dạng bệnh SMA, có nhiều báo cáo riêng rẽ về các dạng phụ của bệnh cứng khớp bẩm sinh do nguyên nhân thần kinh (neurogenic-type arthrogryposis multiplex congenita –congential AMC) có liên quan đến sự mất đoạn gen SMN1, điều này gợi ý rằng ở mức độ nào đó về mặt bệnh học, những người mắc bệnh này có thể do nồng độ thấp của nơ-ron thần kinh vận động SMN. (L. Burgien et al., (1996) J. Clin. Invest.

98(5):1130-32). AMC bẩm sinh ảnh hưởng đến người và động vật, ví dụ, ngựa, gia súc, cừu, dê, lợn, chó, mèo. (M. Longeri et al., (2003) Genet. Sel. Evol. 35:S167-S175). Ngoài ra, nguy cơ phát triển hoặc mức độ nghiêm trọng của bệnh xơ cứng teo cơ một bên (Amyotrophic Lateral Sclerosis -ALS) cũng được nhận thấy là có liên quan đến nồng độ thấp của nơ-ron thần kinh vận động SMN.

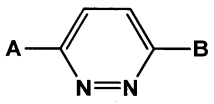
Hiện nay vẫn chưa có cách chữa trị bệnh SMA và do đó là có ích nếu đưa ra được phương pháp mới để điều biến SMN để điều trị cho các bệnh nhân mắc bệnh SMA, bệnh AMC bẩm sinh do nguyên nhân thần kinh, bệnh ALS, hoặc mắc các tình trạng khác liên quan đến sự suy giảm SMN. Ngoài ra, cũng là có ích nếu đưa ra được các đích mớithuốc cho mà có thể được sử dụng như một cơ sở để phát triển chất điều trị bệnh hiệu quả hoặc để chẩn đoán cho các tình trạng liên quan đến thần kinh này.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Hiện còn có nhu cầu với phương pháp điều trị và chất điều trị bệnh mới cho bệnh teo cơ tủy sống. Sáng chế đề xuất hợp chất, muối của nó, dược phẩm chứa nó và chế phẩm chứa nó mà hợp chất này là chất điều biến bệnh teo cơ tủy sống.

Các phương án khác theo sáng chế được mô tả ở đây. Cần hiểu rằng các dấu hiệu được xác định trong mỗi phương án có thể được kết hợp với các dấu hiệu được xác định trong các phương án khác để đề xuất các phương án khác nữa.

Trong các khía cạnh nhất định, chất điều biến SMN được đề xuất ở đây là hợp chất có công thức I và muối của nó:



(I)

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa lượng có hiệu quả điều trị bệnh của hợp chất theo như định nghĩa của công thức (I) hoặc các công thức phụ của nó và một hoặc nhiều chất mang dược dụng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất chế phẩm, đặc biệt là chế phẩm dược, chứa lượng có hiệu quả điều trị của hợp chất theo như định nghĩa của công thức (I) hoặc các công thức phụ của nó và một hoặc nhiều chất có hoạt tính điều trị bệnh.

Một phương án khác theo sáng chế là phương pháp điều biến protein SMN thông qua việc dùng chất điều biến SMN. Theo phương án khác, chất điều biến SMN này có khả năng làm gia tăng một hoặc nhiều FL-SMN hoặc mức độ SMNΔ7. Còn theo một phương án khác, chất điều biến SMN này có khả năng ngăn ngừa exon 7 không bị cắt khỏi sản phẩm phiên mã SMN.

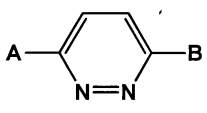
Sáng chế được dựa trên sự khám phá ra chất điều biến SMN theo sáng chế (ví dụ, hợp chất có công thức (I) và/hoặc hợp chất có công thức (I-A) có khả năng để điều biến protein SMN, ví dụ, thông qua sự hoạt hóa promoter SMN, điều biến việc cắt nối (ví dụ, phòng ngừa exon 7 không bị cắt khỏi gen SMN), và/hoặc việc điều biến tính ổn định của protein SMN.

Mô tả chi tiết sáng chế

Như đã lưu ý trên đây, sáng chế đề xuất hợp chất điều biến hoạt tính của SMN. Hợp chất này có thể được dùng *in vitro* hoặc *in vivo* để điều biến (tốt hơn nếu là gia tăng) sự tạo ra SMN và độ hoạt động trong các trường hợp.

Theo phương án thứ nhất, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I và muối dược dụng của nó, điều biến hoạt động của SMN. Hợp chất có công thức I được biểu diễn bằng cấu trúc:

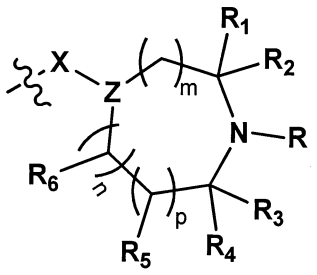
Theo phương án thứ nhất, sáng chế đề xuất hợp chất, hoặc muối của nó (tốt hơn nếu là muối dược dụng của nó) có công thức (I).



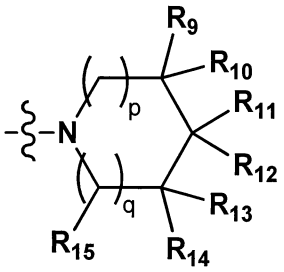
(I)

A là 2-hydroxy-phenyl được thế bằng 0, 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ C_1-C_4alkyl, trong đó 2 nhóm C_1-C_4alkyl có thể kết hợp với các nguyên tử mà chúng gắn vào để tạo ra vòng có 5-6 cạnh và được thế bằng 0 hoặc 1 phần tử thế được chọn từ oxo, oxim và hydroxy, haloC_1-C_4alkyl, dihaloC_1-C_4alkyl, trihaloC_1-C_4alkyl, C_1-C_4alkoxy, C_1-C_4alkoxy- C_3-C_7xycloalkyl, haloC_1-C_4alkoxy, dihaloC_1-C_4alkoxy, trihaloC_1-C_4alkoxy, hydroxy, xyano, halogen, amino, mono- và di-C_1-C_4alkylamino, heteroaryl, C_1-C_4alkyl được thế bằng hydroxy, C_1-C_4alkoxy được thế bằng aryl, amino, -C(O)NH C_1-C_4alkyl – heteroaryl, -NHC(O)- C_1-C_4alkyl- heteroaryl, C_1-C_4alkyl C(O)NH- heteroaryl, C_1-C_4alkyl NHC(O)- heteroaryl, xycloalkyl có 3-7 cạnh, xycloalkenyl có 5-7 cạnh hoặc dị vòng 5, 6 hoặc 9 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại, độc lập với nhau là, được chọn từ S, O và N, trong đó heteroaryl này có 5, 6 hoặc 9 nguyên tử của vòng, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại của vòng được chọn từ N, O và S và được thế bằng 0, 1, hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ oxo, hydroxy, nitro, halogen, C_1-C_4alkyl, C_1-C_4alkenyl, C_1-C_4alkoxy, C_3-C_7xycloalkyl, C_1-C_4alkyl-OH, trihaloC_1-C_4alkyl, mono- và di-C_1-C_4alkylamino, -$C(O)NH_2$, -NH_2, -NO_2, hydroxyC1-C_4alkylamino, hydroxyC_1-C_4alkyl, dị vòng C_1-C_4alkyl có 4-7 cạnh, aminoC_1-C_4alkyl và mono- và di-C_1-C_4alkylaminoC_1-C_4alkyl; hoặc A là 2-naphtyl tùy ý được thế ở vị trí 3 bằng hydroxy và được thế bổ sung bằng 0, 1, hoặc 2 phần tử thế được chọn từ hydroxy, xyano, halogen, C_1-C_4alkyl, C_2-C_4alkenyl, C_1-C_5alkoxy, trong đó alkoxy này không được thế hoặc được thế bằng hydroxy, C_1-C_4alkoxy, amino, N(H)C(O)C_1-C_4alkyl, N(H)$C(O)_2$ C_1-C_4alkyl, dị vòng alkylen có 4 đến 7 cạnh, dị vòng có 4 đến 7 cạnh và mono- và di-C_1-C_4alkylamino; hoặc A là heteroaryl có 6 cạnh có 1-3 nguyên tử của vòng là nitơ, mà heteroaryl có 6 cạnh này được thế bằng phenyl hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 nguyên tử của vòng, 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại của vòng độc lập được chọn từ N, O và S và được thế bằng 0, 1, hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ C_1-C_4alkyl, mono- và di-C_1-C_4alkylamino, hydroxyC_1-C_4alkylamino, hydroxyC_1-C_4alkyl, aminoC_1-C_4alkyl và mono- và di-C_1-C_4alkylaminoC_1-C_4alkyl; hoặc A là heteroaryl hai vòng 9 đến 10 nguyên tử của vòng và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại của vòng độc lập được chọn từ N, O hoặc S, mà heteroaryl hai vòng được thế bằng 0, 1, hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ xyano, halogen, hydroxy, C_1-C_4alkyl, C_2-C_4alkenyl, C_2-C_4alkynyl, C_1-C_4alkoxy và C_1-C_4alkoxy được thế bằng hydroxy, C_1-C_4alkoxy, amino và mono-and

di-C_1-C_4alkylamino; hoặc A là heteroaryl ba vòng 12 hoặc 13 nguyên tử của vòng và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại của vòng độc lập được chọn từ N, O hoặc S, mà heteroaryl ba vòng được thế bằng 0, 1, hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ xyano, halogen, hydroxy, C_1-C_4alkyl, C_2-C_4alkenyl, C_2-C_4alkynyl, C_1-C_4alkoxy, C_1-C_4alkoxy được thế bằng hydroxy, C_1-C_4alkoxy, amino, mono-and di-C_1-C_4alkylamino và heteroaryl, trong đó heteroaryl đã nêu có 5, 6 hoặc 9 nguyên tử của vòng, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại của vòng được chọn từ N, O và S và được thế bằng 0, 1, hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ oxo, hydroxy, nitro, halogen, C_1-C_4alkyl, C_1-C_4alkenyl, C_1-C_4alkoxy, C_3-C_7xycloalkyl, C_1-C_4alkyl-OH, trihaloC_1-C_4alkyl, mono- và di-C_1-C_4alkylamino, -C(O)NH_2, -NH_2, -NO_2, hydroxyC1-C_4alkylamino, hydroxyC_1-C_4alkyl, dị vòng C_1-C_4alkyl có 4-7 cạnh, aminoC_1-C_4alkyl và mono- và di-C_1-C_4alkylaminoC_1-C_4alkyl; B là nhóm có công thức:



trong đó m, n và p độc lập được chọn từ 0 hoặc 1; R, R_1, R_2, R_3, và R_4 độc lập được chọn từ hydro, C_1-C_4alkyl, mà alkyl này tùy ý được thế bằng hydroxy, amino hoặc mono- và di-C_1-C_4akylamino; R_5 và R_6 độc lập được chọn từ hydro và flo; hoặc R và R_3, được kết hợp với nhau tạo ra dị vòng vòng ngưng tụ có 5 hoặc 6 cạnh có 0 hoặc 1 nguyên tử khác loại của vòng bổ sung được chọn từ N, O hoặc S; R_1 và R_3, được kết hợp với nhau tạo ra nhóm C_1-C_3alkylen; R_1 và R_5, được kết hợp với nhau tạo ra nhóm C_1-C_3alkylen; R_3 và R_4, cùng kết hợp với nguyên tử cacbon mà chúng gắn kèm, tạo ra vòng spiro C_3-C_6xycloalkyl; X là CR_AR_B, O, NR_7 hoặc liên kết; R_7 là hydro, hoặc C_1-C_4alkyl; R_A và R_B độc lập được chọn từ hydro và C_1-C_4alkyl, hoặc R_A và R_B, được kết hợp với nhau, tạo ra nhóm C_2-C_5alkylen hóa trị hai; Z là CR_8 hoặc N; trong đó Z là N, X là liên kết; R_8 là hydro hoặc cùng kết hợp với R_6 tạo ra liên kết đôi; hoặc B là nhóm có công thức:



trong đó p và q độc lập được chọn từ 0, 1, và 2; R_9 và R_{13} độc lập được chọn từ hydro và C_1-C_4alkyl; R_{10} và R_{14} độc lập được chọn từ hydro, amino, mono- và di-C_1-C_4akylamino và C_1-C_4alkyl, mà alkyl này tùy ý được thế bằng hydroxy, amino hoặc mono- và di-C_1-C_4akylamino; R_{11} là hydro, C_1-C_4alkyl, amino hoặc mono- và di-C_1-C_4akylamino; R_{12} là hydro hoặc C_1-C_4alkyl; hoặc R_9 và R_{11}, được kết hợp với nhau tạo ra vòng aza no có 4 đến 7 nguyên tử của vòng mà tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm C_1-C_4alkyl; hoặc R_{11} và R_{12}, được kết hợp với nhau tạo ra vòng aza no có 4 đến 7 nguyên tử của vòng mà tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm C_1-C_4alkyl.

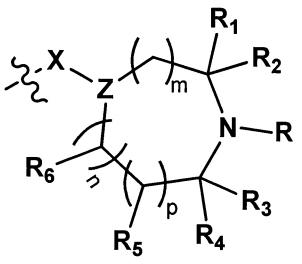
Theo phương án thứ hai, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án thứ nhất, hoặc muối của nó, trong đó A là heteroaryl có 6 cạnh có 1-3 nguyên tử của vòng là nitơ, mà heteroaryl có 6 cạnh được thế bằng phenyl hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 nguyên tử của vòng, 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại của vòng độc lập được chọn từ N, O và S và được thế bằng 0, 1, hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ C_1-C_4alkyl, mono- và di-C_1-C_4alkylamino, hydroxyC_1-C_4alkylamino, hydroxyC_1-C_4alkyl, aminoC_1-C_4alkyl và mono- và di-C_1-C_4alkylaminoC_1-C_4alkyl; hoặc A là heteroaryl hai vòng có 9 đến 10 nguyên tử của vòng và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại của vòng độc lập được chọn từ N, O hoặc S, mà heteroaryl được thế bằng 0, 1, hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ xyano, halogen, hydroxy, C_1-C_4alkyl, C_2-C_4alkenyl, C_2-C_4alkynyl, C_1-C_4alkoxy và C_1-C_4alkoxy được thế bằng hydroxy, C_1-C_4alkoxy, amino và mono-and di-C_1-C_4alkylamino.

Theo phương án thứ ba, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án thứ nhất, hoặc muối của nó, trong đó A là 2-hydroxy-phenyl được thế bằng 0, 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ C_1-C_4alkyl, haloC_1-C_4alkyl C_1-C_4alkoxy, hydroxy, xyano, halogen, amino, mono- và di-C_1-C_4alkylamino, heteroaryl và C_1-C_4alkyl được thế bằng hydroxy

hoặc amino, mà heteroaryl có 5 hoặc 6 nguyên tử của vòng, 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại của vòng được chọn từ N, O và S và được thế bằng 0, 1, hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ C_1-C_4alkyl, mono- và di-C_1-C_4alkylamino, hydroxyC_1-C_4alkylamino, hydroxyC_1-C_4alkyl, dị vòng C_1-C_4alkyl có 4-7 cạnh, aminoC_1-C_4alkyl và mono- và di-C_1-C_4alkylaminoC_1-C_4alkyl.

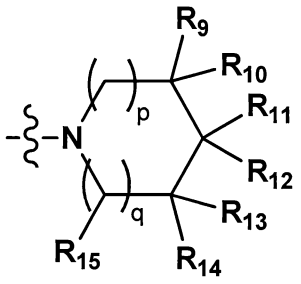
Theo phương án thứ tư, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án thứ nhất, hoặc muối của nó, trong đó A là 2-naphtyl tùy ý được thế ở vị trí 3 bằng hydroxy và được thế bổ sung bằng 0, 1, hoặc 2 phần tử thế được chọn từ hydroxy, xyano, halogen, C_1-C_4alkyl, C_2-C_4alkenyl, C_1-C_4alkoxy, trong đó alkoxy này không được thế hoặc được thế bằng hydroxy, C_1-C_4alkoxy, amino, N(H)C(O)C_1-C_4alkyl, N(H)C(O)$_2$ C_1-C_4alkyl, dị vòng có 4 đến 7 cạnh và mono- và di-C_1-C_4alkylamino; hoặc

Theo phương án thứ năm, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án thứ nhất đến phương án thứ tư, hoặc muối của chúng, trong đó B là nhóm có công thức:



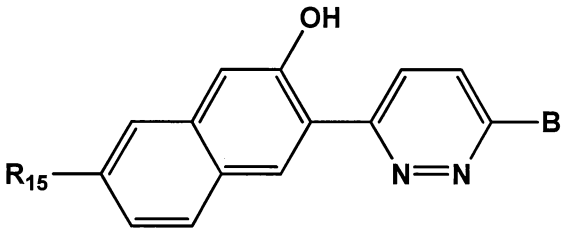
trong đó m, n và p là độc lập được chọn từ 0 hoặc 1; R, R_1, R_2, R_3, và R_4 độc lập được chọn từ hydro, C_1-C_4alkyl, mà alkyl này tùy ý được thế bằng hydroxy, amino hoặc mono- và di-C_1-C_4akylamino; R_5 và R_6 là hydro; hoặc R và R_3, được kết hợp với nhau tạo ra dị vòng vòng ngưng tụ có 5 hoặc 6 cạnh có 0 hoặc 1 nguyên tử khác loại của vòng bổ sung được chọn từ N, O hoặc S; R_1 và R_3, được kết hợp với nhau tạo ra nhóm C_1-C_3alkylen; R_1 và R_5, được kết hợp với nhau tạo ra nhóm C_1-C_3alkylen; R_3 và R_4, được kết hợp với nhau với nguyên tử cacbon mà chúng gắn kèm, tạo ra vòng spiro C_3-C_6xycloalkyl; X là CR_AR_B, O, NR_7 hoặc liên kết; R_A và R_B độc lập được chọn từ hydro và C_1-C_4alkyl, hoặc R_A và R_B, được kết hợp với nhau, tạo ra nhóm C_2-C_5alkylen hóa trị hai; Z là CR_8 hoặc N; trong đó Z là N, X là liên kết; R_8 là hydro hoặc cùng kết hợp với R_6 tạo ra liên kết đôi.

Theo phương án thứ sáu, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án thứ nhất đến phương án thứ tư, hoặc muối của nó, trong đó B là nhóm có công thức:



trong đó p và q độc lập được chọn từ 0, 1, và 2; R_9 và R_{13} độc lập được chọn từ hydro và C_1-C_4alkyl; R_{10} và R_{14} độc lập được chọn từ hydro, amino, mono- và di-C_1-C_4akylamino và C_1-C_4alkyl, mà alkyl tùy ý được thế bằng hydroxy, amino hoặc mono- và di-C_1-C_4akylamino; R_{11} là hydro, C_1-C_4alkyl, amino hoặc mono- và di-C_1-C_4akylamino; R_{12} là hydro hoặc C_1-C_4alkyl; hoặc R_9 và R_{11}, được kết hợp với nhau tạo ra vòng aza no có 4 đến 7 nguyên tử của vòng mà tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm C_1-C_4alkyl; hoặc R_{11} và R_{12}, được kết hợp với nhau tạo ra vòng aza no có 4 đến 7 nguyên tử của vòng mà tùy ý được thế bằng 1-3 nhóm C_1-C_4alkyl.

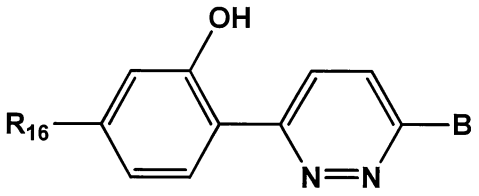
Theo phương án thứ bảy, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án thứ nhất hoặc phương án thứ ba, hoặc muối của chúng, mà hợp chất này được biểu diễn bằng công thức (II):



(II)

trong đó R_{15} là hydro, hydroxyl, C_1-C_4alkoxy, alkoxy này tùy ý được thế bằng hydroxy, metoxy, amino, mono- và di-metylamino hoặc morpholin.

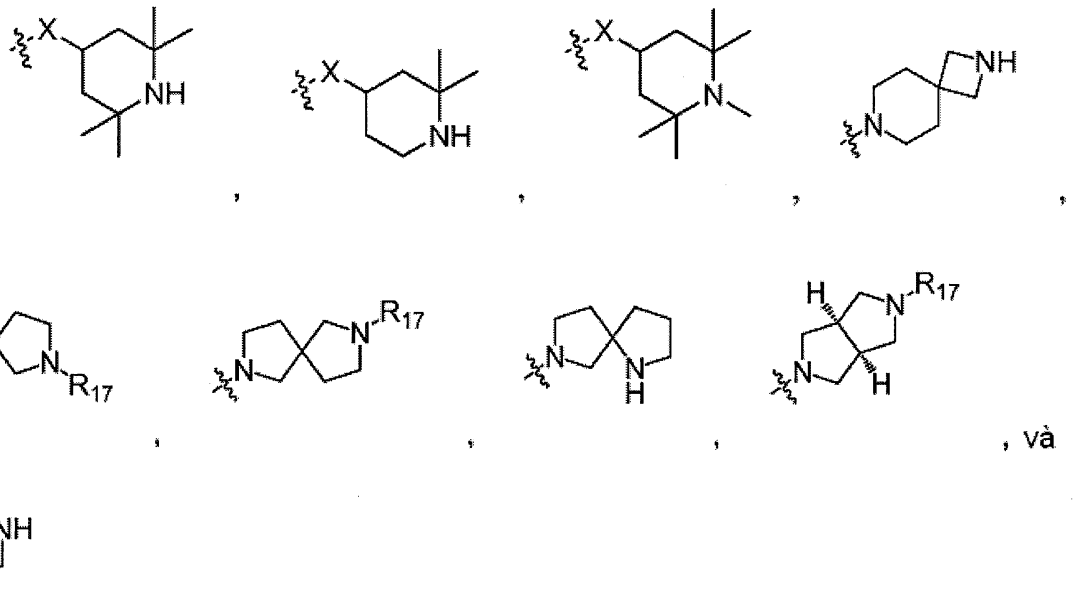
Theo phương án thứ tám, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án thứ nhất hoặc phương án thứ tư, hoặc muối của chúng, mà hợp chất này được biểu diễn bằng Công thức (III):



(III)

trong đó R_{16} là heteroaryl có 5 cạnh có một nguyên tử của vòng là nitơ và 0 hoặc 1 nguyên tử khác loại của vòng bổ sung được chọn từ N, O hoặc S, trong đó heteroaryl này tùy ý được thế bằng C_1-C_4alkyl.

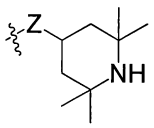
Theo phương án thứ chín, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án thứ nhất đến phương án thứ tư, phương án thứ bảy và thứ tám, hoặc muối của nó, trong đó B là được chọn từ



trong đó X là O hoặc N(Me); và R_{17} là hydro hoặc metyl.

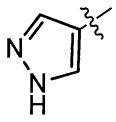
Theo phương án thứ mười, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án thứ nhất đến phương án thứ năm và phương án thứ bảy đến phương án thứ chín, hoặc muối của chúng, trong đó X là -O-.

Theo phương án thứ mười một, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án thứ nhất đến phương án thứ năm và phương án thứ bảy đến phương án thứ chín, hoặc muối của chúng, trong đó B là:



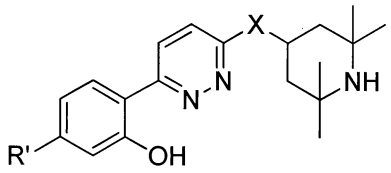
.

Theo phương án thứ mười hai, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án thứ tám đến phương án thứ mười một, hoặc muối của chúng, trong đó R_{16} là:



.

Theo phương án thứ mười ba, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án thứ nhất, hoặc muối của nó, trong đó hợp chất này có công thức (IV):



(IV)

trong đó X là -O- hoặc

; R' là heteroaryl có 5 cạnh tùy ý được thế bằng 0, 1, hoặc 2 nhóm được chọn từ oxo, hydroxy, nitro, halogen, C_1-C_4alkyl, C_1-C_4alkenyl, C_1-C_4alkoxy, C_3-C_7xycloalkyl, C_1-C_4alkyl-OH, trihaloC_1-C_4alkyl, mono- và di-C_1-C_4alkylamino, -C(O)NH_2, -NH_2, -NO_2, hydroxyC1-C_4alkylamino, hydroxyC_1-C_4alkyl, dị vòng C_1-C_4alkyl 4-7 cạnh, aminoC_1-C_4alkyl và mono- và di-C_1-C_4alkylaminoC_1-C_4alkyl.

Theo phương án thứ mười bốn, hợp chất theo sáng chế là hợp chất, hoặc muối của nó, được chọn từ:

6-(naphtalen-2-yl)-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin;

6-(benzo[b]thio-phen-2-yl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetra-metylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin;

2-(6-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-ylamino)-pyridazin-3-yl)phenol;

2-(6-(metyl-(2,2,6,6-tetra-metylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)benzo[b]-thiophen-5-carbonitril;

6-(quinolin-3-yl)-N-(2,2,6,6-tetrametyl-piperidin-4-yl)pyridazin-3-amin;

3-(benzo[b]-thiophen-2-yl)-6-(2,2,6,6-tetra-metylpiperidin-4-yloxy)pyridazin;

2-(6-(metyl-(2,2,6,6-tetra-metylpiperidin-4-yl)amino)-pyridazin-3-yl)phenol;

6-(6-(metyl-(2,2,6,6-tetra-metylpiperidin-4-yl)amino)-pyridazin-3-yl)naphtalen-2-ol;

6-(benzo[b]-thiophen-2-yl)-N-(2,2,6,6-tetra-metylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin;

7-(6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)oxy)pyridazin-3-yl)isoquinolin;

6-(6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)oxy)pyridazin-3-yl)isoquinolin;

N-metyl-6-(quinolin-7-yl)-N-(2,2,6,6-tetrametyl-piperidin-4-yl)pyridazin-3-amin;

N-metyl-6-(quinolin-6-yl)-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin;

6-(isoquinolin-7-yl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin;

6-(isoquinolin-6-yl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin;

6-(imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl-pyridazin-3-yl)-metyl-(2,2,6,6-tetrametyl-piperidin-4-yl)-amin;

metyl-[6-(6-phenyl-pyridin-3-yl)-pyridazin-3-yl]-(2,2,6,6-tetrametyl-piperidin-4-yl)-amin;

metyl-[6-(6-pyrol-1-yl-pyridin-3-yl)-pyridazin-3-yl]-(2,2,6,6-tetrametyl-piperidin-4-yl)-amin;

metyl-[6-(6-pyrazol-1-yl-pyridin-3-yl)-pyridazin-3-yl]-(2,2,6,6-tetrametyl-piperidin-4-yl)-amin;

metyl-(6-quinoxalin-2-yl-pyridazin-3-yl)-(2,2,6,6-tetrametyl-piperidin-4-yl)-amin;

metyl-(6-quinolin-3-yl-pyridazin-3-yl)-(2,2,6,6-tetrametyl-piperidin-4-yl)-amin;

N-metyl-6-(phtalazin-6-yl)-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin;

6-(benzo[c][1,2,5]oxa-diazol-5-yl)-N-(2,2,6,6-tetrametyl-piperidin-4-yl)pyridazin-3-amin;

6-(benzo[d]thiazol-5-yl)-N-(2,2,6,6-tetrametyl-piperidin-4-yl)pyridazin-3-amin;

6-(2-metylbenzo-[d]oxazol-6-yl)-N-(2,2,6,6-tetrametyl-piperidin-4-yl)pyridazin-3-amin;

3-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)naphtalen-2-ol;

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

3-(6-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-ylamino)pyridazin-3-yl)naphtalen-2-ol;

5-clo-2-(6-(1,2,2,6,6-pentametylpiperidin-4-ylamino)pyridazin-3-yl)phenol;

4-hydroxy-3-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)benzonitril;

3-[6-(2,2,6,6-tetrametyl-piperidin-4-yloxy)-pyridazin-3-yl]-naphtalen-2-ol;

2-{6-[metyl-(2,2,6,6-tetrametyl-piperidin-4-yl)-amino]-pyridazin-3-yl}-4-triflometyl-phenol;

2-flo-6-{6-[metyl-(2,2,6,6-tetrametyl-piperidin-4-yl)-amino]-pyridazin-3-yl}-phenol;

3,5-dimetoxy-2-{6-[metyl-(2,2,6,6-tetrametyl-piperidin-4-yl)-amino]-pyridazin-3-yl}-phenol;

4,5-dimetoxy-2-{6-[metyl-(2,2,6,6-tetrametyl-piperidin-4-yl)-amino]-pyridazin-3-yl}-phenol;

5-metoxy-2-{6-[metyl-(2,2,6,6-tetrametyl-piperidin-4-yl)-amino]-pyridazin-3-yl}-phenol;

4,5-diflo-2-{6-[metyl-(2,2,6,6-tetrametyl-piperidin-4-yl)-amino]-pyridazin-3-yl}-phenol;

5-flo-2-{6-[metyl-(2,2,6,6-tetrametyl-piperidin-4-yl)-amino]-pyridazin-3-yl}-phenol;

3-hydroxy-4-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)benzonitril;

1-allyl-6-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)naphtalen-2-ol;

6-(benzo[b]thiophen-2-yl)-N-(1,2,2,6,6-pentametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin;

N-allyl-3-hydroxy-4-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)benzamit;

2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(1H-pyrazol-1-yl)phenol;

5-(5-metyl-oxazol-2-yl)-2-{6-[metyl-(2,2,6,6-tetrametyl-piperidin-4-yl)-amino]-pyridazin-3-yl}-phenol;

5-(4-hydroxymetyl)-1*H*-pyrazol-1-yl)-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol;

5-(1H-imidazol-1-yl)-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametyl-piperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol;

5-(4-amino-1*H*-pyrazol-1-yl)-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol;

5-(4-amino-1*H*-pyrazol-1-yl)-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol;

5-(3-amino-pyrazol-1-yl)-2-{6-[metyl-(2,2,6,6-tetrametyl-piperidin-4-yl)-amino]-pyridazin-3-yl}-phenol;

2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(1-(2-morpholino-etyl)-1H-pyrazol-4-yl)phenol;

2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)phenol;

5-(5-amino-1H-pyrazol-1-yl)-2-(6-(metyl-(2,2,6,6-tetrametyl-piperidin-4-yl)amino) pyridazin-3-yl)phenol;

2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-4-(1H-pyrazol-1-yl)phenol;

2-{6-[(2-hydroxy-etyl)-(2,2,6,6-tetrametyl-piperidin-4-yl)-amino]-pyridazin-3-yl}-5-pyrazol-1-yl-phenol;

2-(6-(piperidin-4-yloxy)pyridazin-3-yl)-5-(1*H*-pyrazol-1-yl)phenol;

2-(6-(((2S,4R,6R)-2,6-dimetylpiperidin-4-yl)oxy)pyridazin-3-yl)-5-(1H-pyrazol-1-yl)phenol;

2-(6-((-2,6-dimetylpiperidin-4-yl)oxy)pyridazin-3-yl)-5-(1H-pyrazol-1-yl)phenol;

2-(6-((-2,6-dimetylpiperidin-4-yl)oxy)pyridazin-3-yl)-5-(1H-pyrazol-1-yl)phenol;

5-(1*H*-pyrazol-1-yl)-2-(6-(pyrolidin-3-yloxy)pyridazin-3-yl)phenol;

2-(6-((-2-metylpiperidin-4-yl)oxy)pyridazin-3-yl)-5-(1*H*-pyrazol-1-yl)phenol;

(S)-5-(1*H*-Pyrazol-1-yl)-2-(6-(pyrolidin-3-ylmetoxy)pyridazin-3-yl)phenol;

(R)-5-(1*H*-pyrazol-1-yl)-2-(6-(pyrolidin-3-ylmetoxy)pyridazin-3-yl)phenol;

2-(6-((3-flopiperidin-4-yl)oxy)pyridazin-3-yl)-5-(1H-pyrazol-1-yl)-phenol;

2-[6-(1,2,2,6,6-pentametyl-piperidin-4-yloxy)-pyridazin-3-yl]-5-pyrazol-1-yl-phenol;

5-pyrazol-1-yl-2-[6-(2,2,6,6-tetrametyl-piperidin-4-yloxy)-pyridazin-3-yl]-phenol;

5-(1H-pyrazol-4-yl)-2-(6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)oxy)pyridazin-3-yl)phenol.;

2-(6-piperazin-1-yl-pyridazin-3-yl)-5-pyrazol-1-yl-phenol;

3-[6-(azetidin-3-ylamino)-pyridazin-3-yl]-naphtalen-2-ol;

2-[6-(azetidin-3-ylamino)-pyridazin-3-yl]-5-pyrazol-1-yl-phenol;

2-[6-(3,5-dimetyl-piperazin-1-yl)-pyridazin-3-yl]-5-pyrazol-1-yl-phenol;

2-[6-(7-metyl-2,7-diaza-spiro[4.4]non-2-yl)-pyridazin-3-yl]-5-pyrazol-1-yl-phenol;

2-(6-[1,4]diazepan-1-yl-pyridazin-3-yl)-5-pyrazol-1-yl-phenol;

2-{6-[4-(2-hydroxy-etyl)-piperazin-1-yl]-pyridazin-3-yl}-5-pyrazol-1-yl-phenol;

2-[6-(3,6-diaza-bixyclo[3.2.1]oct-3-yl)-pyridazin-3-yl]-5-pyrazol-1-yl-phenol;

2-[6-(2,7-diaza-spiro[3.5]non-7-yl)-pyridazin-3-yl]-5-pyrazol-1-yl-phenol;

2-[6-(3-hydroxy-metyl-piperazin-1-yl)-pyridazin-3-yl]-5-pyrazol-1-yl-phenol;

2-[6-(1,7-diaza-spiro[4.4]non-7-yl)-pyridazin-3-yl]-5-pyrazol-1-yl-phenol;

2-[6-(4-amino-4-metyl-piperidin-1-yl)-pyridazin-3-yl]-5-pyrazol-1-yl-phenol;

2-[6-(3-dimetyl-amino-piperidin-1-yl)-pyridazin-3-yl]-5-pyrazol-1-yl-phenol;

2-[6-(1,2,2,6,6-pentametyl-piperidin-4-ylamino)-pyridazin-3-yl]-5-pyrazol-1-yl-phenol;

2-[6-(3,3-dimetyl-piperazin-1-yl)-pyridazin-3-yl]-5-pyrazol-1-yl-phenol;

2-(6-(7-(2-hydroxyetyl)-2,7-diazaspiro[4.4]-nonan-2-yl)pyridazin-3-yl)-5-(1H-pyrazol-1-yl)phenol;

2-(6-((3aR,6aS)-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)pyridazin-3-yl)-5-(1H-pyrazol-1-yl)phenol;

3-(6-(piperazin-1-yl)pyridazin-3-yl)naphtalen-2,7-diol;

5-pyrazol-1-yl-2-[6-(1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-4-yl)-pyridazin-3-yl]-phenol;

2-(6-piperidin-4-yl-pyridazin-3-yl)-5-pyrazol-1-yl-phenol;

3-(6-(1,2,3,6-tetra-hydropyridin-4-yl)pyridazin-3-yl)naphtalen-2-ol;

3-(6-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)pyridazin-3-yl)naphtalen-2,7-diol;

3-(6-(2,2,6,6-tetrametyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)pyridazin-3-yl)naphtalen-2,7-diol;

3-(6-(1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)pyridazin-3-yl)naphtalen-2,7-diol;

3-(6-(piperidin-4-yl)pyridazin-3-yl)naphtalen-2,7-diol;

3-(6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)oxy)pyridazin-3-yl)naphtalen-2,7-diol;

3-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)naphtalen-2,7-diol;

3-(6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)naphtalen-2,7-diol;

este tert-butyl của axit [3-(7-hydroxy-6-{6-[metyl-(2,2,6,6-tetrametyl-piperidin-4-yl)-amino]-pyridazin-3-yl}-naphtalen-2-yloxy)-propyl]-carbamic;

7-(3-amino-propoxy)-3-{6-[metyl-(2,2,6,6-tetrametyl-piperidin-4-yl)-amino]-pyridazin-3-yl}-naphtalen-2-ol;

N-[3-(7-hydroxy-6-{6-[metyl-(2,2,6,6-tetrametyl-piperidin-4-yl)-amino]-pyridazin-3-yl}-naphtalen-2-yloxy)-propyl]-axetamit;

7-(3-hydroxypropoxy)-3-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)naphtalen-2-ol;

7-(3-metoxypropoxy)-3-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)naphtalen-2-ol;

7-(2-morpholinoetoxy)-3-(6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)oxy)pyridazin-3-yl)naphtalen-2-ol;

3-(6-(piperidin-4-ylmetyl)pyridazin-3-yl)naphtalen-2-ol;

5-(1H-pyrazol-1-yl)-2-(6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)metyl)pyridazin-3-yl)phenol;

3-metoxy-2-(6-(metyl(2,2,6-trimetylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(5-metyloxazol-2-yl)phenol;

2-(6-((6S)-6-((S)-1-hydroxyetyl)-2,2-dimetylpiperidin-4-yloxy)pyridazin-3-yl)-5-(1H-pyrazol-1-yl)phenol;

7-hydroxy-6-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-2-naphthonitril;

3-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-7-(piperidin-1-ylmetyl)naphtalen-2-ol;

3-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-7-(pyrolidin-1-ylmetyl)naphtalen-2-ol;

1-bromo-6-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)naphtalen-2,7-diol;

1-clo-6-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)naphtalen-2,7-diol;

7-metoxy-3-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)naphtalen-2-ol;

7-metoxy-3-(6-(metyl(1,2,2,6,6-pentametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)naphtalen-2-ol;

7-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-3-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)naphtalen-2-ol;

3-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-7-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)naphtalen-2-ol;

7-(diflometyl)-3-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)naphtalen-2-ol;

7-((4-hydroxy-2-metylbutan-2-yl)oxy)-3-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)naphtalen-2-ol;

7-(3-hydroxy-3-metylbutoxy)-3-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)naphtalen-2-ol;

2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)benzen-1,3-diol;

3-metoxy-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)phenol;

5-(1H-pyrazol-4-yl)-2-(6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-(triflometoxy)phenol;

2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-(triflometoxy)phenol;

2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)-3-(triflometoxy)phenol;

4-(3-hydroxy-4-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(triflometoxy)phenyl)-1-metylpyridin-2(1H)-on;

3-metoxy-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)phenol;

3-metoxy-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)phenol;

3-metoxy-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(pyridin-3-yl)phenol;

5-(1-xyclopentyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-metoxy-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol;

3',5-dimetoxy-4-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-ol;

3-(benzyloxy)-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(5-metyloxazol-2-yl)phenol;

3-etoxy-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(5-metyloxazol-2-yl)phenol;

3-(xyclopropylmetoxy)-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)-pyridazin-3-yl)-5-(5-metyloxazol-2-yl)phenol;

2-metyl-5-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-6-ol;

5-clo-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol;

5-(1H-pyrazol-1-yl)-2-(6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol;

3-hydroxy-4-(6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)benzonitril;

2-(6-((2,2-dimetylpiperidin-4-yl)oxy)pyridazin-3-yl)-5-(1H-pyrazol-1-yl)phenol;

2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-4-(1H-pyrazol-4-yl)phenol;

2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-4-(4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)phenol;

2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-4-(4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl)phenol;

4-(1H-indol-2-yl)-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol;

4-(xyclopent-1-en-1-yl)-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol;

2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-4-(1H-pyrazol-3-yl)phenol;

4-(4-hydroxy-3-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenyl)pyridin-2-ol;

4-(4-hydroxy-3-(6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)oxy)pyridazin-3-yl)phenyl)-1-metylpyridin-2(1H)-on;

4-(4-hydroxy-3-(6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)oxy)pyridazin-3-yl)phenyl)pyridin-2-ol;

5-(1H-indazol-7-yl)-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol;

4-clo-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)phenol;

4-flo-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)phenol;

5-flo-4-(1H-imidazol-4-yl)-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol;

5-flo-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-4-(1H-pyrazol-4-yl)phenol;

5-flo-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-4-(1H-pyrazol-5-yl)phenol;

6-hydroxy-5-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-on;

6-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-1,4-dihydroindeno[1,2-c]pyrazol-7-ol;

muối 6-hydroxy-5-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-on oxim hydroclorua;

5-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1,6-diol;

muối 2-amino-6-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-8H-indeno[1,2-d]thiazol-5-ol hydroclorua;

muối 9-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5,6-dihydroimidazo[5,1-a]isoquinolin-8-ol hydroclorua;

4-hydroxy-3-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-N-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl)benzamit;

4-(4-(hydroxymetyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol;

5-(1H-pyrazol-4-yl)-2-(6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)metyl)pyridazin-3-yl)phenol;

6-(3-(benzyloxy)isoquinolin-6-yl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin;

6-(1-(benzyloxy)isoquinolin-7-yl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin;

muối 3-flo-5-(2-metoxypyridin-4-yl)-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol hydroclorua;

muối 4-(3-flo-5-hydroxy-4-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenyl)pyridin-2(1H)-on hydroclorua;

muối 4-(3-flo-5-hydroxy-4-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenyl)-1-metylpyridin-2(1H)-on hydroclorua;

muối 5-(3-flo-5-hydroxy-4-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenyl)-1-metylpyridin-2(1H)-on hydroclorua;

muối 3-flo-5-(1H-pyrazol-4-yl)-2-(6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)oxy)pyridazin-3-yl)phenol hydroclorua;

muối 5-clo-3-flo-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol hydroclorua;

muối 3-flo-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)phenol hydroclorua;

muối 3-flo-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)phenol hydroclorua;

5-(5-metoxypyridin-3-yl)-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol;

5-(3-hydroxy-4-(6-metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenyl)pyridin-2-ol;

4-(3-hydroxy-4-(6-metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenyl)pyridin-2-ol;

5-(6-metoxypyridin-3-yl)-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol;

5-(3-hydroxy-4-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenyl)-3-(triflometyl)pyridin-2-ol;

5-(3-hydroxy-4-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenyl)-1-metylpyridin-2(1H)-on;

4-(3-hydroxy-4-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenyl)-1-metylpyridin-2(1H)-on;

5-(2-metoxypyridin-4-yl)-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol;

4-(3-hydroxy-4-(6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)oxy)pyridazin-3-yl)phenyl)pyridin-2-ol;

5-(6-(dimetylamino)pyridin-3-yl)-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol;

4-(3-hydroxy-4-(6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)oxy)pyridazin-3-yl)phenyl)-1-metylpyridin-2(1H)-on;

2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(pyrimidin-5-yl)phenol;

5-(3-hydroxy-4-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenyl)pyridin-3-ol;

1-xyclopropyl-4-(3-hydroxy-4-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenyl)pyridin-2(1H)-on;

2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)phenol;

5-(xyclopent-1-en-1-yl)-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol;

5-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol;

5-(imidazo[1,5-a]pyridin-7-yl)-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol;

5-(imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol;

2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(2-metylpyridin-4-yl)phenol;

5-(1H-imidazol-2-yl)-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol;

5-(1H-imidazol-4-yl)-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol;

5-(imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol;

2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)phenol;

2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(4-metyl-1H-imidazol-2-yl)phenol;

2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)phenol;

2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)phenol;

2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(4-nitro-1H-imidazol-2-yl)phenol;

2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(2-metyl-1H-imidazol-4-yl)phenol;

5-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-4-yl)-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol;

1-(3-hydroxy-4-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

2-(6-((3aR,6aS)-5-(2-hydroxyetyl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)pyridazin-3-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)phenol;

2-(6-((3aR,6aS)-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)pyridazin-3-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)phenol;

2-(6-((3aR,6aS)-5-metylhexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)pyridazin-3-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)phenol;

4-(3-hydroxy-4-(6-(5-metylhexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)pyridazin-3-yl)phenyl)-1-metylpyridin-2(1H)-on;

4-(3-hydroxy-4-(6-((3aR,6aR)-1-metylhexahydropyrolo[3,4-b]pyrol-5(1H)-yl)pyridazin-3-yl)phenyl)-1-metylpyridin-2(1H)-on;

2-(6-(2,7-diazaspiro[4.5]decan-2-yl)pyridazin-3-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)phenol; và

4-(4-(6-(2,7-diazaspiro[4.5]decan-2-yl)pyridazin-3-yl)-3-hydroxyphenyl)-1-metylpyridin-2(1H)-on.

Theo phương án thứ mười lăm, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa lượng có hiệu quả điều trị bệnh của hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ thứ nhất

đến phương án thứ mười bốn, hoặc muối dược dụng của nó và một hoặc nhiều chất mang dược dụng.

Theo phương án thứ mười sáu, sáng chế đề xuất chế phẩm chứa lượng có hiệu quả điều trị của hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ thứ nhất đến phương án thứ mười bốn hoặc muối dược dụng của nó và một hoặc nhiều đồng chất có hoạt tính điều trị bệnh.

Theo phương án thứ mười bảy, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ thứ nhất đến phương án thứ mười bốn hoặc muối dược dụng của nó, để dùng làm thuốc chữa bệnh.

Theo phương án thứ mười tám, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ thứ nhất đến phương án thứ mười bốn hoặc muối dược dụng của nó, để dùng trong việc điều trị tình trạng liên quan đến suy giảm SMN.

Theo phương án thứ mười chín, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án thứ hai mươi, hoặc muối dược dụng của nó, để dùng trong việc điều trị bệnh teo cơ tủy.

Theo phương án thứ hai mươi, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ thứ nhất đến phương án thứ mười bốn, hoặc muối dược dụng của nó, trong việc bào chế thuốc chữa bệnh để điều trị bệnh teo cơ tủy.

Với mục đích diễn giải bản mô tả này, các định nghĩa sau được áp dụng và ở các vị trí bất kỳ thích hợp, các thuật ngữ này được dùng ở dạng số ít cũng sẽ bao gồm dạng số nhiều và ngược lại.

Khi được dùng trong bản mô tả, thuật ngữ "chất điều biến SMN" bao gồm các chất, như là hợp chất theo sáng chế, mà có khả năng điều biến, ví dụ, làm gia tăng, nồng độ protein SMN bằng ít nhất một trong nhiều cơ chế có thể. Một tập hợp không giới hạn của các cơ chế này bao gồm việc hoạt hóa promoter SMN, điều biến việc cắt nối (ví dụ, ngăn cản việc exon 7 bị cắt khỏi gen SMN), và sự điều biến độ bền của protein SMN. Chất điều biến SMN có thể điều biến, ví dụ, làm gia tăng nồng độ FL-SMN và/hoặc SMNΔ7 thông qua cơ chế bất kỳ trong số các cơ chế đã nêu, và/hoặc có thể ngăn cản SMNΔ7 khỏi bị phân hủy.

Khi được dùng trong bản mô tả, thuật ngữ "hợp chất theo sáng chế" bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở hợp chất có công thức (I) và hợp chất có công thức (I-A)

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "tình trạng liên quan đến suy giảm SMN" bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở bệnh teo cơ tủy sống (SMA), bệnh cứng đa khớp bẩm sinh loại do nguyên nhân thần kinh (AMC bẩm sinh), và bệnh xơ cứng teo cơ một bên (Amyotrophic Lateral Sclerosis -ALS).

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "bệnh teo cơ tủy", "SMA", bao gồm ba dạng SMA khởi phát ở trẻ em: typ I (bệnh Werdnig-Hoffmann); typ II (dạng trung bình, mạn tính), Typ III (bệnh Kugelberg-Welander, hoặc bệnh teo cơ tủy ở tuổi thiếu niên); typ IV khởi phát ở người trưởng thành; cũng như các dạng khác của SMA, bao gồm bệnh liên quan đến nhiễm sắc thể X, bệnh teo cơ tủy sống kèm theo suy hô hấp (SMARD), bệnh teo cơ tủy sống và hành tủy (bệnh Kennedy, hoặc bệnh teo hành tủy-tủy sống), và bệnh teo cơ xa tủy.

Với mục đích diễn giải bản mô tả này, các định nghĩa sau đây được áp dụng và ở các vị trí bất kỳ thích hợp, các thuật ngữ được dùng ở dạng số ít cũng sẽ bao gồm dạng số nhiều và ngược lại.

Khi được dùng trong bản mô tả, thuật ngữ "C_{1-10}alkyl" dùng để chỉ gốc hydrocacbon no hoàn toàn phân nhánh hoặc không phân nhánh có 1 đến 10 nguyên tử cacbon. Thuật ngữ "C_{1-6}alkyl" và "C_{1-4}alkyl" được hiểu tương ứng. Các ví dụ đại diện cho C_{1-10}alkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metyl, etyl, *n*-propyl, *iso*-propyl, *n*-butyl, *sec*-butyl, *iso*-butyl, *tert*-butyl, *n*-pentyl, isopentyl, neopentyl, *n*-hexyl, 3-metylhexyl, 2,2-dimetylpentyl, 2,3-dimetylpentyl, *n*-heptyloxy, *n*-octyl, *n*-nonyl và *n*-dexyl.

Khi được dùng trong bản mô tả, thuật ngữ "C_{1-10}alkylen" dùng để chỉ các nhóm alkyl hóa trị hai như được xác định trên đây có 1 đến 10 nguyên tử cacbon. Thuật ngữ "C_{1-6}alkylen" và "C_{1-4}alkylen" được hiểu tương ứng. Các ví dụ đại diện cho C_{1-10}alkylen bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metylen, etylen, *n*-propylen, *iso*-propylen, *n*-butylen, *sec*-butylen, *iso*-butylen, *tert*-butylen, *n*-pentylen, isopentylen, neopentylen, *n*-hexylen, 3-metylhexylen, 2,2- dimetylpentylen, 2,3-dimetylpentylen, *n*-heptylen, *n*-octylen, *n*-nonylen và *n*-dexylen.

Khi được dùng trong bản mô tả, thuật ngữ "haloC_{1-10}alkyl" dùng để chỉ nhóm C_{1-10}alkyl như được xác định trên đây, trong đó ít nhất một trong các nguyên tử hydro được thay thế bằng nguyên tử halo. Nhóm haloC_{1-10}alkyl này có thể là monohaloC_{1-10}alkyl, dihaloC_{1-10}alkyl hoặc polyhaloC_{1-10}alkyl bao gồm perhaloC_{1-10}alkyl. MonohaloC_{1-10}alkyl có một iodo, bromo, clo hoặc flo bên trong nhóm alkyl. Nhóm dihaloC_{1-10}alkyl và polyhaloC_{1-10}alkyl có thể có hai hoặc nhiều nguyên tử halo giống nhau hoặc sự kết hợp của các nhóm halo khác nhau bên trong nhóm alkyl này. Thông thường các nhóm polyhaloC_{1-10}alkyl chứa đến 12, hoặc 10, hoặc 8, hoặc 6, hoặc 4, hoặc 3, hoặc 2 nhóm halo. Các ví dụ không giới hạn của haloC_{1-10}alkyl bao gồm flometyl, diflometyl, triflometyl, clometyl, diclometyl, triclometyl, pentafloetyl, heptaflopropyl, difloclometyl, dicloflometyl, difloetyl, diflopropyl, dicloetyl và diclopropyl. Nhóm perhaloC_{1-10}alkyl dùng để chỉ nhóm C_{1-10}alkyl có tất cả nguyên tử cacbon được thay thế bằng các nguyên tử halo.

Thuật ngữ "aryl" dùng để chỉ nhóm hydrocacbon vòng thơm có 6-20 nguyên tử cacbon trong thành phần vòng. Thông thường, aryl là aryl một vòng, aryl hai vòng hoặc aryl ba vòng có 6-20 nguyên tử cacbon và gồm một hoặc nhiều vòng thơm được ngưng tụ với một hoặc nhiều vòng hydrocacbon không phải vòng thơm. Các ví dụ không giới hạn của aryl bao gồm phenyl, naphtyl hoặc tetrahydronaphtyl.

Khi được dùng trong bản mô tả, thuật ngữ "C_{1-10}alkoxy" dùng để chỉ C_{1-10}alkyl-O-, trong đó C_{1-10}alkyl như được xác định trên đây. Các ví dụ đại diện cho C_{1-10}alkoxy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metoxy, etoxy, propoxy, 2-propoxy, butoxy, *tert*-butoxy, pentyloxy, hexyloxy, heptyloxy, octyloxy- và dexyloxy-.

Khi được dùng trong bản mô tả, thuật ngữ "heteroxyclyl" hoặc "heteroxyclo" dùng để chỉ vòng hoặc hệ thống vòng không phải vòng thơm no hoặc không no, mà là vòng một vòng có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh vòng chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S và N, hệ thống vòng hai vòng có 7, 8, 9, 10, 11, hoặc 12 cạnh chứa 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S và N, hoặc hệ thống vòng ba vòng có 10, 11, 12, 13, 14 hoặc 15 cạnh và chứa 1, 2, 3, 4, 5, 6 hoặc 7 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S và N, trong đó N và S này còn có thể tùy ý được oxi hóa thành các trạng thái oxi hóa

khác. Gốc dị vòng này có thể được gắn qua nguyên tử khác loại hoặc nguyên tử cacbon. Heterocyclyl này có thể bao gồm các vòng ngưng tụ hoặc các vòng có cầu cũng như các vòng chứa vòng spiro. ví dụ của các dị vòng bao gồm tetrahydrofuran (THF), dihydrofuran, 1, 4-dioxan, morpholin, 1,4-dithian, piperazin, piperidin, 1,3-dioxolan, imidazolidin, imidazolin, pyrolin, pyrolidin, tetrahydropyran, dihydropyran, oxathiolan, dithiolan, 1,3-dioxan, 1,3-dithian, oxathian và thiomorpholin.

Khi được dùng trong bản mô tả, thuật ngữ "C_{3-12}xycloalkyl" dùng để chỉ các nhóm hydrocacbon một vòng, hai vòng hoặc ba vòng no hoặc không no có 3-12 nguyên tử cacbon. Thuật ngữ "C_{3-18}xycloalkyl" dùng để chỉ nhóm hydrocacbon no hoàn toàn hoặc không no có 3-8 nguyên tử cacbon. Ví dụ về các nhóm hydrocacbon một vòng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclopentenyl, xyclohexyl và xyclohexenyl. Ví dụ về các nhóm hydrocacbon hai vòng bao gồm bornyl, indyl, hexahydroindyl, tetrahydronaphtyl, decahydronaphtyl, bixyclo[2.1.1]hexyl, bixyclo[2.2.1]heptyl, bixyclo[2.2.1]heptenyl, 6,6-dimetylbixyclo[3.1.1]heptyl, 2,6,6-trimetylbixyclo[3.1.1]heptyl, bixyclo[2.2.2]octyl. Ví dụ về các nhóm hydrocacbon ba vòng bao gồm, ví dụ, adamantyl.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "C_{3-12}xycloalklyoxy" dùng để chỉ nhóm C_{3-12}xycloalkyl-O-, trong đó C_{3-12}xycloalkyl được xác định trên đây. Các ví dụ đại diện cho C_{3-12}xycloalklyoxy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở các nhóm một vòng như là xyclopropoxy, xyclobutoxy, xyclopentyloxy, xyclopentenyloxy, xyclohexyloxy và xyclohexenyloxy và tương tự. ví dụ về các nhóm hydrocacbon hai vòng bao gồm bornyloxy, indyloxy, hexahydroindyloxy, tetrahydronaphtyloxy, decahydronaphtyloxy, bixyclo[2.1.1]hexyloxy, bixyclo[2.2.1]heptyloxy, bixyclo[2.2.1]heptenyloxy, 6,6-dimetylbixyclo[3.1.1]heptyloxy, 2,6,6-trimetylbixyclo[3.1.1]heptyloxy, bixyclo[2.2.2]octyloxy và tương tự. ví dụ của nhóm hydrocacbon ba vòng bao gồm, ví dụ, adamantyloxy.

Khi được dùng trong bản mô tả, thuật ngữ "aryloxy" dùng để chỉ cả gốc --O-aryl và cả gốc --O-heteroaryl, trong đó aryl và heteroaryl được xác định ở đây.

Khi được dùng trong bản mô tả, thuật ngữ "heteroaryl" dùng để chỉ vòng thơm một vòng có 5, 6, 7 cạnh chứa 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S và N, hệ thống vòng ngưng tụ hai vòng có 8, 9, hoặc 10 cạnh chứa 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S và N, hoặc hệ thống vòng ngưng tụ ba vòng có 11, 12, 13, hoặc 14 cạnh chứa 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S và N, trong đó ít nhất một trong các vòng của hệ thống vòng hai vòng hoặc hệ thống vòng ba vòng này hoàn toàn là vòng thơm. Gốc heteroaryl điển hình bao gồm 2- hoặc 3-thienyl, 2- hoặc 3-furyl, 2- hoặc 3-pyrolyl, 2-, 4-, hoặc 5-imidazolyl, 3-, 4-, hoặc 5- pyrazolyl, 2-, 4-, hoặc 5-thiazolyl, 3-, 4-, hoặc 5-isothiazolyl, 2-, 4-, hoặc 5-oxazolyl, 3-, 4-, hoặc 5-isoxazolyl, 3-hoặc 5-1,2,4-triazolyl, 4- hoặc 5-1,2, 3-triazolyl, tetrazolyl, 2-, 3-, hoặc 4-pyridyl, 3- hoặc 4-pyridazinyl, 3-, 4-, hoặc 5-pyrazinyl, 2-pyrazinyl, 2-, 4-, hoặc 5-pyrimidinyl, 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, hoặc 8- indolizinyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, hoặc 7-isoindolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, hoặc 7-indolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, hoặc 7-indazolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, hoặc 8- purinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, hoặc 9-quinolizinyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, hoặc 8-quinoliyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, hoặc 8-isoquinolinyl, 1-, 4-, 5-, 6-, 7-, hoặc 8-phtalazinyl, 2-, 3-, 4-, 5-, hoặc 6-naphthyridinyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, hoặc 8-quinazolinyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, hoặc 8-cinnolinyl, 2-, 4-, 6-, hoặc 7-pteridinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, hoặc 8-4aH carbazolyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, hoặc 8-carbzaolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, hoặc 9-carbolinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, hoặc 10-phenanthridinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, hoặc 9-acridinyl, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, hoặc 9-perimidinyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9-, hoặc 10-phenathrolinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, hoặc 9-phenazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, hoặc 10-phenothiazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, hoặc 10-phenoxazinyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, hoặc l-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, hoặc 10- benzisoqinolinyl, 2-, 3-, 4-, hoặc thieno[2,3-b]furanyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10 -, hoặc 11-7H-pyrazino[2,3-c]carbazolyl,2-, 3-, 5-, 6-, hoặc 7-2H- furo[3,2-b]-pyranyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 7-, hoặc 8-5H-pyrido[2,3-d]-o-oxazinyl, 1-, 3-, hoặc 5-1H-pyrazolo[4,3-d]-oxazolyl, 2-, 4-, hoặc 54H-imidazo[4,5-d] thiazolyl, 3-, 5-, hoặc 8-pyrazino[2,3-d]pyridazinyl, 2-, 3-, 5-, hoặc 6- imidazo[2,1-b] thiazolyl, 1-, 3-, 6-, 7-, 8-, hoặc 9-furo[3,4-c]cinnolinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9-, 10, hoặc 11-4H-pyrido[2,3-c]carbazolyl, 2-, 3-, 6-, hoặc 7-imidazo[1,2-b][1,2,4]triazinyl, 7-benzo[b]thienyl, 2-, 4-, 5-, 6-, hoặc 7-benzoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, hoặc 7-benzimidazolyl, 2-, 4-, 4-, 5-, 6-, hoặc 7-

benzothiazolyl, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, hoặc 9- benzoxapinyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, hoặc 8-benzoxazinyl, 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, hoặc 11-1H-pyrolo[1,2-b][2]benzazapinyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, hoặc 8-quinolinyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, hoặc 8-isoquinolinyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, hoặc 7-indolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, hoặc 7-benzo[b]thienyl, 2-, 4-, 5-, 6-, hoặc 7-benzoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, hoặc 7-benzimidazolyl, và 2-, 4-, 5-, 6-, hoặc 7-benzothiazolyl.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "halogen" hoặc "halo" dùng để chỉ flo, clo, bromo, và iodo.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "chất đồng phân" được dùng để chỉ các hợp chất khác nhau có cùng công thức phân tử nhưng khác nhau ở sự sắp xếp và dạng cấu hình của các nguyên tử này. Cũng như được dùng ở đây, thuật ngữ "chất đồng phân dị cấu quang học" hoặc "chất đồng phân lập thể" dùng để chỉ các dạng cấu hình khác nhau của chất đồng phân lập thể có thể tồn tại của hợp chất cụ thể theo sáng chế và bao gồm các chất đồng phân dị hình. Cần được hiểu rằng phần tử thế có thể được gắn kèm ở tâm không đối xứng của nguyên tử cacbon. Vì thế, sáng chế bao gồm chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang hoặc raxemat của hợp chất này. "Chất đồng phân đối ảnh" là cặp chất đồng phân lập thể mà không chồng khít lên ảnh qua gương của nhau. Hỗn hợp 1:1 của cặp chất đồng phân đối ảnh là hỗn hợp "raxemic". Thuật ngữ raxemic này được dùng để chỉ hỗn hợp raxemat ở vị trí thích hợp. "Chất đồng phân không đối quang" là chất đồng phân lập thể mà có ít nhất hai nguyên tử không đối xứng, nhưng không là ảnh qua gương của nhau. Hóa lập thể tuyệt đối được quy định cụ thể theo hệ thống Cahn-Ingold- Prelog R-S. Nếu hợp chất là chất đồng phân đối ảnh tinh khiết hóa lập thể trên mỗi cacbon không đối xứng có thể được quy định cụ thể bằng dạng *R* hoặc *S*. Hợp chất tái hòa tan có dạng cấu hình tuyệt đối chưa biết có thể được biểu thị là (+) hoặc (-) phụ thuộc vào hướng (quay trái hoặc phải) mà nó quay mặt phẳng phân cực ánh sáng ở bước sóng vạch D của natri. Hợp chất cụ thể được mô tả ở đây có thể chứa một hoặc nhiều tâm và trục không đối xứng và vì thế có thể làm tăng các chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, và các dạng chất đồng phân lập thể khác mà có thể được xác định theo quan điểm của hóa lập thể tuyệt đối, là dạng (*R*) hoặc (*S*). Sáng chế có nghĩa bao gồm tất cả các chất đồng phân có thể, bao gồm hỗn hợp raxemat, các dạng quang học tinh khiết và

hỗn hợp sản phẩm trung gian. Chất đồng phân quang hoạt dạng (R) và (S) có thể được điều chế dùng synthon không đối xứng hoặc chất phản ứng không đối xứng, hoặc được tái hòa tan dùng các phương pháp thông thường. Nếu hợp chất chứa liên kết đôi, phần tử thế của hợp chất này có thể ở dạng cấu hình dạng E hoặc Z. Nếu hợp chất này chứa xycloalkyl được thế hai lần, phần tử thế xycloalkyl này có thể có cấu hình dạng cis hoặc trans. Tất cả các dạng chất hỗ biến cũng được dự định là được bao gồm trong sáng chế.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "muối" hoặc "các muối" dùng để chỉ muối cộng axit hoặc muối cộng bazơ của hợp chất theo sáng chế. "Muối" bao gồm đặc biệt là "muối dược dụng". Thuật ngữ "muối dược dụng" dùng để chỉ muối mà các muối này giữ được hiệu quả sinh học và các tính chất của hợp chất theo sáng chế và, thông thường là không có tác dụng không mong muốn về sinh học hoặc tác dụng không mong muốn khác. Trong nhiều trường hợp, hợp chất theo sáng chế có khả năng tạo thành muối cộng axit và/hoặc muối cộng bazơ bằng tác dụng của sự có mặt của các nhóm amino và/hoặc carboxyl hoặc các nhóm giống như chúng.

Muối cộng axit dược dụng có thể được tạo ra bằng axit vô cơ và axit hữu cơ, ví dụ, muối của axetat, aspartat, benzoat, besylat, bromua/hyđro bromua, bicacbonat/cacbonat, bisulfat/sulfat, camphorsulfonat, clorua/hyđro clorua, clotheophylonat, xitrat, etandisulfonat, fumarat, gluxeptat, gluconat, glucuronat, hipurat, hyđro iođua/iođua, isethionat, lactat, lactobionat, laurylsulfat, malat, maleat, malonat, mandelat, mesylat, metylsulphat, naphtoat, napsylat, nicotinat, nitrat,octadecanoat, oleat, oxalat, palmitat, pamoat, phosphat/hydro phosphat/dihydro phosphat, polygalacturonat, propionat, stearat, suxinat, sulfosalixylat, tartrat, tosylat và triflo axetat.

Axit vô cơ mà từ đó các muối cộng axit có thể được tạo ra bao gồm, ví dụ, axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric, và tương tự.

Axit hữu cơ mà từ đó các muối cộng axit có thể được tạo ra bao gồm, ví dụ, axit axetic, axit propionic, axit glycolic, axit oxalic, axit maleic, axit malonic, axit suxinic, axit fumaric, axit tatric, axit xitric, axit benzoic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit toluensulfonic, axit sulfosalixylic, và tương tự. Muối cộng bazơ dược dụng có thể được tạo ra bằng bazơ vô cơ và bazơ hữu cơ.

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

Bazơ hữu cơ mà từ đó các muối cộng bazơ có thể được tạo ra bao gồm, ví dụ, amin bậc một, hai, và ba, amin được thế bao gồm amin được thế có trong tự nhiên, amin vòng, nhựa trao đổi ion bazơ, và tương tự. Một số amin hữu cơ bao gồm isopropylamin, benzathin, cholinat, dietanolamin, dietylamin, lysin, meglumin, piperazin và tromethamin.

Muối dược dụng theo sáng chế có thể được tổng hợp từ hợp chất gốc, gốc bazơ hoặc gốc axit, bằng các phương pháp thông thường. Thông thường, các muối này có thể được điều chế bằng cách cho các dạng axit tự do của các hợp chất này phản ứng với lượng tỷ lượng bazơ thích hợp (như là Na hydroxit, Ca hydroxit, Mg hydroxit, hoặc K hydroxit, cacbonat, bicacbonat hoặc tương tự), hoặc bằng cách cho các dạng bazơ tự do của các hợp chất này phản ứng với lượng tỷ lượng axit thích hợp. Các phản ứng này thường được thực hiện trong nước hoặc trong dung môi hữu cơ, hoặc hỗn hợp của chúng. Thông thường, việc dùng các môi trường không chứa nước như ete, etyl axetat, etanol, isopropanol, hoặc xetonitril là được mong muốn, nếu khả dụng. Danh sách của muối thích hợp có thể được tham chiếu, ví dụ, trong cuốn "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); và trong "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" của Stahl và Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

Công thức bất kỳ được đề cập ở đây đều được dự định dùng để chỉ cả dạng không được đánh dấu cũng như dạng được đánh dấu đồng vị phóng xạ của hợp chất theo sáng chế. Hợp chất được đánh dấu đồng vị phóng xạ này có cấu trúc được mô tả bằng công thức được đề cập ở đây ngoại trừ một hoặc nhiều nguyên tử được thế bằng nguyên tử có khối lượng nguyên tử hoặc số khối được chọn. Các ví dụ về đồng vị có thể được kết hợp trong hợp chất theo sáng chế bao gồm các đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, flo, và clo, ví dụ tương ứng là ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}F ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{36}Cl, ^{125}I. Sáng

chế bao gồm các hợp chất được đánh dấu đồng vị như được xác định trên đây, ví dụ, các hợp chất được đánh dấu đồng vị phóng xạ, như là ^{3}H, ^{13}C và ^{14}C, là đại diện. Các hợp chất được đánh dấu đồng vị này là hữu ích trong các nghiên cứu về chuyển hóa (bằng ^{14}C), nghiên cứu về động học phản ứng (bằng, ví dụ, ^{2}giờ hoặc ^{3}H), kỹ thuật phát hiện hoặc kỹ thuật hình ảnh, như là chụp cắt lớp phát xạ positron (Positron Emission Tomography-PET) hoặc chụp cắt lớp được tính phát xạ đơn photon (Single-Photon Emission Computed Tomography-SPECT) bao gồm các thử nghiệm về phân bố dược phẩm hoặc cơ chất trong mô, hoặc trong việc điều trị bằng chất phóng xạ cho các bệnh nhân. Cụ thể là, hợp chất ^{18}F hoặc hợp chất được đánh dấu có thể được đặc biệt chỉ định cho nghiên cứu PET hoặc SPECT. Hợp chất theo sáng chế và các tiền thuốc của nó được đánh dấu đồng vị nhìn chung có thể được điều chế bằng việc thực hiện các quy trình được bộc lộ trong phần Sơ đồ điều chế hoặc phần ví dụ thực hiện sáng chế và quy trình điều chế được mô tả sau đây bằng cách dùng thay thế một cách dễ dàng chất phản ứng có sẵn được đánh dấu đồng vị phóng xạ cho chất phản ứng không được đánh dấu đồng vị phóng xạ.

Ngoài ra, sự thế bằng các đồng vị nặng hơn, cụ thể là đơteri (ví dụ, ^{2}giờ hoặc D) có thể tạo ra một số lợi ích điều trị nhất định thu được do có độ bền chuyển hóa lớn hơn, ví dụ, tăng thời gian bán rã in vivo hoặc giảm yêu cầu về liều dùng hoặc sự cải thiện trong chỉ số điều trị. Cần được hiểu rằng đơteri trong bản mô tả này được coi như là phần tử thế của hợp chất có công thức (I). Nồng độ của đồng vị nặng hơn này, đặc biệt là đơteri, có thể được xác định bằng các chỉ số độ giàu đồng vị. Thuật ngữ "chỉ số độ giàu đồng vị" được dùng trong bản mô tả này có nghĩa là tỉ số giữa độ giàu đồng vị và độ giàu tự nhiên của một đồng vị cụ thể. Nếu phần tử thế trong hợp chất theo sáng chế được dùng để chỉ đơteri, hợp chất này có chỉ số độ giàu đồng vị cho mỗi nguyên tử đơteri được thiết kế ít nhất là 3500 (52,5% đơteri kết hợp trên mỗi nguyên tử đơteri được thiết kế), ít nhất là 4000 (60% đơteri kết hợp), ít nhất là 4500 (67,5% đơteri kết hợp), ít nhất là 5000 (75% đơteri kết hợp), ít nhất là 5500 (82,5% đơteri kết hợp), ít nhất là 6000 (90% đơteri kết hợp), ít nhất là 6333,3 (95% đơteri kết hợp), ít nhất là 6466,7 (97% đơteri kết hợp), ít nhất là 6600 (99% đơteri kết hợp), hoặc ít nhất là 6633,3 (99,5% đơteri kết hợp).

Các hợp chất được đánh dấu đồng vị có công thức (I) nhìn chung có thể được điều chế bằng các kỹ thuật thông thường được biết rõ bởi người có hiểu biết trong lĩnh vực này

hoặc bằng các quy trình tương tự với các quy trình được mô tả trong phần ví dụ thực hiện sáng chế và phần điều chế dùng chất phản ứng được đánh dấu đồng vị phóng xạ thích hợp thay thế cho chất phản ứng không được đánh dấu đồng vị phóng xạ được dùng trước đó.

Solvat dược dụng theo sáng chế bao gồm solvat trong đó dung môi kết tinh hóa có thể được thế bằng đồng vị, ví dụ, D_2O, d_6-axeton, d_6-DMSO.

Hợp chất theo sáng chế, tức là, hợp chất có công thức (I) mà chứa các nhóm có khả năng hoạt động như chất cho và/hoặc chất nhận liên kết hydro có thể có khả năng tạo ra đồng tinh thể với các chất tạo đồng tinh thể thích hợp. Các đồng tinh thể này có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (I) bằng các quy trình tạo đồng tinh thể đã biết. Các quy trình này bao gồm nghiền, làm nóng, đồng thăng hoa, đồng nóng chảy, hoặc tiếp xúc trong dung dịch hợp chất có công thức (I) với chất tạo đồng tinh thể trong điều kiện kết tinh hóa và phân tách các đồng tinh thể thu được từ các quy trình này. Các chất tạo đồng tinh thể thích hợp bao gồm chất tạo đồng tinh thể được mô tả trong đơn sáng chế số WO 2004/078163. Do đó, sáng chế còn đề xuất dạng đồng tinh thể chứa hợp chất có công thức (I).

Thuật ngữ "lượng có hiệu quả điều trị bệnh" của hợp chất theo sáng chế dùng để chỉ lượng hợp chất theo sáng chế mà tạo ra đáp ứng về mặt sinh học hoặc sức khỏe của đối tượng, ví dụ, sự giảm hoặc ức chế hoạt động của enzym hoặc protein, hoặc cải thiện các hội chứng, làm dịu các tình trạng, làm chậm hoặc trì hoãn sự tiến triển của bệnh, hoặc ngăn ngừa bệnh, v.v. Theo một phương án không bị giới hạn, thuật ngữ "lượng có hiệu quả điều trị bệnh" dùng để chỉ lượng hợp chất theo sáng chế mà khi dùng cho đối tượng, là có hiệu quả để (1) ít nhất phần nào làm thuyên giảm, ức chế, ngăn ngừa và/hoặc cải thiện tình trạng, hoặc rối loạn hoặc bệnh (i) trung gian bởi gen hoặc sản phẩm protein của gen Nơ-ron thần kinh vận động sống sót (SMN), hoặc bởi sự phân hủy SMNΔ7, hoặc bởi nồng độ tương đối của FL-SMN và SMNΔ7 (ii) liên quan đến hoạt động của SMN, hoặc (iii) được đặc trưng bởi hoạt động (bình thường hoặc bất thường) của SMN; hoặc (2) làm giảm hoặc ức chế hoạt động của SMN; hoặc (3) làm giảm hoặc ức chế sự biểu hiện của SMN1 hoặc SMN2.

Theo một phương án không giới hạn khác, thuật ngữ "lượng có hiệu quả điều trị bệnh" dùng để chỉ lượng hợp chất theo sáng chế mà khi dùng cho tế bào, hoặc mô, hoặc vật liệu sinh học không thuộc tế bào, hoặc môi trường, là có hiệu quả để ít nhất phần nào làm giảm hoặc ức chế hoạt động của SMN; hoặc ít nhất phần nào làm giảm hoặc ức chế sự biểu hiện của SMN, cả hai trường hợp này đều dùng cách điều biến nồng độ tương đối của FL-SMN và SMNΔ7.

Các cụm từ "lượng có hiệu quả điều trị bệnh" và "lượng có hiệu quả" được dùng trong bản mô tả có nghĩa là lượng cần thiết để làm giảm ít nhất khoảng 15%, tốt hơn nếu ít nhất là 50%, tốt ngoài ra nếu ít nhất là 90%, và tốt nhất nếu là phòng bệnh, sự giảm có ý nghĩa lâm sàng trong hoạt động, chức năng và đáp ứng của vật chủ. Ngoài ra, lượng có hiệu quả điều trị bệnh là lượng cần thiết để tạo ra sự cải thiện tình trạng/triệu chứng có ý nghĩa lâm sàng ở vật chủ.

Lượng có hiệu quả này có thể thay đổi phụ thuộc vào các yếu tố như là kích thước hoặc trọng lượng của đối tượng này, loại bệnh, hoặc hợp chất cụ thể theo sáng chế. Ví dụ, việc lựa chọn hợp chất theo sáng chế có thể ảnh hưởng đến thành phần nào tạo ra "lượng có hiệu quả." Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể có khả năng nghiên cứu các phương án của bản mô tả này và xác định lượng có hiệu quả của hợp chất theo sáng chế mà không cần sự thử nghiệm quá mức.

Chế độ dùng có thể ảnh hưởng đến việc thành phần nào tạo ra lượng có hiệu quả. Hợp chất theo sáng chế có thể được dùng cho đối tượng trước hoặc sau khi khởi phát tình trạng liên quan đến suy giảm SMN. Ngoài ra, liều dùng được phân chia rời, cũng như liều dùng được xen kẽ, có thể được dùng hằng ngày hoặc tuần tự, hoặc liều này có thể được truyền liên tục, hoặc có thể là liều tiêm nhanh. Ngoài ra, liều dùng của (các) hợp chất theo sáng chế có thể được tăng hoặc được giảm theo tỷ lệ theo như sự nguy cấp của tình trạng điều trị bệnh hoặc phòng bệnh.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "đối tượng" dùng để chỉ động vật. Thông thường động vật này là động vật có vú. Đối tượng cũng dùng để chỉ, ví dụ, linh trưởng (ví dụ, người, nam hoặc nữ), bò, cừu, dê, ngựa, chó, mèo, thỏ, chuột cống, chuột bạch, cá,

chim và tương tự. Theo phương án cụ thể, đối tượng này là linh trưởng. Theo phương án khác nữa, đối tượng này là người.

Khi được dùng trong bản mô tả, thuật ngữ "sự ức chế" hoặc "ức chế" dùng để chỉ sự giảm hoặc sự không được biểu hiện của tình trạng, hội chứng, hoặc rối loạn, hoặc bệnh đã biết, hoặc sự giảm đáng kể trong đường hoạt động cơ bản của hoạt động hoặc quá trình sinh học.

Như sử dụng ở đây, thuật ngữ "điều trị" hoặc "việc điều trị" bệnh hoặc rối loạn bất kì đề cập theo một phương án, để cải thiện bệnh hoặc rối loạn (ví dụ, làm chậm hoặc ngăn cản hoặc làm giảm sự phát triển của bệnh này hoặc ít nhất một trong các triệu chứng lâm sàng của nó). Theo một phương án khác "điều trị" hoặc "việc điều trị" dùng để chỉ việc làm thuyên giảm hoặc cải thiện ít nhất một tham số vật lý bao gồm các tham số không được bệnh nhân nhận thấy rõ. Theo một phương án khác nữa, "điều trị" hoặc "việc điều trị" dùng để chỉ sự điều biến bệnh hoặc rối loạn đã nêu, có thể về mặt vật lý, (ví dụ, làm ổn định triệu chứng không nhận thấy rõ), về mặt sinh lý, (ví dụ, làm ổn định tham số vật lý), hoặc cả hai. Theo một phương án khác nữa, "điều trị" hoặc "việc điều trị" dùng để chỉ việc ngăn ngừa hoặc trì hoãn sự khởi phát hoặc phát triển sự tiến triển của bệnh hoặc rối loạn này.

Khi được dùng trong bản mô tả, đối tượng "cần được" điều trị bệnh nếu đối tượng này nhận được lợi ích về mặt sinh học, sức khỏe hoặc chất lượng cuộc sống từ việc điều trị này.

Khi được dùng trong bản mô tả, thuật ngữ "một" và các thuật ngữ tương tự được dùng trong bản mô tả này (đặc biệt trong phần yêu cầu bảo hộ) được xây dựng để chỉ cả số ít và số nhiều trừ khi có quy định khác trong bản mô tả hoặc mâu thuẫn rõ ràng với bản mô tả.

Tất cả các phương pháp được mô tả ở đây có thể được thực hiện theo trình tự thích hợp bất kì trừ khi có quy định khác trong bản mô tả hoặc mâu thuẫn rõ ràng với bản mô tả. Việc dùng tất cả các ví dụ và ví dụ bất kì, hoặc ngôn ngữ chỉ ví dụ (ví dụ, "như là") được đề cập trong bản mô tả chỉ nhằm làm sáng tỏ tốt hơn sáng chế và không đặt ra sự giới hạn phạm vi của sáng chế theo cách khác được bảo hộ.

Nguyên tử không đối xứng bất kỳ (ví dụ, cacbon hoặc tương tự) của hợp chất theo sáng chế có thể có trong raxemic hoặc hỗn hợp được làm giàu chất đồng phân đối ảnh, ví dụ, cấu hình dạng (*R*), (*S*) hoặc (*R,S*). Theo các phương án cụ thể, mỗi nguyên tử không đối xứng có ít nhất hơn 50% chất đồng phân đối ảnh, ít nhất hơn 60% chất đồng phân đối ảnh, ít nhất hơn 70% chất đồng phân đối ảnh, ít nhất hơn 80% chất đồng phân đối ảnh, ít nhất hơn 90% chất đồng phân đối ảnh, ít nhất hơn 95% chất đồng phân đối ảnh, hoặc ít nhất hơn 99% chất đồng phân đối ảnh có cấu hình dạng (*R*) hoặc (*S*). Các phần tử thế ở nguyên tử có liên kết không no có thể có cấu hình dạng *cis*- (*Z*) hoặc *trans*- (*E*).

Do vậy, khi được dùng trong bản mô tả, hợp chất theo sáng chế có thể ở dạng của một chất đồng phân có thể, chất đồng phân quay, chất đồng phân atropi, chất hỗ biến hoặc hỗn hợp của chúng, ví dụ, chất đồng phân dị hình hầu như tinh khiết (dạng *cis* hoặc *trans*), chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân dị cấu quang học (thể đối quang), raxemat hoặc hỗn hợp của chúng.

Hỗn hợp của chất đồng phân thu được bất kỳ có thể được phân tách dựa trên sự khác nhau cơ bản về tính chất hóa lý của các thành phần của hỗn hợp, thành các chất đồng phân dị hình hoặc chất đồng phân dị cấu quang học, chất đồng phân không đối quang, raxemat, tinh khiết hoặc hầu như tinh khiết, ví dụ, bằng sắc ký và/hoặc kết tinh phân đoạn.

Hỗn hợp raxemat của sản phẩm cuối hoặc sản phẩm trung gian thu được bất kỳ có thể được phân tích thành các thể đối quang bằng các phương pháp đã biết, ví dụ, bằng cách phân tách các muối đồng phân không đối quang của chúng, thu được bằng axit hoặc bazơ quang hoạt, và giải phóng hợp chất có tính axit hoặc bazơ quang hoạt. Cụ thể là gốc bazơ có thể được dùng để phân tích hợp chất theo sáng chế thành các chất đồng phân dị cấu quang học của nó, ví dụ, bằng phương pháp kết tinh phân đoạn của muối được tạo thành với axit quang hoạt, ví dụ, axit tatric, axit dibenzoyl tatric, axit diaxetyl tatric, axit di-*O,O'*-*p*-toluoyl tatric, axit mandelic, axit malic hoặc axit camphor-10-sulfonic. Các sản phẩm raxemic có thể được phân tích bằng sắc ký không đối xứng, ví dụ, sắc ký lỏng áp suất cao (HPLC) dùng chất hấp thụ không đối xứng.

Hợp chất theo sáng chế có thể thu được ở dạng tự do, ở dạng muối của nó, hoặc ở dạng các dẫn xuất tiền dược phẩm của chúng.

Khi cả nhóm bazơ và nhóm axit có trên cùng một phân tử, hợp chất theo sáng chế cũng có thể tạo ra muối nội, ví dụ, phân tử lưỡng tính.

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế, bao gồm muối của nó, cũng có thể thu được ở dạng hydrat của nó, hoặc chứa các dung môi khác dùng cho sự kết tinh của nó. Hợp chất theo sáng chế có thể vốn có hoặc bằng thiết kế tạo ra dạng solvat bằng các dung môi dược dụng (bao gồm nước); do đó, sáng chế được dự định bao gồm cả dạng solvat và dạng không phải solvat. Thuật ngữ "solvat" dùng để chỉ phức phân tử của hợp chất theo sáng chế (bao gồm muối dược dụng của chúng) với một hoặc nhiều phân tử dung môi. Các phân tử dung môi này là các phân tử dung môi được dùng thông thường trong lĩnh vực dược phẩm mà được biết là không gây độc cho người nhận, ví dụ, nước, etanol, và tương tự. Thuật ngữ "hydrat" dùng để chỉ phức phân tử với phân tử dung môi là nước.

Hợp chất theo sáng chế, bao gồm muối, hydrat và solvat của nó, có thể vốn có hoặc bằng thiết kế tạo ra dạng đa hình.

Ngoài ra sáng chế bao gồm quy trình biến đổi bất kỳ của các quy trình hiện có, sao cho sản phẩn trung gian có thể thu được ở gian đoạn bất kỳ của nó được dùng làm chất ban đầu và các bước còn lại được thực hiện, hoặc sao cho các chất ban đầu được tạo ra *in situ* trong các điều kiện của phản ứng này, hoặc sao cho các thành phần phản ứng được dùng ở dạng muối của nó hoặc chất tinh khiết quang.

Hợp chất theo sáng chế và các hợp chất trung gian cũng có thể được chuyển đổi lẫn nhau theo các phương pháp nhìn chung được biết rõ bởi người có hiểu biết trong lĩnh vực này.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của nó, và chất mang dược dụng. Dược phẩm này có thể được bào chế cho các đường dùng cụ thể như là dùng qua đường miệng, dùng qua đường tiêm, và dùng qua đường trực tràng, v.v. Ngoài ra, dược phẩm theo sáng chế có thể được tạo ra ở dạng rắn (bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở dạng viên nang, dạng viên nén dài, dạng

viên nén tròn, dạng hạt, dạng bột hoặc dạng thuốc đạn), hoặc ở dạng lỏng (bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở dạng dung dịch, dạng huyền phù hoặc dạng nhũ tương). Các dược phẩm này có thể được trải qua các bước xử lý dược phẩm thông thường như là khử trùng và/hoặc có thể chứa các chất thường dùng chất pha loãng trơ, chất làm trơn, hoặc chất đệm, cũng như các tá dược, như là chất bảo quản, chất làm ổn định, chất gây thấm, chất tạo nhũ tương và chất đệm, v.v.

Thông thường, các dược phẩm này ở dạng viên nén hoặc viên nang gelatin chứa hoạt chất theo sáng chế cùng với

chất pha loãng, ví dụ, lactoza, dextroza, sucroza, manitol, sorbitol, xenluloza và/hoặc glyxin;

chất làm trơn, ví dụ, silic oxit, hoạt thạch, axit stearic, muối magie hoặc muối canxi của nó và/hoặc polyetylenglycol; cũng dùng cho dạng viên nén

chất kết dính, ví dụ, magie nhôm silicat, hồ tinh bột, gelatin, tragacan, metylxenluloza, natri carboxymetylxenluloza và/hoặc polyvinylpyrolidon; nếu được mong muốn

chất gây rã, ví dụ, tinh bột, thạch aga, axit alginic hoặc muối natri của nó, hoặc hỗn hợp làm sủi bọt; và/hoặc

chất hấp thụ, chất tạo màu, chất tạo mùi và chất tạo ngọt.

Viên nén có thể có dạng viên nén được bao màng hoặc dạng viên nén được bao tan trong ruột theo các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này.

Chế phẩm thích hợp để dùng qua đường miệng chứa lượng có hiệu quả của hợp chất theo sáng chế dưới dạng viên nén, dạng viên ngậm, huyền phù dạng nước hoặc huyền phù dạng dầu, dạng bột phân tán hoặc dạng hạt, nhũ tương, viên nang cứng hoặc viên nang mềm, hoặc dạng sirô hoặc dạng cồn ngọt. Các chế phẩm được dự định để dùng qua đường miệng được bào chế theo phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này để sản xuất dược phẩm và các chế phẩm này có thể chứa một hoặc nhiều chất được chọn từ chất tạo ngọt, chất tạo mùi, chất tạo màu và chất bảo quản để cung cấp các dược phẩm đẹp mắt và dễ uống. Viên nén có thể chứa hoạt chất theo trộn lẫn với các tá dược dược dụng

không gây độc thích hợp cho việc sản xuất viên nén. Các tá dược này là, ví dụ, chất pha loãng trơ, như là canxi cacbonat, natri cacbonat, lactoza, canxi phosphat hoặc natri phosphat; chất tạo hạt nhỏ và chất gây rã, ví dụ, tinh bột ngô hoặc axit aclginic; chất kết dính, ví dụ, tinh bột, gelatin hoặc gôm acaxia; và chất làm trơn, ví dụ, magie stearat, axit stearic hoặc bột talc. Các viên nén này có thể không được bao phủ hoặc được bao phủ bằng các kỹ thuật đã biết để trì hoãn quá trình phân rã và sự hấp thụ trong ống tiêu hóa và do đó tạo ra tác động giải phóng chậm trong một khoảng thời gian dài. Ví dụ, chất trì hoãn thời gian có thể được sử dụng như là glyxeryl monostearat hoặc glyxeryl distearat. Chế phẩm để dùng qua đường miệng có thể được tồn tại ở dạng viên nang gelatin cứng trong đó hoạt chất theo sáng chế được trộn với chất rắn pha loãng trơ, ví dụ, canxi cacbonat, canxi phosphat hoặc akaolin, hoặc ở dạng viên nang gelatin mềm trong đó hoạt chất theo sáng chế được trộn với môi trường nước hoặc môi trường dầu, ví dụ, dầu đậu phộng, parafin dạng lỏng hoặc dầu oliu.

Các chế phẩm cụ thể có thể dùng qua đường tiêm là các dung dịch đẳng trương hoặc dạng huyền phù và dạng thuốc đạn được bào chế một cách dễ dàng từ nhũ tương mỡ dùng cho tiêm hoặc huyền phù. Các chế phẩm đã nêu có thể được khử trùng và/hoặc chứa các tá dược như là chất bảo quản, chất làm ổn định, chất gây thấm hoặc chất tạo nhũ tương, dung dịch điều khiển, muối để điều hòa áp suất thẩm thấu và/hoặc chất đệm. Ngoài ra, các chế phẩm này còn có thể chứa các chất có tác dụng điều trị khác. Các chế phẩm đã nêu được bào chế theo phương pháp thông thường tương ứng là phương pháp trộn, phương pháp tạo hạt nhỏ hoặc phương pháp bao phủ, và chứa khoảng 0,1 đến 75% hoạt chất, hoặc chứa khoảng 1 đến 50% hoạt chất.

Chế phẩm thích hợp để dùng qua da chứa lượng có hiệu quả của hợp chất theo sáng chế và chất mang thích hợp. Các chất mang thích hợp để dùng qua da bao gồm dung môi dược dụng hấp thụ được để hỗ trợ chế phẩm này đi qua da của vật chủ. Ví dụ, dụng cụ để dùng qua da ở dưới dạng miếng băng có lớp lót, dụng cụ chứa chứa hợp chất này với chất mang tùy ý, tùy ý có phần chắn điều khiển tốc độ để truyền hợp chất này đến da của vật chủ với tốc độ được điều khiển và được định sẵn trong khoảng thời gian dài và có nghĩa để bảo đảm dụng cụ này với da của vật chủ.

Chế phẩm thích hợp để dùng tại chỗ, ví dụ, trên da và mắt, bao gồm các chế phẩm dạng dịch nước, dạng huyền phù, dạng dược phẩm mỡ, dạng kem, dạng gel hoặc dạng phun, ví dụ, vận chuyển bằng sol khí hoặc tương tự. Hệ thống vận chuyển để dùng tại chỗ này được đặc biệt thích hợp để dùng trên da, ví dụ, để điều trị bệnh ung thư da, ví dụ, để phòng bệnh dùng dạng kem chống nắng, kem lỏng, dạng xịt và tương tự. Các chế phẩm này cụ thể là thích hợp để dùng tại chỗ, bao gồm mỹ phẩm, các chế phẩm được biết rõ trong lĩnh vực này. Các chế phẩm này có thể chứa chất hòa tan, chất làm ổn định, chất tăng cường lực trương, chất đệm và chất bảo quản.

Khi được dùng trong bản mô tả, sự áp dụng dùng tại chỗ cũng liên quan đến sự áp dụng bằng cách hít hoặc cách xịt trong mũi. Các chế phẩm này được vận chuyển thuận tiện ở dạng bột khô (có thể là dạng đơn, dạng hỗn hợp, ví dụ, hỗn hợp bột khô trộn với lactoza, hoặc các hạt thành phần được trộn, ví dụ, với phospholipit) từ dạng bột khô để hít hoặc dạng sol khí cho phun từ bình có điều áp, bơm, bình phun, máy phun hoặc máy xông dùng hoặc không dùng lực đẩy thích hợp.

Sáng chế cũng đề xuất các dược phẩm dạng khan và dạng phân liều chứa hợp chất theo sáng chế làm hoạt chất, do nước có thể gây ra sự phân hủy của một số hợp chất.

Dược phẩm dạng khan và dạng phân liều theo sáng chế có thể được bào chế bằng cách dùng các thành phần khan hoặc có lượng ẩm ít và trong điều kiện hơi ẩm ít hoặc độ ẩm ít. Dược phẩm dạng khan có thể được điều chế và cất giữ sao cho tính khan ban đầu của nó được giữ nguyên. Do vậy, chế phẩm dạng khan được đóng gói bằng cách dùng các vật liệu đã biết để ngăn ngừa sự tiếp xúc với nước sao cho chế phẩm này được bao gồm trong các chế phẩm kit thích hợp. Các ví dụ về sự bao gói thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, lá kim loại hàn kín, các loại nhựa, dụng cụ chứa liều đơn vị (ví dụ, dạng ống), túi đóng gói dạng vỉ rỗng, và túi đóng gói dạng dãy.

Sáng chế cũng đề xuất dược phẩm và dạng phân liều chứa một hoặc nhiều chất để giảm tốc độ của hợp chất theo sáng chế làm hoạt chất sẽ bị phân hủy. Các chất này như được đề cập ở đây là "chất làm ổn định" bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất chống oxi hóa như là axit ascorbic, chất đệm pH, hoặc chất đệm muối, v.v.

Hợp chất có công thức I ở dạng tự do hoặc ở dạng muối, bộc lộ các tính chất có giá trị về mặt dược lý, ví dụ, các tính chất điều biến sự sản xuất protein SMN có chiều dài đầy đủ, ví dụ, như được chỉ ra trong các thử nghiệm *in vitro* và *in vivo* như được đề xuất trong các phần tiếp theo, và do đó được chứng tỏ là để điều trị bệnh hoặc để dùng như chất nghiên cứu, ví dụ, làm hợp chất công cụ.

Do đó, theo phương án khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó trong việc điều trị bệnh. Theo phương án khác nữa, việc điều trị bệnh này được chọn từ nhóm bệnh mà có thể được điều trị bệnh bằng cách điều biến sự sản xuất protein SMN có chiều dài đầy đủ. Theo phương án khác, bệnh này được chọn từ nhóm danh sách các bệnh được đề cập trước đó, bệnh thích hợp là bệnh teo cơ tủy.

Do đó, theo phương án khác nữa, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó để sản xuất dược phẩm. Theo phương án khác nữa, dược phẩm này là để điều trị bệnh mà có thể được điều trị bằng cách điều biến sự sản xuất protein SMN. Theo phương án khác, bệnh này được chọn từ nhóm danh sách các bệnh được đề cập trước đó, thích hợp là bệnh teo cơ tủy.

Dược phẩm hoặc chế phẩm theo sáng chế có thể là dạng liều đơn vị chứa khoảng 0,01-1000mg thành phần hoạt tính cho đối tượng khoảng 0,05-70kg hoặc khoảng 1-20kg, hoặc khoảng 1-500mg thành phần hoạt tính hoặc khoảng 1-250mg thành phần hoạt tính hoặc khoảng 1-150mg thành phần hoạt tính hoặc khoảng 0,5-100mg thành phần hoạt tính, hoặc khoảng 0,01-1mg thành phần hoạt tính hoặc khoảng 0,01-0,1mg thành phần hoạt tính hoặc khoảng 1-50mg hoạt chất. Liều lượng có hiệu quả điều trị bệnh của hợp chất, dược phẩm, hoặc chế phẩm của nó, phụ thuộc vào loài của đối tượng này, trọng lượng cơ thể, tuổi và tình trạng cá nhân, rối loạn hoặc bệnh hoặc mức độ nghiêm trọng của bệnh cần được điều trị. Bác sĩ điều trị, thầy thuốc lâm sàng hoặc bác sĩ thú y với hiểu biết thông thường có thể dễ dàng xác định lượng có hiệu quả của mỗi hoạt chất này cần thiết để phòng ngừa, điều trị bệnh hoặc ức chế tiến trình của rối loạn hoặc bệnh này.

Các tính chất liều lượng được trích dẫn trên đây có thể chứng minh được bằng các thử nghiệm *in vitro* và *in vivo* dùng các động vật có vú ưu thế, ví dụ, chuột bạch, chuột cống trắng, chó, khỉ hoặc các cơ quan cô lập, mô và các chế phẩm của chúng. Hợp chất

theo sáng chế có thể được áp dụng *in vitro* ở dạng dung dịch, ví dụ, dung dịch dạng nước, và *in vivo* có thể dùng qua đường tiêu hóa, dùng qua đường tiêm, qua đường truyền tĩnh mạch cách thuận lợi, ví dụ, dạng huyền phù hoặc trong dung dịch dạng nước. Liều lượng *in vitro* này có thể có khoảng nồng độ mol từ khoảng 10^{-3} mol đến 10^{-9} mol. Lượng có hiệu quả điều trị *in vivo* có thể có khoảng lượng phụ thuộc vào đường dùng, trong khoảng 0,1-500mg/kg, hoặc trong khoảng 1-100mg/kg.

Hợp chất theo sáng chế có thể được dùng hoặc là đồng thời với, hoặc trước hoặc sau, một hoặc nhiều chất điều trị bệnh khác. Hợp chất theo sáng chế có thể được dùng tách riêng, bằng đường dùng giống hoặc khác nhau, hoặc được dùng trong cùng một dược phẩm giống như các chất khác.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất sản phẩm chứa hợp chất có công thức (I) và ít nhất một chất điều trị bệnh khác làm chế phẩm kết hợp để dùng đồng thời, dùng tách riêng hoặc dùng tuần tự trong việc điều trị bệnh. Theo một phương án, phương pháp điều trị bệnh này là sự điều trị bệnh teo cơ tủy. Các sản phẩm được đề xuất làm chế phẩm kết hợp bao gồm chế phẩm chứa hợp chất có công thức (I) và (các) chất điều trị bệnh khác cùng có trong cùng một dược phẩm, hoặc hợp chất có công thức (I) và (các) chất điều trị bệnh khác ở dạng tách riêng, ví dụ, ở dạng bộ kit.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) và (các) chất điều trị bệnh khác. Tùy ý, dược phẩm này có thể chứa chất mang dược dụng, như được mô tả trên đây.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất bộ kit chứa hai hoặc nhiều dược phẩm tách riêng, ít nhất một trong số đó chứa hợp chất có công thức (I). Theo một phương án, bộ kit này chứa các phương tiện để duy trì sự tách riêng của các chế phẩm đã nêu, như là bình chứa, chai được chia, hoặc túi kim loại đóng gói được chia. Ví dụ của bộ kit này là túi dạng vỉ rỗng, thường được dùng để đóng gói viên nén, viên nang và tương tự.

Bộ kit theo sáng chế có thể được dùng theo các dạng liều dùng khác nhau, ví dụ, qua đường miệng và dùng qua đường tiêm, để dùng các chế phẩm tách riêng ở các khoảng liều lượng khác nhau, hoặc để chiết xuất chế phẩm tách riêng này khỏi chế phẩm tách

riêng khác. Để hỗ trợ việc tuân thủ đúng, bộ kit theo sáng chế thông thường bao gồm các hướng dẫn sử dụng.

Theo các phương pháp điều trị bệnh kết hợp theo sáng chế, hợp chất theo sáng chế và chất điều trị bệnh khác này có thể được sản xuất và/hoặc bào chế bằng các phương thức giống hoặc khác nhau. Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế và chất điều trị bệnh khác có thể được nhóm lại với nhau thành phương pháp điều trị bệnh kết hợp: (i) trước khi đưa sản phẩm kết hợp đến bác sĩ điều trị (ví dụ, trong trường hợp bộ kit chứa hợp chất theo sáng chế và chất điều trị bệnh khác); (ii) theo quyết định của bác sĩ điều trị (hoặc dưới sự hướng dẫn của bác sĩ điều trị này) ngay trước khi dùng; (iii) theo bệnh nhân, ví dụ, trong khi dùng tuần tự hợp chất theo sáng chế và chất điều trị bệnh khác.

Các ví dụ sau đây chỉ nhằm làm sáng tỏ sáng chế và không được hiểu là làm giới hạn sáng chế. Nhiệt độ được quy định là ở độ C. Nếu không có quy định khác được đề cập, tất cả sự hóa hơi được thực hiện trong điều kiện áp suất giảm, thường là từ khoảng 15mm Hg đến 100mm Hg (= 20-133 mbar). Cấu trúc của sản phẩm cuối, sản phẩm trung gian và chất ban đầu được xác định bằng các phương pháp phân tích tiêu chuẩn, ví dụ, vi phân tích và các tính chất quang phổ học, ví dụ, MS, IR, NMR. Các từ viết tắt được dùng là các từ thông dụng trong lĩnh vực này.

Tất cả các chất ban đầu, đơn vị cấu tạo, chất phản ứng, axit, bazơ, chất loại nước, dung môi, và chất xúc tác được dùng để tổng hợp hợp chất theo sáng chế có thể là có sẵn trên thị trường hoặc có thể được tạo ra bằng các phương pháp tổng hợp hữu cơ được biết rõ bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. (theo Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21). Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể được tạo ra bằng các phương pháp tổng hợp hữu cơ được biết rõ bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này như được trình bày trong các ví dụ sau đây.

Điều chế hợp chất

Cần được hiểu rằng trong phần mô tả sau đây, sự kết hợp của các phần tử thế và/hoặc các biến thể của công thức được mô tả chỉ được chấp nhận nếu kết quả của chúng

là các hợp chất bền.

Cũng được đánh giá bởi người có hiểu biết trong lĩnh vực này rằng trong các quy trình được mô tả sau đây, nhóm chức của hợp chất trung gian có thể cần được bảo vệ bằng các nhóm bảo vệ thích hợp. Các nhóm chức này bao gồm nhóm hydroxy, nhóm phenol, nhóm amino và nhóm axit carboxylic. Nhóm bảo vệ thích hợp của hydroxy hoặc phenol bảo gồm trialkylsilyl hoặc diarylalkylsilyl (ví dụ, *t*-butyldimetylsilyl, *t*-butyldiphenylsilyl hoặc trimetylsilyl), tetrahydropyranyl, benzyl, benzyl được thế, metyl, và tương tự. Nhóm bảo vệ thích hợp của amino, amidino và guanidino bao gồm *t*-butoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, và tương tự. Nhóm bảo vệ thích hợp của axit carboxylic bao gồm các alkyl este, aryl este hoặc arylalkyl este.

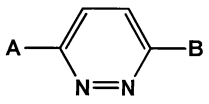
Các nhóm bảo vệ có thể được thêm vào hoặc loại bỏ bằng các phương pháp tiêu chuẩn, đã được biết rõ bởi người có hiểu biết trong lĩnh vực này và được mô tả ở đây. Việc dùng nhóm bảo vệ được mô tả chi tiết bởi Green, T.W. và P.G.M. Wutz, trong cuốn *Protective Group in Organic Synthesis* (1999), 3rd Ed., Wiley. Nhóm bảo vệ này cũng có thể là nhựa trùng hợp, như là nhựa Wang hoặc nhựa 2-clotrityl-clorua.

Cũng được đánh giá bởi người có hiểu biết trong lĩnh vực này, mặc dù các dẫn xuất được bảo vệ của hợp chất theo sáng chế có thể không có hoạt tính dược lý như hợp chất này, chúng có thể được dùng cho đối tượng và sau đó được chuyển hóa trong cơ thể để tạo ra hợp chất theo sáng chế mà có hoạt tính dược lý. Do đó, các dẫn xuất này có thể được mô tả là "tiền dược phẩm". Tất cả các tiền dược phẩm của hợp chất theo sáng chế được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Các sơ đồ phản ứng sau đây minh họa các phương pháp tạo ra hợp chất theo sáng chế. Cần được hiểu rằng người có hiểu biết trong lĩnh vực này có khả năng tạo ra các hợp chất này bằng các phương pháp tương tự hoặc bằng các phương pháp đã biết bởi người có hiểu biết trong lĩnh vực này. Nhìn chung, các thành phần và chất phản ứng ban đầu có thể mua được từ các nhà cung cấp như là Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI, và Flochem USA, Strem, các nhà cung cấp thương mại khác, hoặc được tổng hợp theo các nguồn được biết rõ bởi người có hiểu biết trong lĩnh vực này, hoặc được điều chế như được mô tả trong sáng chế. A, B, X, R, R^1, R^2, R^3,

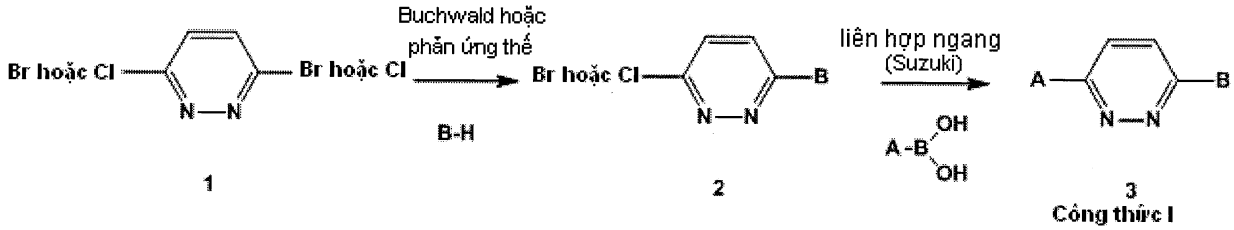
R^4, được xác định như trong bản mô tả trừ khi có quy định đặc biệt khác.

Nhìn chung, hợp chất pyridazin có công thức (I) theo sáng chế có thể được tổng hợp theo quy trình chung được mô tả trong sơ đồ phản ứng 1.



(I)

Sơ đồ phản ứng chung 1

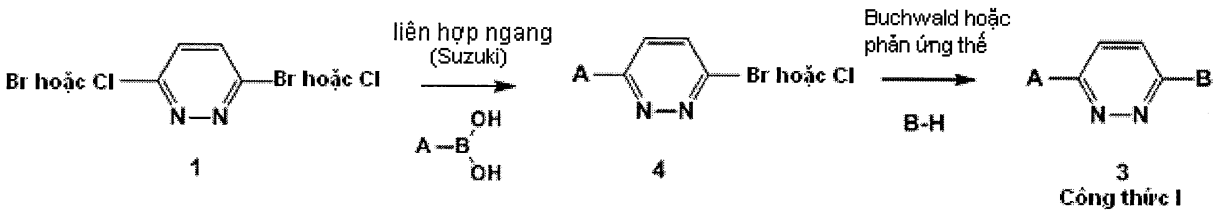


Các chất ban đầu cho sơ đồ phản ứng trên đây là có sẵn trên thị trường hoặc có thể được điều chế theo các phương pháp được biết rõ bởi người có hiểu biết trong lĩnh vực này hoặc bằng các phương pháp được bộc lộ trong bản mô tả. Nhìn chung, hợp chất theo sáng chế được điều chế trong sơ đồ phản ứng 1 nêu trên như sau:

Di-halopyridazin (1) phản ứng theo phản ứng thế hoặc phản ứng liên hợp ngang trung gian bởi kim loại (Buchwald) với rượu hoặc amin (B) để tạo ra hợp chất trung gian pyridazin (2). Phản ứng liên hợp ngang trung gian bởi kim loại chuyển tiếp, như là phản ứng liên hợp ngang Suzuki, giữa hợp chất halogenua (2) và aryl được thế hoặc heteroaryl của hợp chất A, như là este của axit boronic hoặc este boronic, tạo ra hợp chất (3) có công thức (I) theo sáng chế.

Theo phương thức bổ sung, hợp chất có công thức (I) có thể được tổng hợp theo quy trình chung được mô tả trong Sơ đồ phản ứng 2.

Sơ đồ phản ứng chung 2

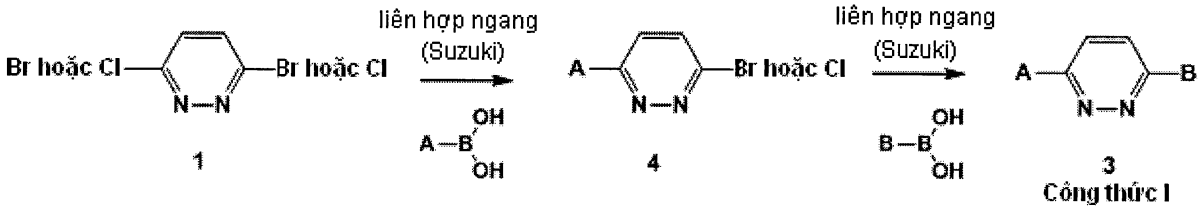


Các chất ban đầu cho sơ đồ phản ứng trên đây là có sẵn trên thị trường hoặc có thể được điều chế theo các phương pháp được biết rõ bởi người có hiểu biết trong lĩnh vực này hoặc bằng các phương pháp được bộc lộ trong bản mô tả. Nhìn chung, hợp chất theo sáng chế được điều chế trong sơ đồ phản ứng 2 nêu trên như sau:

Di-halopyridazin (1) phản ứng theo phản ứng liên hợp ngang trung gian bởi kim loại chuyển vị, như là phản ứng liên hợp ngang Suzuki, với aryl được thế hoặc heteroaryl của hợp chất A, như là axit boronic hoặc este của axit boronic, để tạo ra hợp chất trung gian pyridazin (4). Hợp chất trung gian pyridazin (4) phản ứng qua phản ứng thế với rượu hoặc amin (B) để tạo ra pyridazin (3) có công thức (I) theo sáng chế.

Hợp chất có công thức (I) cũng có thể được điều chế theo quy trình chung sau được mô tả trong sơ đồ phản ứng 3.

Sơ đồ phản ứng chung 3



Các chất ban đầu của sơ đồ phản ứng trên đây là có sẵn trên thị trường hoặc có thể được điều chế theo các phương pháp được biết rõ bởi người có hiểu biết trong lĩnh vĩnh này hoặc bằng các phương pháp được bộc lộ trong bản mô tả. Nhìn chung, hợp chất theo sáng chế được điều chế trong sơ đồ phản ứng 3 nêu trên như sau:

Di-halopyridazin (1) phản ứng theo phản ứng liên hợp ngang trung gian bởi kim loại chuyển vị, như là phản ứng liên hợp ngang Suzuki, với aryl được thế hoặc heteroaryl của hợp chất A, như là axit boronat hoặc este, để tạo ra hợp chất trung gian pyridazin (4). Hợp chất trung gian pyridazin (4) phản ứng qua phản ứng liên hợp ngang trung gian bởi

kim loại thứ hai, như là phản ứng liên hợp ngang Suzuki, để tạo ra pyridazin (3) có công thức (I) theo sáng chế.

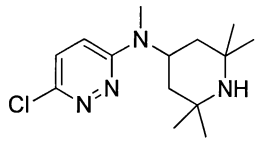
Sơ đồ phản ứng chung 1, 2 và 3 có thể có bước sau đó là các nhóm vòng thơm A khác nhau như là phenol được thế, naphtyl được thế, heteroaryl được thế, và tương tự, và các nhóm khác của amin hoặc rượu B như là aminopiperdin được thế, piperazin được thế, homopiperazin được thế, 4-hydroxy piperidin được thế, và tương tự, để tạo ra hợp chất có công thức (I) theo sáng chế. Các chiến lược nhóm bảo vệ thông thường có thể được yêu cầu để thu được hợp chất cuối cùng có công thức (I).

Tất cả các chất ban đầu, đơn vị cấu tạo, chất phản ứng, axit, bazơ, chất loại nước, dung môi, chất xúc tác và chất chống muội được dùng để tổng hợp hợp chất theo sáng chế có thể là có sẵn trên thị trường hoặc có thể được tạo ra bằng các phương pháp tổng hợp hữu cơ được biết rõ bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể được tạo ra bằng các phương pháp tổng hợp hữu cơ được biết rõ bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này như được trình bày trong các ví dụ sau.

Các ví dụ sau chỉ nhằm làm sáng tỏ sáng chế và không được hiểu là sự giới hạn sáng chế. Nhiệt độ được quy định là ở độ C (thang 100). Nếu không có quy định khác được đề cập, tất cả sự hóa hơi được thực hiện trong điều kiện áp suất giảm, tốt hơn nếu là từ khoảng 15mm Hg đến 100mm Hg (= 20-133 mbar). Cấu trúc của sản phẩm cuối, hợp chất trung gian và chất ban đầu được xác định bằng các phương pháp phân tích tiêu chuẩn, ví dụ, vi phân tích và các tính chất quang phổ học, ví dụ, LCMS, NMR, CHN. Các từ viết tắt được dùng là các từ thông dụng trong lĩnh vực này, danh mục từ viết tắt được đề xuất ở cuối của phần thử nghiệm.

Quy trình điều chế 1

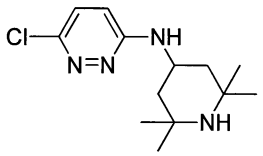
Hợp chất trung gian 1-1: Tổng hợp 6-clo-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin:



Thêm butan-1-ol (67mL) vào trong bình thót cổ đáy tròn có dung tích 300mL chứa 3,6-diclopyridazin (4g, 26,8mmol) và N,2,2,6,6-pentametylpiperidin-4-amin (7,32g, 43,0mmol) để tạo ra dung dịch không màu. Gia nhiệt hỗn hợp này đến nhiệt độ 120°C trong 72h. Loại bỏ butan-1-ol bằng cách dùng thiết bị bay hơi quay. Phân bố phần cặn giữa nước và DCM, và tiếp đó chiết lớp nước này bằng DCM. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước và nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, và cô đặc trong chân không. Khuấy chất thô màu đen này với lượng nhỏ EtOAc qua đêm, và thu chất kết quả dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt để tạo ra 6-clo-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin, hợp chất trung gian 1-1 (4,18g, 14,78mmol, hiệu suất 55,0%). LCMS Rt = 0,8 phút (điều kiện B), MS (M+1) = 283,5. ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 7.40 (d, *J*=9,60Hz, 1H), 7,14 (d, *J*=9,60Hz, 1H), 4,96-5,13 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 1,59-1,68 (m, 2H), 1,51 (t, *J*=12,38Hz, 2H), 1,20 (s, 6H), 1,33 (s, 6H).

Quy trình điều chế 2

Hợp chất trung gian 1-2: Tổng hợp 6-clo-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin

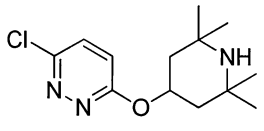


Khuấy hỗn hợp 3,6-diclopyridazin (6,26g, 42mmol) và 2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-amin (14,7mL, 84mmol) ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 1 giờ. Thêm n-butanol (40mL) vào hỗn hợp thô này, khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 1 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng thô này đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng nước và CH_2Cl_2. Làm khô lớp hữu cơ này trên $MgSO_4$, lọc, và cô đặc. Tái kết tinh chất thô này từ CH_3CN để tạo ra 6-clo-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-

amin, hợp chất trung gian 1-2 (7,3 g) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LCMS Rt = 1,10 phút (điều kiện B), MS (M+1) = 269,2. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) δ ppm 7,08 (d, *J*=9,3Hz, 1H), 6,54 (d, *J*=9,3Hz, 1H), 4,53 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 4,05-4,26 (m, 1H), 1,98 (dd, *J*=12,6, 3,8Hz, 2H), 1,22 (s, 6H), 1,08 (s, 6H), 0,93 (t biểu kiến, *J*=12,1Hz, 2H).

Quy trình điều chế 3

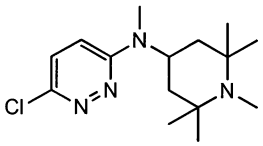
Hợp chất trung gian 1-3: Tổng hợp 3-clo-6-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yloxy)pyridazin



Thêm NaH 60% theo khối lượng (35mg, 0,87mmol) vào dung dịch chứa 2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-ol (106mg, 0,67mmol) trong DMF (6,7mL). Khuấy dung dịch này ở nhiệt độ RT trong thời gian 30 phút, sau đó thêm 3,6-diclopyridazin (100mg, 0,67mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng này trong thời gian 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng thô này bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ này bằng nước (5X), nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được 3-clo-6-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yloxy)pyridazin, hợp chất trung gian 1-3 (135mg). Sử dụng chất thô này mà không cần bước tinh chế thêm. LCMS Rt = 1,22 phút (điều kiện B); MS (M+1) = 270,2. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) δ ppm 7,53 (s, 1H), 7,37 (d, *J*= 9,1Hz, 1H), 6,91 (d, *J*= 9,1Hz, 1H), 5,68-5,78 (m, 1H), 2,20 (dd, *J*=12,4, 4,0Hz, 2H), 1,32 (s, 6H), 1,27-1,29 (m, 2H), 1,20 (s, 6H).

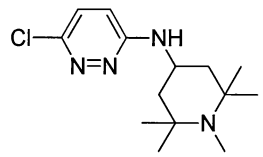
Quy trình điều chế 4

Hợp chất trung gian 1-4: Tổng hợp 6-clo-N-metyl-N-(1,2,2,6,6-pentametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin



Thêm từng phần NaH 60% theo khối lượng (735mg, 18,39mmol) vào huyền phù chứa 6-clo-N-(1,2,2,6,6-pentametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin, hợp chất trung gian 1-5, (4,0g, 14,1mmol) trong DMF (140mL) được làm mát đến 0°C. Làm ấm phản ứng này đến RT và khuấy trong thời gian 60 phút. Sau 60 phút, thêm metyl iodua (0,88mL, 14,1mmol) và tiếp tục khuấy hỗn hợp phản ứng này thêm trong thời gian 3h, sau đó làm nguội bằng nước đến nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng thô này bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ này bằng nước (5X), nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được 6-clo-N-metyl-N-(1,2,2,6,6-pentametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin, hợp chất trung gian 1-4 (3,98 g). Sử dụng tiếp chất thô này mà không cần bước tinh chế thêm. LCMS Rt = 1,16 phút (điều kiện B), MS (M+1) = 297,0. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) δ ppm 7,10 (d, *J*=9,6Hz, 1H), 6,69 (d, *J*=9,6Hz, 1H), 4,79-5,00 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,61-1,73 (m, 2H), 1,48-1,57 (m, 2H), 1,14 (s, 6H), 1,10 (s, 6H).

Hợp chất trung gian 1-5: Tổng hợp 6-clo-N-(1,2,2,6,6-pentametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin



Chất này được điều chế theo hai mẻ.

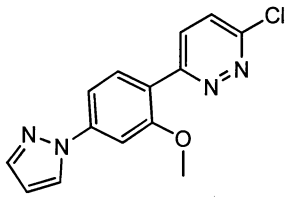
Mẻ 1: Gia nhiệt hỗn hợp 1,2,2,6,6-pentametylpiperidin-4-amin (15,1g, 89,0mmol) và 3,6-diclopyridazin (6,6g, 44,3mmol) chính xác đến nhiệt độ 120°C trong thời gian 30 phút. Hóa rắn và tạo huyền phù lại chất thô này trong n-butanol (45mL). Khuấy thêm hỗn hợp thô này ở nhiệt độ 120 °C trong thời gian 2h, sau đó gia nhiệt đến nhiệt độ 160°C trong thời gian 1 giờ, sau đó làm mát, và kết hợp với mẻ 2 để điều chế.

Mẻ 2: Gia nhiệt hỗn hợp 1,2,2,6,6-pentametylpiperidin-4-amin (14,2g, 83mmol) và 3,6-diclopyridazin (6,2g, 41,6mmol) trong n-butanol (10mL) đến nhiệt độ 120°C trong thời gian 120 phút. Hóa rắn và tạo huyền phù lại chất thô này trong n-butanol (15mL) và gia nhiệt đến nhiệt độ 120°C trong thời gian 1 giờ. Kết hợp chất thô này với mẻ 1 để điều

chế và tinh chế. Thêm nước và CH_2Cl_2 vào phần chất thô kết hợp và tách lớp hữu cơ này, rửa bằng nước và nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô đặc. Tái kết tinh chất thô này từ CH_3CN (400mL) để tạo ra 6-clo-N-(1,2,2,6,6-pentametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin, hợp chất trung gian 1-5 (15,5g, mẻ đầu tiên). Lặp lại quy trình tái kết tinh bằng cách dùng CH_3CN để thu được mẻ thứ hai chứa 6-clo-N-(1,2,2,6,6-pentametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin hợp chất trung gian 1-5 (3,98 g). LCMS Rt = 1,10 phút (điều kiện B); MS (M+1) = 283,0. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) δ ppm 7,15 (d, *J*=9,3Hz, 1H), 6,65 (d, *J*=9,3Hz, 1H), 4,70 (d, *J*=7,3Hz, 1H), 4,08-4,26 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,89-2,09 (m, 2H), 1,42 (t biểu kiến, *J*=12,1Hz, 2H), 1,21 (s, 6H), 1,15 (s, 6H).

Quy trình điều chế 5

Hợp chất trung gian 2-1: Tổng hợp 3-clo-6-(2-metoxy-4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl)pyridazin:



Bước 1: (4-bromo-3-metoxyphenyl)hydrazin

Tạo huyền phù 4-bromo-3-metoxyanilin (3,0g, 14,85mmol) trong HCl đặc (50mL) và làm mát hỗn hợp này đến nhiệt độ 0°C trong bể nước đá. Thêm từ từ dung dịch chứa natri nitrit (1,23g, 17,82mmol) trong 10mL nước vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp này chuyển sang màu vàng, màu nâu có khói màu vàng chỉ ra sự diazo hóa. Giữ muối được diazo hóa ở nhiệt độ 0°C trong thời gian một giờ và sau đó thêm từ từ dung dịch chứa thiếc(II) clorua dihydrat (10,05g, 44,5mmol) trong HCl đặc (20mL) (lưu ý, cực kỳ tỏa nhiệt). Khuấy hỗn hợp phản ứng này trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ 0°C sau đó là ở RT qua đêm. Lọc phản ứng này và rửa bánh lọc bằng H_2O lạnh để thu được (4-bromo-3-metoxyphenyl)hydrazin dưới dạng chất rắn màu nâu vàng nhạt (3,1g, MS: 218 [$M+H^+$]).

Bước 2: 1-(4-bromo-3-metoxyphenyl)-1H-pyrazol

Thêm tetrametoxypropan (40,2g, 245mmol) trong thời gian vài phút vào dung dịch (4-bromo-3-metoxyphenyl)hydrazin (62g, 245mmol) trong etanol (310mL), và gia nhiệt hỗn hợp này đến nhiệt độ bên trong là 70°C. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 1,5h sau đó làm mát từ từ đến RT. Loại bỏ etanol trong chân không và tạo huyền phù phần cặn trong EtOAc. Trung hòa phần cặn này bằng dung dịch natri hydroxit 1M (~700mL) để đãn đến kết tủa. Lọc hỗn hợp hai pha này và chiết phần lọc này bằng EtOAC, làm khô trên natri sulfat và cô đặc để thu được 30g 1-(4-bromo-3-metoxyphenyl)-1H-pyrazol dưới dạng chất rắn màu đen (30g, MS: 254 [$M+H^+$].).

Bước 3: 1-(3-metoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol

Thêm 1-(4-bromo-3-metoxyphenyl)-1H-pyrazol (28,5g, 113mmol), bis(pinacolato)diboron (42,9g, 169mmol), kali cacbonat (15,56g, 113mmol), và sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf).CH_2Cl_2 (9,20g, 11,26mmol) vào bình thót cổ đáy tròn có dung tích 2L, sau đó thêm dioxan (700mL). Làm sạch hỗn hợp phản ứng này bằng N_2 và khuấy trong N_2 đến nhiệt độ bên trong là 84°C qua đêm. Lọc hỗn hợp phản ứng này bằng phễu lọc dùng một lần và cô đặc trên silicagel. Tinh sạch hỗn hợp nàu bằng cách dùng sắc ký cột (EtOAc 20% trong heptan). Thu các phân đoạn mong muốn và cô đặc để thu được 13,5g 1-(3-metoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol.

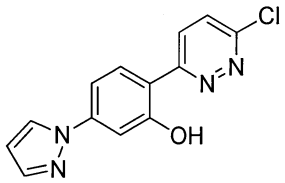
Bước 4: 3-clo-6-(2-metoxy-4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl)pyridazin

Nạp 3,6-diclopyridizin (11,99g, 80mmol), 1-(3-metoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol (16,1g, 53,6mmol), natri cacbonat (17,06g, 161mmol), và sản phẩm cộng 1,1′-bis(diphenylphosphino)feroxen paladi diclorua diclometan (3,07g, 3,75mmol) vào bình thót cổ đáy tròn 3 cổ dung tích 250mL được cố định một thanh khuấy từ và cửa nạp nitơ. Thêm 1,4-dioxan (274mL) và nước khử ion (46mL) và hỗn hợp phản ứng này được rút khí và nạp lại bằng nitơ ba lần. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng này trong khối gia nhiệt bằng teflon đến nhiệt độ 85°C trong thời gian 16 giờ. Sau khi loại bỏ 1,4-dioxan trong chân không, huyền phù hóa phần cặn trong etyl axetat và lọc bằng phễu thủy tinh nấu chảy được bao xelit. Cô đặc phần lọc này trên silicagel và tinh sạch trên cột silicagel 330g, rửa giải bằng etyl axetat 10-35% trong

heptan. Cô đặc các phân đoạn chứa sản phẩm xuống còn 10% thể tích, tạo huyền phù trong tỷ lệ 3:1 etyl axetat:heptan (100mL), khuấy ở RT trong thời gian 1 giờ, và sau đó lọc để tạo ra 7g (46%) 3-clo-6-(2-metoxy-4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl)pyridazin dưới dạng chất rắn. ^{1}H NMR (600 MHz, CLOFORM-d) δ 8,12 (dd, *J*=8,80, 11,30Hz, 2H), 8,05 (d, *J*=1,88Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,61 (d, *J*=1,25Hz, 1H), 7,54 (d, *J*=9,03Hz, 1H), 7,35 (dd, *J*=1,44, 8,22Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,00 (s, 3H).

Quy trình điều chế 6

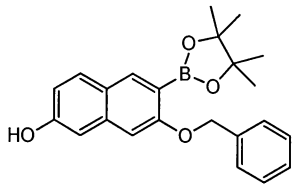
Hợp chất trung gian 2-2: Tổng hợp 2-(6-clopyridazin-3-yl)-5-(1*H*-pyrazol-1-yl)phenol



Thêm BCl_3 (1M trong DCM, 91mL, 91mmol) vào dung dịch 3-clo-6-(2-metoxy-4-(1*H*-pyrazol-1-yl)phenyl)pyridazin (Hợp chất trung gian 2-1, 8,6g, 30mmol) trong DCM (150mL) ở nhiệt độ 0°C và khuấy hỗn hợp phản ứng này trong thời gian 5h ở RT. Thêm MeOH (50mL) vào phản ứng này ở nhiệt độ 0°C, sau đó làm ấm phản ứng này đến RT và làm bay hơi dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Xử lý chất thô này bằng CH_3CN nóng sau đó làm mát đến nhiệt độ 5°C. Lọc hỗn hợp này và thu được 2-(6-clopyridazin-3-yl)-5-(1H-pyrazol-1-yl)phenol hợp chất trung gian 2-2 (7,6g, 86%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS [M+H]: 273,2; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,95 (s, 1H), 8,59 (d, *J*=2,0Hz, 1H), 8,49 (d, *J*=9,0Hz, 1H), 8,09 (d, *J*=8,5Hz, 1H), 8,04 (d, *J*=9,0Hz, 1H), 7,80 (d, *J*=2,0Hz, 1H), 7,56 (d, *J*=2,0Hz, 1H), 7,51 (dd, *J*=8,5, 2,0Hz, 1H), 6,59 (t, *J*=2,0Hz, 1H).

Quy trình điều chế 7

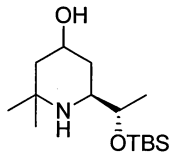
Hợp chất trung gian 3-1: Tổng hợp 7-(benzyloxy)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)naphtalen-2-ol



Thêm sản phẩm cộng bis(pinacolato)diboron (3,13g, 12,33mmol), KOAc (3,63g, 37,0mmol), và $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (0,504g, 0,617mmol) vào trong bình thót cổ dung tích 250mL chứa 7-(benzyloxy)-6-bromonaphtalen-2-ol (2,03g, 6,17mmol). Sau đó thêm DMSO (30,8mL), và gắn thêm thiết bị ngưng tụ hồi lưu. Hỗn hợp phản ứng này được xả sau đó nạp N_2 (2X), sau đó gia nhiệt đến 100°C qua đêm. Làm mát hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng, lọc bằng cách cho qua xelit (phễu lọc được đóng gói trước) dùng EtOAc, và cô đặc trong chân không để thu được dạng dầu thô. Sắc ký nhanh, rửa giải bằng 5-30% EtOAc/heptan, thu được sản phẩm 7-(benzyloxy)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)naphtalen-2-ol, (hiệu suất 58%) dưới dạng chất dầu không màu. LCMS Rt = 1,72 phút (điều kiện C), MS (M+1) = 377,6. ^1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δppm 8,07 (s, 1H), 7,68 (t, *J*=8,91Hz, 3H), 7,36-7,43 (m, 2H), 7,28-7,34 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,02 (d, *J*=2,51Hz, 1H), 6,92 (dd, *J*=8,78, 2,51Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 1,40 (s, 12H).

Quy trình điều chế 8

Hợp chất trung gian 4-1: Tổng hợp (6S)-6-((S)-1-(tert-butyldimetylsilyloxy)etyl)-2,2-dimetylpiperidin-4-ol



Bước 1. (S)-etyl 2-(tert-butyldimetylsilyloxy)propanoat

Thêm imidazol (10,2g, 150mmol) vào dung dịch (S)-etyl lactat (11,8g, 100mmol) trong DMF (50mL). Làm mát hỗn hợp này trong bể đá và thêm thành ba phần tert-butyldimetylsilyl clorua (15,8g, 105mmol), khoảng thời gian giữa mỗi lần bổ sung là 30

phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng này qua đêm. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước (30mL) và chiết bằng Et_2O (50mL x 2). Rửa các phần chiết kết hợp bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$ và cô đặc trong chân không. Chưng cất phần cặn trong chân không (bp 70-78°C, 0,5mmHg) để thu được 22,07g (95%) (S)-etyl 2-(tert-butyldimetylsilyloxy)propanoat: ^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) δ 4,32 (q, *J*=6,6Hz, 1H), 4,11-4,25 (m, 2H), 1,40 (d, *J*=6,6Hz, 3H), 1,29 (t, *J*=7,1Hz, 3H), 0,93 (s, 9H), 0,12 (s, 3H), 0,09 (s, 3H).

Bước 2. (S)-2-(tert-butyldimetylsilyloxy)propanal

Thêm 54,2mL dung dịch DIBAL (1,0M trong CH_2Cl_2 54,2mmol) vào dung dịch (S)-etyl 2-(tert-butyldimetylsilyloxy)propanoat (6,3g, 27,1mmol) trong CH_2Cl_2 (22mL), trong thời gian hơn 20 phút ở nhiệt độ -78 °C. Sau khi khuấy trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ -78°C, bổ sung thêm metanol (3mL) vào dung dịch này ở cùng một nhiệt độ. Làm ấm hỗn hợp này đến RT và thêm dung dịch kali natri tartrat bão hòa (60mL) vào dung dịch này. Khuấy mạnh hỗn hợp thu được trong thời gian 3h. Chiết hỗn hợp này bằng diclometan (30mL x 2), và rửa phần chiết kết hợp bằng nước muối (20mL), làm khô trên natri sulfat, và cô đặc trong chân không. Chưng cất phần cặn trong chân không (bp 50-52°C, 0,5mmHg) để thu được 2,5g (49%) (S)-2-(tert-butyldimetylsilyloxy)propanal: ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 9,59 (d, *J*=1,3Hz, 1H), 4,07 (dq, *J*=6,9, 1,3Hz, 1H), 1,26 (d, *J*=6,9Hz, 3H), 0,93 (s, 9H), 0,08 (s, 3H), 0,07 (s, 3H).

Bước 3. (S,E)-N-(2-(tert-butyldimetylsilyloxy)propyliden)-1-(4-metoxyphenyl)metanamin

Thêm (4-metoxyphenyl)metanamin (1,51g, 11,0mmol) và $MgSO_4$ (3,97g, 33,0mmol) vào dung dịch (S)-2-(tert-butyldimetylsilyloxy)propanal (2,07g, 11,0mmol) trong diclometan (60mL). Sau khi khuấy qua đêm, lọc hỗn hợp này bằng xelit và rửa bằng diclometan. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm ngay sau đó thu được 3,38g (100%) (S,E)-N-(2-(tert-butyldimetylsilyloxy)propyliden)-1-(4-metoxyphenyl)metanamin dưới dạng dầu màu vàng nhạt được dùng trong bước tiếp theo mà không cần bước tinh chế thêm: ^{1}H NMR (400 MHz,CLOFORM-d) δ 7,56 (d, *J*=5,1Hz, 1H), 7,09 (d, *J*=8,6Hz,

2H), 6,80 (d, *J*=8,6Hz, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,24-4,34 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 1,23 (d, *J*=6,6Hz, 3H), 0,82 (s, 9H), 0,00 (s, 3H), -0,02 (s, 3H).

Bước 4. (S)-6-((S)-1-hydroxyetyl)-1-(4-metoxybenzyl)-2,2-dimetylpiperidin-4-on

Thêm TMSOTf (2,2mL, 12,1mmol) và tert-butyldimetyl(4-metylpenta-1,3-dien-2-yloxy)silan (9,35g, 44mmol) vào dung dịch (S,E)-N-(2-(tert-butyldimetylsilyloxy)propyliden)-1-(4-metoxyphenyl)metanamin (3,38g, 11mmol) trong diclometan (90mL) ở nhiệt độ 0°C. Sau khi khuấy trong thời gian 2 ngày ở nhiệt độ 0°C, đổ hỗn hợp phản ứng này vào dung dịch nước $NaHCO_3$ (100mL), sau đó chiết bằng diclometan (100mL x 2). Làm khô các lớp nước kết hợp này bằng cách cho qua $MgSO_4$, và làm bay hơi dung môi. Hòa tan phần cặn trong THF (60mL) và sau đó thêm 41,8mL TBAF (1M trong THF, 41,8mmol) vào dung dịch này. Khuấy hỗn hợp này trong thời gian 12h, làm nguội bằng nước (100mL), chiết bằng diclometan (100mL x 2), và làm khô các phần chiết kết hợp bằng cách cho qua Na_2SO_4. Sau khi cô đặc dung môi trong chân không, tinh sạch sản phẩm này bằng sắc ký cột (Et2O/Heptan) để thu được 1,3g (41%) (S)-6-((S)-1-hydroxyetyl)-1-(4-metoxybenzyl)-2,2-dimetylpiperidin-4-on và 1,0g (31%) (R)-6-((S)-1-hydroxyetyl)-1-(4-metoxybenzyl)-2,2-dimetylpiperidin-4-on.

(S)-6-((S)-1-hydroxyetyl)-1-(4-metoxybenzyl)-2,2-dimetylpiperidin-4-on: LCMS (m/z, MH^+): 292,4; ^1H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) δ 7,13 (d, *J*=8,6Hz, 2H), 6,74 (d, *J*=8,6Hz, 2H), 3,84 (d, *J*=15,2Hz, 1H), 3,63-3,70 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,56 (d, *J*=15,2Hz, 1H), 3,36 (qd, *J*=8,5, 5,9Hz, 1H), 2,93 (dt, *J*=8,2, 4,8Hz, 1H), 2,40 (d, *J*=15,2Hz, 1H), 2,29-2,36 (m, 1H), 2,08-2,17 (m, 2H), 1,17 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 0,81 (d, *J*=6,1Hz, 3H).

(R)-6-((S)-1-hydroxyetyl)-1-(4-metoxybenzyl)-2,2-dimetylpiperidin-4-on: LCMS (m/z, MH^+): 292,4; ^1H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 7,30 (d, *J*=8,1Hz, 2H), 6,84 (d, *J*=8,1Hz, 2H), 4,09 (d, *J*=16,7Hz, 1H), 3,82-3,92 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,26 (d, *J*=16,7Hz, 1H), 2,71-2,78 (m, 1H), 2,55-2,66 (m, 2H), 2,23 (ddd, *J*=14,7, 4,5, 2,5Hz, 1H), 2,15 (dd, *J*=13,6, 2.5Hz, 1H), 1,70 (br., s, 1H), 1,29 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,89 (d, *J*=6,6Hz, 3H).

Bước 5. (S)-6-((S)-1-hydroxyetyl)-2,2-dimetylpiperidin-4-on

Thêm axit axetic (0,055mL, 0,96mmol) và paladi hydroxit (0,13g, 0,96mmol) vào dung dịch (S)-6-((S)-1-hydroxyetyl)-1-(4-metoxybenzyl)-2,2-dimetylpiperidin-4-on (0,28g, 0,96mmol) trong MeOH (40mL). Sau khi loại khí, khuấy hỗn hợp này qua đêm trong hydro. Lọc hỗn hợp này bằng cách cho qua xelit, rửa bằng MeOH (20mL), và cô đặc trong chân không để thu được 0,11g (67%) (S)-6-((S)-1-hydroxyetyl)-2,2-dimetylpiperidin-4-on và được dùng cho bước tiếp theo mà không cần bước tinh chế thêm.

Bước 6. (S)-6-((S)-1-(tert-butyldimetylsilyloxy)etyl)-2,2-dimetylpiperidin-4-on

Thêm imidazol (0,13g, 1,93mmol) và TBSCl (0,14g, 0,96mmol) vào dung dịch (S)-6-((S)-1-hydroxyetyl)-2,2-dimetylpiperidin-4-on (0,11g, 0,64mmol) trong DMF (3mL). Khuấy hỗn hợp này qua đêm. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng nước (10mL) và chiết bằng EtOAc (20mL). Rửa phần chiết bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, và cô đặc trong chân không. Tinh sạch phần cặn bằng sắc ký cột (EtOAc/Heptan) để thu được 65mg (35%) (S)-6-((S)-1-(tert-butyldimetylsilyloxy)etyl)-2,2-dimetylpiperidin-4-on: ^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) δ 3,99 (dq, *J*=6,3, 2,8Hz, 1H), 2,96-3,04 (m, 1H), 2,21-2,32 (m, 3 H), 2,13 (d, *J*=13,1Hz, 1H), 1,26 (s, 3H), 1,12 (d, *J*=6,1Hz, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,91 (s, 9H), 0,12 (s, 3H), 0,09 (s, 3H).

Bước 7. (6S)-6-((S)-1-(tert-butyldimetylsilyloxy)etyl)-2,2-dimetylpiperidin-4-ol

Thêm $NaBH_4$ (5,6mg, 0,15mmol) vào dung dịch (S)-6-((S)-1-(tert-butyldimetylsilyloxy)etyl)-2,2-dimetylpiperidin-4-on (42mg, 0,15mmol) trong MeOH (3mL) ở nhiệt độ 0^{o}C. Sau khi khuấy hỗn hợp này trong thời gian 1 giờ, pha loãng hỗn hợp này bằng nước (5mL) và chiết bằng EtOAc (20mL). Rửa phần chiết bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, và cô đặc trong chân không. Tinh sạch bằng sắc ký cột (EtOAc/Heptan) thu được 32mg (76%) (6S)-6-((S)-1-(tert-butyldimetylsilyloxy)etyl)-2,2-dimetylpiperidin-4-ol (tỷ lệ hỗn hợp chất đồng phân không đối quang là 5:1): ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 4,17-4,27 (m, 1H), 3,71-3,78 (m, 1H), 2,92-3,02 (m, 1H), 1,56-1,67 (m, 2H), 1,30-1,37 (m, 2H), 1,25 (s, 3H), 1,07 (d, *J*=6,1Hz, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,83 (s, 9H), 0,01 (s, 3H), 0,00 (s, 3H).

Phương pháp chung 1-1

Quy trình đại diện cho phản ứng liên hợp ngang Suzuki (gia nhiệt thông thường)

Thêm este boronic (2 đương lượng), Na_2CO_3 (3 đương lượng), và $Pd(PPh_3)_4$ (0,1 đương lượng) vào ống chứa clopyridazin (1 đương lượng). Thêm DME (0,2M) và H_2O (0,8M) và hỗn hợp phản ứng được rút khí và nạp N_2 (2X). Gia nhiệt phản ứng đến nhiệt độ 90°C trong thời gian 18 giờ, làm mát đến RT, sau đó lọc qua xelit (phễu lọc được đóng gói trước) rửa bằng MeOH. Axit hóa phần lọc này đến độ pH là 3 bằng cách dùng dung dịch HCl 1M, sau đó hấp phụ lên cột SCX có điều kiện là MeOH. Rửa cột này vài lần (5-7 lần thể tích cột) bằng MeOH, sau đó rửa giải bằng NH_3 2N trong MeOH. Tinh sạch phần cặn bằng sắc ký trên silicagel để thu được hợp sản phẩm mong muốn.

Phương pháp chung 1-2

Quy trình đại diện cho phản ứng liên hợp Suzuki

Thêm siliaCat® DPP-Pd (0,05 đương lượng) vào ống chịu được vi sóng chứa hỗn hợp hợp chất trung gian clopyridazin, như là 1-1, (1 đương lượng), axit boronic (1,6 đương lượng), và Na_2CO_3 (3 đương lượng) trong EtOH ướt (0,2M). Đậy kín hỗn hợp phản ứng, sau đó gia nhiệt bằng cách chiếu vi sóng ở nhiệt độ 130°C trong thời gian 35 phút. Lọc hỗn hợp phản ứng bằng cách cho qua xelit nhỏ kết hợp với rửa bằng MeOH/DCM, sau đó cô đặc đến khô trong chân không. Phân bố phần cặn thu được màu nâu giữa MeOH/DCM 5% và dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa. Sau khi phân tách, chiết lớp nước bằng MeOH/DCM 5%. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô đặc đến khô trong chân không. Hòa tan phần cặn thu được trong MeOH sau đó hấp phụ lên cột SCX có điều kiện là MeOH. Cột này được rửa vài lần bằng MeOH sau đó rửa giải bằng NH_3/MeOH 3N. Làm bay hơi dung môi để thu được sản phẩm thô. Hòa tan sản phẩm thô này trong MeOH/DCM sau đó thêm 3g siliabond® DMT (chất chông muội paladi) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ RT trong thời gian 1 giờ. Lọc hỗn hợp này sau đó cô đặc đến khô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn.

Phương pháp chung 1-3

Quy trình đại diện cho phản ứng liên hợp Suzuki

Thêm hợp chất trung gian clopyridazin, như là 1-1, (1 đương lượng), chất phản ứng axit boronic (2 đương lượng), và Na_2CO_3 (3 đương lượng) vào ống vi sóng. Sau đó thêm $Pd(PPh_3)_4$ (0,1 đương lượng) vào hỗn hợp phản ứng này sau đó thêm DME (0,2M) và H_2O (0,8M). Đậy kín hỗn hợp phản ứng này, sau đó được rút khí và nạp N_2 (2X), và gia nhiệt bằng cách chiếu vi sóng đến nhiệt độ 125°C trong thời gian 30 phút. Lọc hỗn hợp phản ứng này qua xelit và rửa bằng DCM. Rửa phần lọc được bằng dung dịch nước Na_2CO_3 1M. Làm khô lớp hữu cơ bằng cách cho qua $MgSO_4$, lọc, và cô đặc để thu được sản phẩm thô. Tinh sạch sản phẩm thô này bằng sắc ký nhanh để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.

Phương pháp chung 1-4

Quy trình đại diện cho phản ứng liên hợp Suzuki

Thêm este boronic (0,36mmol), hợp chất trung gian pyridazin (0,36mmol), Na_2CO_3 (1,08mmol), DME (0,58mL), và H_2O (0,14mL) vào ống vi sóng có thể tích 5mL. Ống này được loại khí trong thời gian 5 phút bằng N_2, sau đó thêm sản phẩm cộng $PdCl_2(dppf)CH_2Cl_2$ (29,4mg, 0,04mmol). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng này bằng cách chiếu vi sóng đến nhiệt độ 120°C trong thời gian 45 phút. Pha loãng hỗn hợp thô này bằng EtOAc và lọc bằng cách cho qua xelit, sau đó cô đặc trong chân không. Sắc ký nhanh, pha loãng bằng 0-100% EtOAc/heptan, để thu được sản phẩm này.

Phương pháp chung 2-1

Quy trình đại diện cho sự tạo thành este boronic

Thêm bis(pinacolato) dibo (12,3mmol), KOAc (37,0mmol), và $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (0,617mmol) vào bình thót cổ đáy tròn dung tích 250mL chứa aryl bromua (6,17mmol). Sau đó thêm DMSO (31mL), và gắn thêm thiết bị ngưng tụ hồi lưu. Hỗn hợp phản ứng này được rút khí và nạp N_2 (2X), sau đó gia nhiệt đến nhiệt độ 100°C qua đêm. Làm mát hỗn hợp phản ứng này đến RT, sau đó lọc bằng cách cho qua xelit (phễu lọc được đóng gói trước) dùng EtOAc, và cô đặc trong chân không thu được dầu thô. Sắc ký nhanh, rửa giải bằng 5-30% EtOAc/heptan, để thu được sản phẩm này.

Phương pháp chung 3-1

Quy trình đại diện cho sự loại bỏ nhóm bảo vệ metoxy (thiophenol)

Thêm thiophenol (1 đương lượng) và kali cacbonat (1 đương lượng) vào cơ chất metoxy trong NMP (0,2M) và phản ứng xảy ra ở nhiệt độ 190°C trong thời gian 15min trong Biotage® Initiator microwave reactor. Tinh sạch hỗn hợp phản ứng này bằng cách thu và giải phóng sử dụng Silia*Bond* Propylsulfonic Acid® (2g, MeOH dưới dạng dung môi rửa giải và dung dịch amoniac 2N trong MeOH để giải phóng chất này). Sau khi làm bay hơi, tinh sạch chất này bằng HPLC pha đảo.

Phương pháp chung 3-2

Quy trình đại diện cho sự loại bỏ nhóm bảo vệ metoxy (BBr_3)

Hòa tan cơ chất metoxy (1 đương lượng) trong dung dịch CH_2Cl_2 (0,03M) và làm lạnh trong bể đá. Thêm từng giọt dung dịch BBr_3 1M trong CH_2Cl_2 (3 đương lượng). Khuấy hỗn hợp phản ứng thô này ở RT qua đêm sau đó pha loãng bằng CH_2Cl_2 và nước. Pha loãng lớp hữu cơ này bằng EtOAc và rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (2X), nước, nước muối và làm khô trên Na_2SO_4. Tinh sạch sản phẩm thô bằng cách dùng HPLC, sắc ký cột hoặc tái kết tinh.

Phương pháp chung 3-3

Quy trình đại diện cho sự loại bỏ nhóm bảo vệ metoxy (Lil, colidin)

Thêm Lil khan (9 đương lượng) vào dung dịch cơ chất metoxy (1 đương lượng) trong 2,4,6 collidin (0,03M, được làm khô qua $MgSO_4$, và lọc). Phản ứng này ở nhiệt độ 170°C trong thời gian 4 giờ, sau đó làm mát và pha loãng bằng lượng nhỏ MeOH, EtOAc và H_2O. Rửa lớp hữu cơ này bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh sạch sản phẩm thô bằng cách dùng HPLC.

Phương pháp chung 4-1

Quy trình đại diện cho phản ứng thủy phân của nhóm benzyl

Trong bình thót cổ đáy tròn dung tích 25mL, thêm Pd/C (1,6mg, 0,016mmol) hoặc $Pd(OH)_2$ (2,2mg, 0,016mmol) vào cơ chất benzyl-được bảo vệ (75mg, 0,155mmol) trong EtOH (1,5mL). Thêm dung dịch HCl 1M (0,25 mL, 0,25mmol) và ống của bình phản ứng

được rút hết khí. Sục khí H_2 vào dung dịch này trong thời gian 5phút, sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng này trong H_2 ở RT. Sau 18 h, lọc hỗn hợp phản ứng qua xelit và rửa bằng MeOH/DCM. Loại bỏ dung môi trong chân không và hòa tan chất thô trong MeOH, và tinh sạch bằng cách dùng HPLC thu sản phẩm (ACN/H_2O 10-30% với TFA 0,1%). Hòa tan phần cặn trong MeOH/DCM, axit hóa đến khoảng độ pH là 3 bằng cách dùng dung dịch HCl 1M sau đó hấp phụ lên cột SCX có điều kiện MeOH. Rửa cột này vài lần (3-4 thể tích cột) bằng MeOH sau đó rửa giải bằng NH_3/MeOH 2N. Làm bay hơi dung môi để thu được sản phẩm mong muốn.

Phương pháp chung 4-2

Quy trình đại diện cho phản ứng hydro hóa

Thêm cơ chất (0,52mmol) trong MeOH (2,5mL) vào bình thót cổ đáy tròn có dung tích 25mL chứa Pd/C 10% (0,026mmol). Sục khí H_2 qua dung dịch này trong thời gian 5 phút, sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng này trong H_2 ở 2844,33mmHg ở RT. Sau 18 giờ, lọc hỗn hợp phản ứng này qua xelit và rửa bằng MeOH. Loại bỏ dung môi trong chân không. Hòa tan chất dầu thu được trong MeOH sau đó hấp phụ lên cột SCX có điều kiện MeOH. Rửa cột này vài lần (5-7 thể tích cột) bằng MeOH sau đó rửa giải bằng NH_3 2N trong MeOH để thu được sản phẩm mong muốn.

Phương pháp chung 5-1

Quy trình đại diện cho phản ứng alkyl hóa phenol

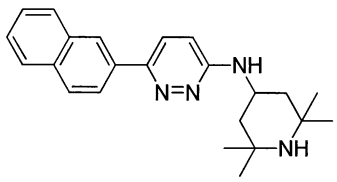
Thêm Cs_2CO_3 (1,489mmol) vào dung dịch phenol (1,489mmol) trong axeton (15mL) ở RT. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 5 phút sau đó thêm tất cả bromua trong một lần (682mg, 2.98mmol), sau đó thêm NaI (446mg, 2,98mmol). Hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 60°C qua đêm, lọc bằng axeton, sau đó cô đặc trong chân không. Phân bố phần thu được này giữa Et_2O (60mL) và nước (20mL). Sau khi phân tách, rửa lớp hữu cơ này bằng dung dịch nước natri sulfit bão hòa (20mL), Na_2CO_3 2M, và nước muối. Sau đó làm khô lớp hữu cơ này trên $MgSO_4$, lọc, và cô đặc trong chân không. Sắc ký nhanh để thu được sản phẩm mong muốn.

Phương pháp chung 6-1

Quy trình đại diện cho phản ứng SnAr

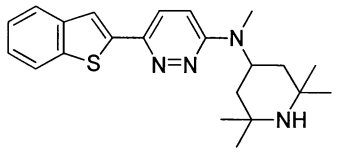
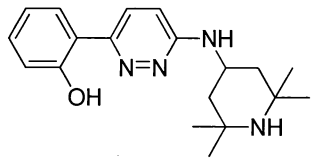
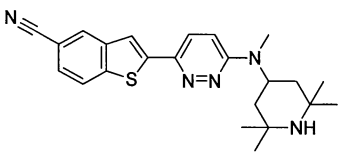
Kết hợp hợp chất trung gian 2-2 (50mg, 0,174mmol), tert-butyl piperazin-1-carboxylat (59mg, 0,314mmol), DIPEA (0,06 mL, 0,349mmol), và n-butanol (0,1mL) trong ống phản ứng dung tích 4mL và gia nhiệt đến nhiệt độ 120°C qua đêm. Làm mát phản ứng này đến RT và thêm EtOAc. Lọc chất rắn màu trắng và rửa bằng EtOAc, hòa tan trong DCM và rửa bằng H_2O. Làm khô lớp hữu cơ này trên natri sulfat, lọc, và cô đặc trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn. Tinh sạch bằng cột nhanh hoặc bằng HPLC để thu được hợp chất mong muốn.

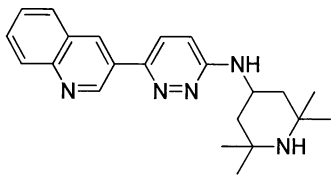
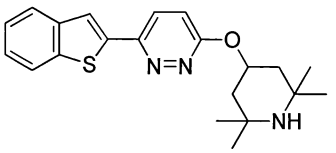
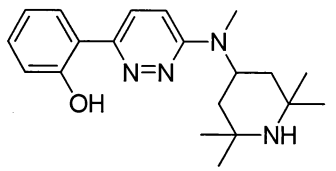
Ví dụ 1-1: Tổng hợp 6-(naphtalen-2-yl)-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin

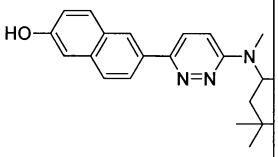
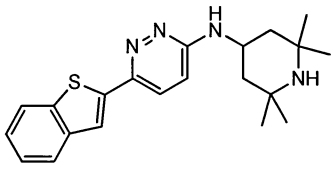
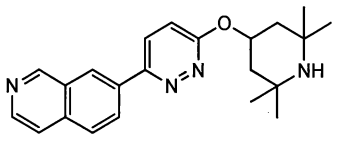


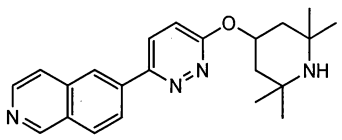
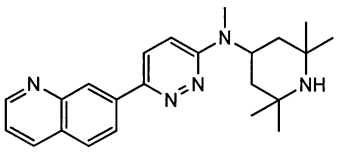
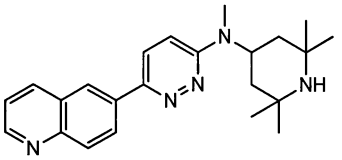
Thêm 6-clo-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin hợp chất trung gian 1-2 (100mg, 0,37mmol), axit naphtalen-2-ylboronic (96mg, 0,56mmol), Na_2CO_3 (118mg, 1,17mmol), nước (0,25mL), DME (1mL), và $PdCl_2$(dppf), CH_2Cl_2 (30mg, 0,037mmol) vào ống vi sống dung tích 2mL. Bịt kín và gia nhiệt bình phản ứng trong lò vi sóng ở 120°C trong 45 phút. Pha loãng hỗn hợp thô với EtOAc, sau đó rửa lớp hữu cơ bằng nước, nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc rồi cô đặc. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký silicagel để tạo ra 6-(naphtalen-2-yl)-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin (86mg). LCMS Rt = 1,39 phút (điều kiện B); MS (M+1) = 361,3. ^{1}HnMR (400 MHz, CLOROFOM-d) δ ppm 8,30 (s, 1H), 8,12 (dd, *J*=8,6, 1,8 Hz, 1H), 7,86 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,76-7,84 (m, 2H), 7,67 (d, *J*=9,3 Hz, 1H), 7,37-7,48 (m, 2H), 6,69 (d, *J*=9,1 Hz, 1H), 4,82 (br. m, 1H), 4,31-4,51 (m, 2H), 2,07 (dd, *J*=12,9, 3,5 Hz, 2H), 1,35 (s, 6H), 1,22 (s, 6H).

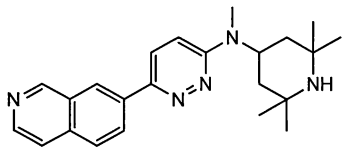
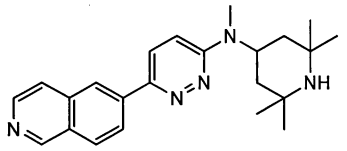
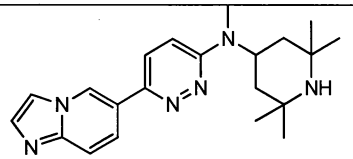
Các hợp chất được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự như trong ví dụ 1-1:

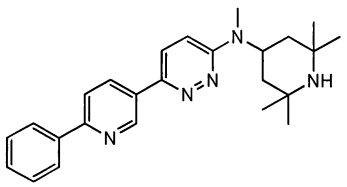
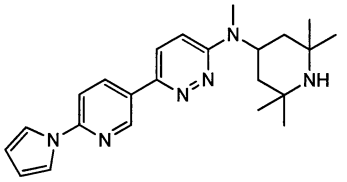
Ví dụ	Hợp chất	LCMS M+1, Rt, các điều kiện	^{1}HnMR 400 MHz
1-2	 6-(benzo[b]thio-phen-2-yl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetra-metylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin	381,3 0,58 phút Q	CLOROFOM-d δ ppm 7,88-7,92 (m, 1H), 7,78-7,83 (m, 1H), 7,71 (d, *J*=9,6 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,34-7,44 (m, 2H), 6,87 (d, *J*=9,6 Hz, 1H), 5,06-5,34 (m, 1H), 3,05 (s, 3H), 1,74 (dd, *J*=12,3, 3,2 Hz, 2H), 1,43-1,50 (m, 2H), 1,42 (s, 6H), 1,23 (s, 6H)
1-3	 2-(6-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-ylamino)-pyridazin-3-yl)phenol	327,2 0,42 phút Q	CLOROFOM-d δ ppm 13,64 (br. s, 1H), 7,85 (d, *J*=9,6 Hz, 1H), 7,61 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,30-7,35 (m, 1H), 7,10 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 6,90-6,99 (m, 1H), 6,84 (d, *J*=9,3 Hz, 1H), 4,66 (d, *J*=6,3 Hz, 1H), 4,17-4,46 (m, 1H), 2,13 (dd, *J*=12,3, 3,2 Hz, 2H), 1,38 (s, 6H), 1,23 (s, 6H), 1,03-1,16 (m, 2H)
1-4	 2-(6-(metyl-(2,2,6,6-tetra-metylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)benzo[b]-thio-phen-5-	406,3 0,55 phút Q	DMSO-d6 δ ppm 8,34 (d, *J*=1,0 Hz, 1H), 8,22 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 8,11 (d, *J*=9,6 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,72 (dd, *J*=8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,20 (d, *J*=9,9 Hz, 1H), 5,05-5,23 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 1,51 (dd, *J*=11,9, 3,5 Hz, 2H),

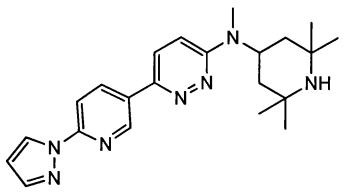
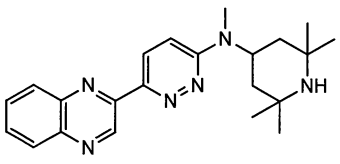
	carbonitril		1,38-1,47 (m, 2H), 1,25 (s, 6H), 1,09 (s, 6H)
1-5	 6-(quinolin-3-yl)-N-(2,2,6,6-tetrametyl-piperidin-4-yl)pyridazin-3-amin	362,2 0,41 phút Q	CLOROFOM-d δ ppm 9,59 (d, *J*=2,3 Hz, 1H), 8,74 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 8,18 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,94 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,72-7,83 (m, 2H), 7,57-7,65 (m, 1H), 6,79 (d, *J*=9,3 Hz, 1H), 4,71 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 4,37-4,53 (m, 1H), 2,16 (dd, *J*=12,6, 3,8 Hz, 2H), 1,38 (s, 6H), 1,22 (s, 6H), 1,06-1,16 (m, 2H)
1-6	 3-(benzo[b]-thiophen-2-yl)-6-(2,2,6,6-tetra-metylpiperidin-4-yloxy)pyridazin	368,1 0,56 phút Q	CLOROFOM-d δ ppm 7,90-7,96 (m, 1H), 7,88 (d, *J*=9,1 Hz, 1H), 7,81-7,86 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,33-7,47 (m, 2H), 7,01 (d, *J*=9,3 Hz, 1H), 5,77-6,02 (m, 1H), 2,28 (dd, *J*=12,5, 4,2 Hz, 2H), 1,39 (s, 6H), 1,31-1,38 (m, 2H), 1,27 (s, 6H)
1-7	 2-(6-(metyl-(2,2,6,6-tetra-metylpiperidin-4-yl)amino)-pyridazin-3-yl)phenol	341,3 1,02 phút B	METANOL-d4 δ ppm 8,09 (d, *J*=9,9 Hz, 1H), 7,74 (dd, *J*=8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,30 (d, *J*=9,9 Hz, 1H), 7,21-7,27 (m, 1H), 6,88-6,98 (m, 2H), 4,99-5,13 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 1,67 (dd, *J*=12,6, 3,8 Hz, 2H), 1,48-1,61 (m, 2H), 1,37 (s, 6H), 1,22 (s, 6H)

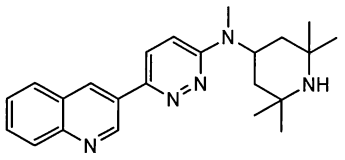
-8	 6-(6-(metyl-(2,2,6,6-tetra-metylpiperidin-4-yl)amino)-pyridazin-3-yl)naphtalen-2-ol	391,0 0,48 phút Q	METANOL-d4 δ ppm 8,23 (d, *J*=1,0 Hz, 1H), 8,00 (dd, *J*=8,6, 1,8 Hz, 1H), 7,94 (d, *J*=9,6 Hz, 1H), 7,81 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,73 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,18 (d, *J*=9,6 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,07-7,12 (m, 1H), 5,13-5,31 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 1,69 (dd, *J*=12,6, 3,5 Hz, 2H), 1,52-1,62 (m, 2H), 1,39 (s, 6H), 1,23 (s, 6H)
1-9	 6-(benzo[b]-thiophen-2-yl)-N-(2,2,6,6-tetra-metylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin	367,4 0,54 phút Q	CLOROFOM-d δ ppm 7,89-7,83 (m, 1H), 7,80-7,75 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,38-7,31 (m, 2H), 6,67 (d, *J*=9,60 Hz, 1H), 4,56 (d, *J*=6,57 Hz, 1H), 4,48-4,36 (m, 1H), 2,13 (dd, *J*=12,63, 3,54 Hz, 2H), 1,35 (s, 6H), 1,19 (s, 6H), 1,06-1,05 (m, 2H)
1-10	 7-(6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)oxy)pyridazin-3-yl)isoquinolin	363,1 0,43 phút Q	DMSO-d6 δ ppm 9,43 (s, 1H), 8,84-8,90 (m, 1H), 8,55-8,59 (m, 2H), 8,38 (d, *J*=9,29 Hz, 1H), 8,12 (d, *J*=8,78 Hz, 1H), 7,90 (d, *J*=5,77 Hz, 1H), 7,35 (d, *J*=9,29 Hz, 1H), 5,75 (tt, *J*=11,26, 4,05 Hz, 1H), 2,12 (d, *J*=8,78 Hz, 2H), 1,26 (br. s, 8H), 1,12 (br. s, 6H)

-11	 6-(6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)oxy)pyridazin-3-yl)isoquinolin	363,1 0,41 phút Q	METANOL-d4 δ ppm 9,33 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,52 (d, *J*=5,77 Hz, 1H), 8,40 (dd, *J*=8,66, 1,63 Hz, 1H), 8,25-8,31 (m, 2H), 7,97 (d, *J*=5,77 Hz, 1H), 7,29 (d, *J*=9,29 Hz, 1H), 5,85 (tt, *J*=11,23, 4,20 Hz, 1H), 2,28 (dd, *J*=12,80, 4,02 Hz, 2H), 1,47 (t, *J*=11,92 Hz, 2H), 1,40 (s, 6H), 1,28 (s, 6H)
1-12	 N-metyl-6-(quinolin-7-yl)-N-(2,2,6,6-tetrametyl-piperidin-4-yl)pyridazin-3-amin	376,2 0,46 phút Q	DMSO-d6 δ ppm 8,94 (dd, *J*=4,27, 1,76 Hz, 1H), 8,58 (d, *J*=0,75 Hz, 1H), 8,35-8,46 (m, 2H), 8,18 (d, *J*=9,54 Hz, 1H), 8,08 (d, *J*=8,53 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J*=8,28, 4,27 Hz, 1H), 7,19 (d, *J*=9,79 Hz, 1H), 5,17 (br. s, 1H), 2,96 (s, 3H), 1,35-1,59 (m, 4H), 1,27 (s, 6H), 1,10 (s, 6H)
1-13	 N-metyl-6-(quinolin-6-yl)-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin	376,7 0,45 phút Q	DMSO-d6 δ ppm 8,91 (dd, *J*=4,02, 1,76 Hz, 1H), 8,62 (d, *J*=2,01 Hz, 1H), 8,52 (dd, *J*=8,78, 2,01 Hz, 1H), 8,45 (dd, *J*=8,41, 0,88 Hz, 1H), 8,11 (dd, *J*=9,29, 5,27 Hz, 2H), 7,58 (dd, *J*=8,28, 4,27 Hz, 1H), 7,20 (d, *J*=9,79 Hz, 1H), 5,20 (br. s, 1H), 3,35 (s, 1H), 2,95 (s, 3H), 1,49-1,57 (m, 2H), 1,39-1,48 (m, 2H),

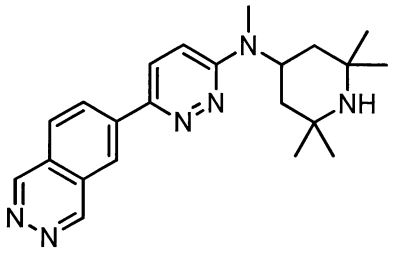
			1,26 (s, 6H), 1,09 (s, 6H)
1-14	 6-(isoquinolin-7-yl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin	376,24 0,42 phút Q	DMSO-d6 δ ppm 9,40 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,48-8,58 (m, 2H), 8,14 (d, *J*=9,54 Hz, 1H), 8,07 (d, *J*=8,78 Hz, 1H), 7,86 (d, *J*=5,77 Hz, 1H), 7,21 (d, *J*=9,79 Hz, 1H), 5,21 (br. s, 1H), 3,35 (s, 1H), 2,95 (s, 3H), 1,49-1,58 (m, 2H), 1,39-1,48 (m, 2H), 1,27 (s, 6H), 1,10 (s, 6H)
1-15	 6-(isoquinolin-6-yl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin	376,25 0,40 phút Q	METANOL-d4 δ ppm 9,28 (s, 1H), 8,46-8,50 (m, 2H), 8,38 (dd, *J*=8,66, 1,63 Hz, 1H), 8,24 (d, *J*=8,78 Hz, 1H), 8,13 (d, *J*=9,54 Hz, 1H), 7,93 (d, *J*=5,77 Hz, 1H), 7,30 (d, *J*=9,54 Hz, 1H), 5,54 (dt, *J*=10,73, 5,55 Hz, 1H), 3,05 (s, 3H), 1,91-1,98 (m, 4H), 1,63 (s, 6H), 1,48 (s, 6H)
	 6-(imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl-pyridazin-3-yl)-metyl-(2,2,6,6-tetrametyl-	0,34 phút 365,2 Q	DMSO-d6 δ ppm 9,18-9,21 (m, 1H), 7,87-7,99 (m, 3H), 7,58-7,66 (m, 2H), 7,15 (d, *J*=9,60 Hz, 1H), 5,07-5,16 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 1,50-1,64 (m, 2H), 1,45 (br. s, 2H), 1,28 (br. s, 6H), 1,11

	piperidin-4-yl)-amin		(br. s, 6H)
1-17	 metyl-[6-(6-phenyl-pyridin-3-yl)-pyridazin-3-yl]-(2,2,6,6-tetrametyl-piperidin-4-yl)-amin	402,2 0,55 phút Q	CLOROFOM-d δ ppm 9,21 (d, *J*=1,52 Hz, 1H), 8,43-8,56 (m, 1H), 8,08 (dd, *J*=8,34, 1,26 Hz, 2H), 7,79-7,93 (m, 1H), 7,69 (d, *J*=9,60 Hz, 1H), 7,47-7,54 (m, 2H), 7,44 (d, *J*=7,58 Hz, 1H), 6,90 (d, *J*=9,60 Hz, 1H), 5,16-5,10 (m, 1H), 3,05 (s, 3H), 1,75 (dd, *J*=12,13, 3,54 Hz, 2H), 1,46 (t, *J*=12,13 Hz, 2H), 1,39 (s, 6H), 1,21 (s, 6H)
1-18	 metyl-[6-(6-pyrol-1-yl-pyridin-3-yl)-pyridazin-3-yl]-(2,2,6,6-tetrametyl-piperidin-4-yl)-amin	391,26 0,54 phút Q	CLOROFOM-d δ ppm 8,74-8,87 (m, 1H), 8,40 (d, *J*=8,59 Hz, 1H), 7,53 (d, *J*=9,60 Hz, 1H), 7,45-7,50 (m, 2H), 7,26-7,36 (m, 1H), 6,78 (d, *J*=10,11 Hz, 1H), 6,28 (t, *J*=2,27 Hz, 2H), 5,04-4,98 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 1,62 (d, *J*=3,54 Hz, 2H), 1,35 (br. s, 2H), 1,28 (s, 6H), 1,10 (s, 6H)

1-19	 metyl-[6-(6-pyrazol-1-yl-pyridin-3-yl)-pyridazin-3-yl]-(2,2,6,6-tetrametyl-piperidin-4-yl)-amin	a. 392,25 b. 0,52 phút c. Q	d. CLOROFOM-d δ ppm 8,87 (d, *J*=1,52 Hz, 1H), 8,52 (d, *J*=3,54 Hz, 1H), 8,40 (dd, *J*=8,59, 2,02 Hz, 1H), 7,99 (d, *J*=8,59 Hz, 1H), 7,66 (d, *J*=1,01 Hz, 1H), 7,54 (d, *J*=9,60 Hz, 1H), 6,79 (d, *J*=9,60 Hz, 1H), 6,39 (dd, *J*=2,53, 1,52 Hz, 1H), 5,12-4,98 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 1,64 (dd, *J*=12,63, 3,54 Hz, 2H), 1,36 (br. s, 2H), 1,24-1,33 (m, 6H), 1,11 (br. s, 6H)
e. 1-20	f.  metyl-(6-quinoxalin-2-yl-pyridazin-3-yl)-(2,2,6,6-tetrametyl-piperidin-4-yl)-amin	37 0,8 Q	CLOROFOM-d δ ppm 10,03 (s, 1H), 8,36 (d, *J*=9,60 Hz, 1H), 7,92-8,12 (m, 2H), 7,64 (ddd, *J*=7,58, 5,31, 1,77 Hz, 2H), 6,87 (d, *J*=9,60 Hz, 1H), 5,12-5,06 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 1,66 (dd, *J*=12,38, 3,28 Hz, 2H), 1,38 (m, 2H), 1,30 (s, 6H), 1,11 (s, 6H)

1	 metyl-(6-quinolin-3-yl-pyridazin-3-yl)-(2,2,6,6-tetrametyl-piperidin-4-yl)-amin	376,3 0,50 phút Q	DMSO-d6 δ ppm 9,60 (d, *J*=2,53 Hz, 1 H), 8,87 (d, *J*=2,02 Hz, 1 H), 8,02 - 8,13 (m, 3 H), 7,76 (ddd, *J*=8,34, 6,82, 1,52 Hz, 1 H), 7,59 - 7,68 (m, 1 H), 7,18 (d, *J*=10,11 Hz, 1 H), 5,09 - 5,21 (m, 1 H), 2,97 (s, 3 H), 1,56 (dd, *J*=12,38, 3,79 Hz, 2 H), 1,45 (t, *J*=12,13 Hz, 2 H), 1,26 - 1,32 (m, 6 H) 1,10 (s, 6 H)

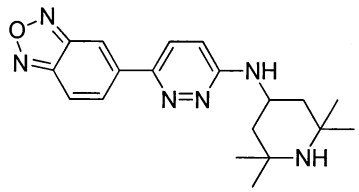
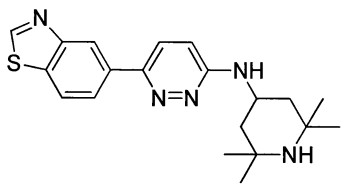
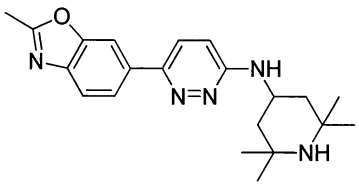
Ví dụ 1-22: Tổng hợp *N*-metyl-6-(phthalazin-6-yl)-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin



Gia nhiệt hỗn hợp gồm 6-bromophtalazin (0,11g, 0,50mmol), 6-clo-*N*-metyl-*N*-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin (0,16g, 0,58mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (0,14g, 0,55mmol), kali axetat (0,15g, 1,5mmol) và [1,1′-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II), tạo phức với diclometan (0,04g, 0,05mmol) trong dioxan (3mL) ở 80°C trong 3 giờ. Thêm kali cacbonat (0,20g, 1,5mmol) và nước (0,4mL) vào và khuấy hỗn hợp trong 48 giờ ở 90°C. Sau khi làm lạnh, tinh chế phản ứng bằng cách chiết pha rắn (Silia*Bond* Cacbonat®, MeOH làm dung môi rửa giải). Sau khi làm bay hơi dung môi trong điều kiện áp suất giảm, tinh chế vật liệu bằng phương pháp HPLC pha đảo đã chuẩn bị sử dụng axetonitril 5 đến 95% trong nước đã được điều chỉnh bằng n-PrOH 3%. LCMS: Rt = 0,43 phút [M+H] (LCMS phương pháp Q);

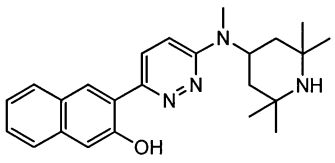
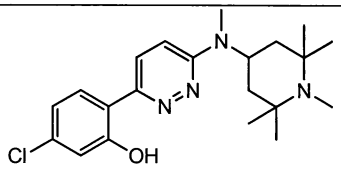
377,245; ^{1}HnMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,74–9,62 (m, 2H), 8,75 (s, 1H), 8,74 (dd, *J*= 8,5, 2,0 Hz, 1H), 8,23 (d, *J*= 8,5 Hz, 1H), 8,12 (d, *J*= 9,5 Hz, 1H), 7,19 (d, *J*= 9,5 Hz, 1H), 5,19 (tt, *J*= 12,0, 3,5 Hz, 1H), 2,98 (s, 3H), 1,56 (dd, *J*= 12,0, 3,5 Hz, 2H), 1,45 (t, *J*= 12,0 Hz, 2H), 1,27 (s, 6H), 1,10 (s, 6H).

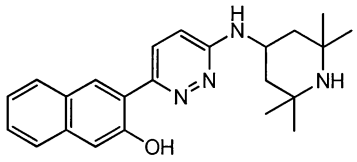
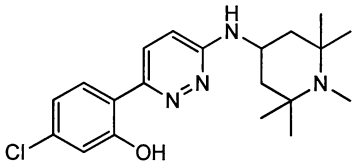
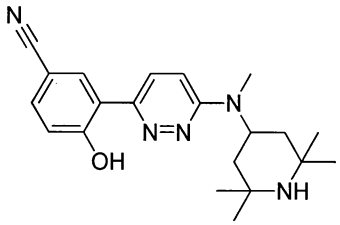
Các hợp chất sau được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự như trong ví dụ 1-1 sử dụng công nghệ tổng hợp đồng thời pha dung dịch công suất cao.

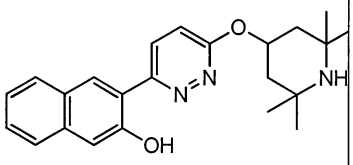
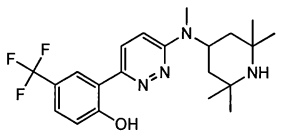
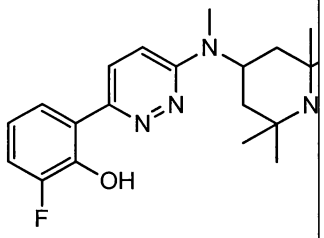
Ví dụ	Sản phẩm	Các điều kiện LCMS M+1, Rt,
2-1	 6-(benzo[c][1,2,5]oxa-diazol-5-yl)-N-(2,2,6,6-tetrametyl-piperidin-4-yl)pyridazin-3-amin	353,2 0,51 phút Q
2-2	 6-(benzo[d]thiazol-5-yl)-N-(2,2,6,6-tetrametyl-piperidin-4-yl)pyridazin-3-amin	368,2 1,26 phút B
2-3		366,3 2,87 phút B

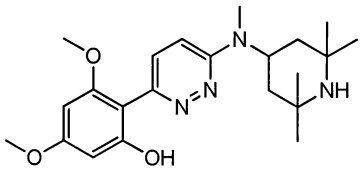
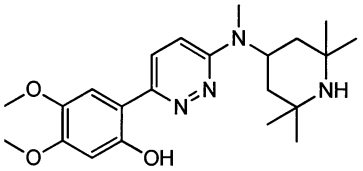
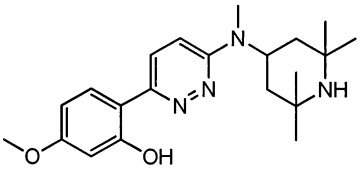
	6-(2-metylbenzo-[d]oxazol-6-yl)-N-(2,2,6,6-tetrametyl-piperidin-4-yl)pyridazin-3-amin	

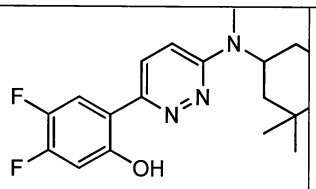
Các hợp chất cuối sau được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự như trong ví dụ 1-1, sau đó là sự khử bảo vệ metoxy như được đề cập trong phương pháp tổng quát 3-1 và 3-2 khi thích hợp.

Ví dụ	Hợp chất	LCMS M+1, Rt, các điều kiện	^{1}HnMR 400 MHz
3-1	 3-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)naphtalen-2-ol	391,1 0,56 phút Q	DMSO-d6 δ ppm 13,33 (br. s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,37 (d, *J*=9,9 Hz, 1H), 7,88 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,71 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,37-7,48 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,27-7,34 (m, 1H), 4,92-5,14 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 1,54 (dd, *J*=11,9, 3,3 Hz, 2H), 1,45 (m, *J*=12,1 Hz, 2H), 1,27 (s, 6H), 1,10 (s, 6H)
3-2	 5-clo-2-(6-(metyl(1,2,2,6,6-pentametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-	389,1 1,30 phút B	DMSO-d6 δ ppm 14,05 (br. s, 1H), 8,20 (d, *J*=9,9 Hz, 1H), 7,91 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,37 (d, *J*=9,9 1H), 7,01 (d, J=2,0 Hz, 1H), 6,97 (dd, *J*=8,5, 2,1 Hz, 1H), 4,75-4,95 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,62-1,74 (m, 2H), 1,49-1,60 (m, 2H), 1,13 (s,

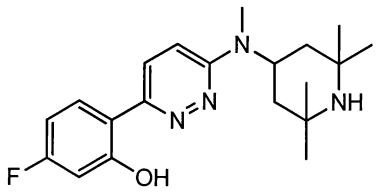
	yl)phenol		6H), 1,11 (s, 6H)
3-3	 3-(6-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-ylamino)pyridazin-3-yl)naphtalen-2-ol	377,3 1,06 phút B	CLOROFOM-d δ ppm 13,42 (br. s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,04 (d, *J*=9,6 Hz, 1H), 7,80 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,73 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,41-7,49 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,31-7,35 (m, 1H), 6,90 (d, *J*=9,6 Hz, 1H), 4,75 (br. s, 1H), 4,33-4,51 (m, 1H), 2,15 (dd, *J*=12,3, 2,1 Hz, 2H), 1,42 (s, 6H), 1,27 (s, 6H), 1,10-1,19 (m, 2H)
3-4	 5-clo-2-(6-(1,2,2,6,6-pentametylpiperidin-4-ylamino)pyridazin-3-yl)phenol	375,1 0,55 phút Q	DMSO-d6 δ ppm 14,36 (br. s, 1H), 8,10 (d, *J*=9,6 Hz, 1H), 7,84 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,13 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,03 (d, *J*=9,6 Hz, 1H), 7,00 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 6,96 (dd, *J*=8,5, 2,1 Hz, 1H), 4,14-4,36 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,83-1,96 (m, 2H), 1,25-1,35 (m, 2H), 1,10 (s, 6H), 1,08 (s, 6H)
3-5	 4-hydroxy-3-(6-(metyl(2,2,6,6-	366,0 0,51 phút Q	CLOROFOM-d δ ppm 7,91 (d, *J*=2,02 Hz, 1 H), 7,83 (d, *J*=9,85 Hz, 1 H), 7,54 (dd, *J*=8,59, 2,02 Hz, 1 H), 7,12 (d, *J*=8,59 Hz, 1 H), 7,06 (d, *J*=9,85 Hz, 1 H), 5,06 (br. s, 1 H), 3,05 (s, 3 H), 1,73 (dd, *J*=12,51, 3,41 Hz, 2 H), 1,43-

	tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)benzonitril		1,58 (m, 3 H), 1,41 (s, 6 H), 1,25 (s, 6 H)
3-6	 3-[6-(2,2,6,6-tetrametyl-piperidin-4-yloxy)-pyridazin-3-yl]-naphtalen-2-ol	378,21 0,57 phút Q	CLOROFOM-d δ ppm 8,00 - 8,21 (m, 2H), 7,69 (d, *J*=8,08 Hz, 1H), 7,61 (d, *J*=8,08 Hz, 1H), 7,28-7,43 (m, 2H), 7,18-7,25 (m, 1H), 7,04 (d, *J*=9,60 Hz, 1H), 5,72 (tt, *J*=10,99, 4,42 Hz, 1H), 2,17 (dd, *J*=12,63, 4,04 Hz, 2H), 1,48 (br. s, 2H), 1,36 (br. s, 6H), 1,28 (br. s, 6H)
3-7	 2-{6-[metyl-(2,2,6,6-tetrametyl-piperidin-4-yl)-amino]-pyridazin-3-yl}-4-triflometyl-phenol,HCl	409,1 0,58 phút Q	CLOROFOM-d δ ppm 14,41 (br. s, 1H), 7,87 (d, *J*=10,04 Hz, 1H), 7,82 (d, *J*=1,76 Hz, 1H), 7,50 (dd, *J*=8,53, 1,76 Hz, 1H), 7,12 (d, *J*=8,53 Hz, 1H), 7,03 (d, *J*=9,79 Hz, 1H), 4,99 (t, *J*=11,17 Hz, 1H), 3,03 (s, 3H), 1,72 (dd, *J*=12,55, 3,26 Hz, 2H), 1,45 (t, *J*=12,30 Hz, 2H), 1,38 (s, 6H), 1,22 (s, 6H)
3-8	 2-flo-6-{6-[metyl-	359,1 0,51 phút Q	CLOROFOM-d δ ppm 14,13 (br. s, 1H), 7,82 (d, *J*=9,79 Hz, 1H), 7,36 (d, *J*=8,03 Hz, 1H), 7,10 (ddd, *J*=10,60, 8,09, 1,38 Hz, 1H), 7,01 (d, *J*=10,04 Hz, 1H), 6,83 (td, *J*=8,09, 4,89 Hz,

	(2,2,6,6-tetrametyl-piperidin-4-yl)-amino]-pyridazin-3-yl}-phenol		1H), 4,97 (br. s, 1H), 3,03 (s, 3H), 1,72 (dd, *J*=12,30, 3,01 Hz, 2H), 1,40 (br. s, 8H), 1,23 (br. s, 6H)
3-9	 3,5-dimetoxy-2-{6-[metyl-(2,2,6,6-tetrametyl-piperidin-4-yl)-amino]-pyridazin-3-yl}-phenol	401,3 0,48 phút Q	DMSO-d6 δ ppm 13,86 (br. s, 1H), 8,12 (d, J=9,60 Hz, 1H), 7,23 (d, J=10,11 Hz, 1H), 6,17 (d, J=2,53 Hz, 1H), 6,15 (d, J=2,53 Hz, 1H), 4,95-4,80 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 1,61-1,44 (m, 4H), 1,28 (s, 6H), 1,13 (br. s, 6H)
3-10	 4,5-dimetoxy-2-{6-[metyl-(2,2,6,6-tetrametyl-piperidin-4-yl)-amino]-pyridazin-3-yl}-phenol	401,3 0,48 phút Q	DMSO-d6 δ ppm 13,38 (s, 1H), 8,11 (d, *J*=10,10 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,26 (d, *J*=10,11 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,95-4,83 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 1,58-1,51 (m, 2H), 1,43 (t, *J*=12,13 Hz, 2H), 1,26 (s, 6H), 1,09 (s, 6H)
3-11	 5-metoxy-2-{6-[metyl-(2,2,6,6-tetrametyl-piperidin-4-yl)-amino]-pyridazin-3-yl}-phenol	371,7 0,52 phút Q	DMSO-d6 δ ppm 13,91 (s, 1H), 8,18 (d, *J*=10,04 Hz, 1H), 7,82 (d, *J*=8,53 Hz, 1H), 7,45 (d, *J*=10,04 Hz, 1H), 6,54-6,48 (m, 2H), 5,07 (t, *J*=12,30 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 1,99 (t, *J*=12,80 Hz, 2H), 1,75 (d, *J*=11,04 Hz, 1H), 1,53 (s, 6H), 1,47 (s, 6H)

-12	3  4,5-diflo-2-{6-[metyl-(2,2,6,6-tetrametyl-piperidin-4-yl)-amino]-pyridazin-3-yl}-phenol	377,2 0,56 phút Q	DMSO-d6 δ ppm 8,14 (d, *J*=9,60 Hz, 1H), 7,94 (dd, *J*=12,13, 9,09 Hz, 1H), 7,33 (d, *J*=10,11 Hz, 1H), 6,95 (dd, *J*=12,13, 7,07 Hz, 1H), 5,08-4,88 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 1,63-1,48 (m, 4H), 1,31 (s, 6H), 1,17 (br. s, 6H)

Ví dụ 4-1: Tổng hợp 5-flo-2-{6-[metyl-(2,2,6,6-tetrametyl-piperidin-4-yl)-amino]-pyridazin-3-yl}-phenol



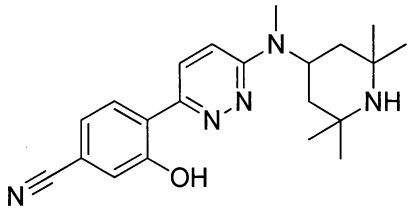
Bước 1: 6-(2-(benzyloxy)-4-flophenyl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin

Cho hợp chất trung gian 1-1 và axit (2-(benzyloxy)-4-flophenyl)boronic phản ứng theo phương pháp tổng quát 1-1 đối với phản ứng liên hợp Suzuki. Thu được chất rắn màu nâu vàng (hiệu suất 94%) sau quá trình tinh chế bằng phương pháp SCX. Không cần thêm quá trình sắc ký nào khác. MS (M+1) = 449,2. ^{1}HnMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,79-7,67 (m, 2 H) 7,43-7,27 (m, 5 H) 7,10 (dd, *J*=11,37, 2,27 Hz, 1 H) 6,99 (d, *J*=9,60 Hz, 1 H) 6,88 (td, *J*=8,46, 2,27 Hz, 1 H) 5,20 (s, 2 H) 5,10-4,98 (m, 1 H) 2,90 (s, 3 H) 1,51 (dd, *J*=12,13, 3,54 Hz, 2 H) 1,41 (t, *J*=12,13 Hz, 2 H) 1,24 (s, 6 H) 1,11 (s, 1 H) 1,08 (s, 6 H)

Bước 2: 5-flo-2-{6-[metyl-(2,2,6,6-tetrametyl-piperidin-4-yl)-amino]-pyridazin-3-yl}-phenol

Sau phương pháp tổng quát 4-1, thêm Pd/C (10% theo trọng lượng, 47,0mg, 0,044mmol) vào dung dịch 6-(2-(benzyloxy)-4-flophenyl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin (198mg, 0,441mmol) trong MeOH (2mL) / EtOAc (2mL) ở RT. Hút chân không hỗn hợp phản ứng và nạp H_2 (2X), sau đó khuấy trong môi trường H_2 trong 4 giờ và lọc qua xelit, sử dụng MeOH. Cô đặc phần dịch lọc trong chân không tạo ra dầu màu vàng, mà được tái hòa tan trong DCM và cô đặc trong chân không để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng (129mg, hiệu suất 82%). LCMS Rt = 0,49 phút (LCMS điều kiện Q); MS (M+1) = 359,2. ^{1}HnMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 14,10 (br. s, 1H), 8,11 (d, J=9,60 Hz, 1H), 7,83-7,92 (m, 1H), 7,32 (d, J=10,11 Hz, 1H), 6,67-6,77 (m, 2H), 4,83-4,98 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 1,54 (dd, J=12,13, 3,54 Hz, 2H), 1,43 (t, J=12,13 Hz, 2H), 1,25 (s, 6H), 1,09 (s, 6H).

Ví dụ 5-1: Tổng hợp 3-hydroxy-4-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)benzonitril



Bước 1: 3-metoxy-4-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)benzonitril

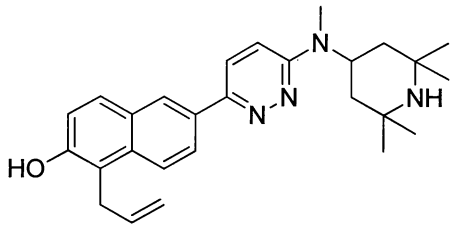
Thêm DMA (8,99mL) vào bình thót cổ chứa 6-(4-clo-2-metoxyphenyl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin (1,1g, 2,88mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,26g, 0,29mmol), dppf (0,32g, 0,58mmol), bụi kẽm (75mg, 1,15mmol), và kẽm xyanua (1,0g, 8,63mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 150 °C trong 18 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng thô đến RT, sau đó pha loãng với EtOAc và lọc qua xelit. Rửa phần dịch lọc bằng NaOH 1M (4X), nước (6X), và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4, lọc, rồi cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra 3-metoxy-4-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)benzonitril (1,1g). LCMS Rt = 1,02 phút (điều kiện B); MS (M+1) = 380,4. ^{1}HnMR

(400 MHz, CLOROFOM-d) δ ppm 8,09 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,80 (d, *J*=9,6 Hz, 1H), 7,38 (dd, *J*=7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,21 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 6,81 (d, *J*=9,6 Hz, 1H), 5,12-5,28 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 1,71 (dd, *J*=12,5, 3,4 Hz, 2H), 1,42-1,51 (m, 2H), 1,38 (s, 6H), 1,23 (s, 6H).

Bước 2: 3-hydroxy-4-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)benzonitril

Sau phương pháp tổng quát **3-3** đối với sự khử bảo vệ metoxy sử dụng Lil và colidin, 3-hydroxy-4-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)benzonitril được điều chế. LCMS Rt = 0,52 phút (LCMS phương pháp Q); MS (M+1) = 366,2.nMR: ^{1}HnMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,27 (d, *J*=9,85 Hz, 1H), 8,08 (d, *J*=8,08 Hz, 1H), 7,28-7,46 (m, 3 H), 4,99 (br. s, 1H), 2,97 (s, 3H), 1,37-1,60 (m, 4H), 1,25 (s, 6H), 1,08 (s, 6H).

Ví dụ 6-1: Tổng hợp 1-alyl-6-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)naphtalen-2-ol



Bước 1: 6-(6-(alyloxy)naphtalen-2-yl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin:

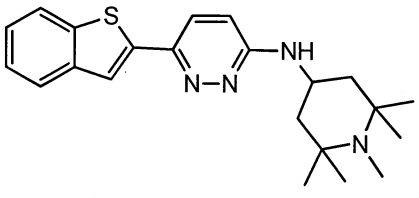
Thêm NaH 60% theo trọng lượng (47mg, 1,17mmol) vào dung dịch 6-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)naphtalen-2-ol (208mg, 0,53mmol) trong DMF (5,3mL) sau đó thêm alyl iodua (54µL, 0,59mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở RT trong 10 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng thô với EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng nước (5X) và nước muối, sau đó làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp HPLC để tạo ra 6-(6-(alyloxy)naphtalen-2-yl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin

(85mg). LCMS Rt = 1,46 phút (điều kiện B); MS (M+1) = 431,1. ^{1}HnMR (400 MHz, CLOROFOM-d) δ ppm 8,37 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 8,20 (dd, *J*=8,6, 1,8 Hz, 1H), 7,84 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,83 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,79 (d, *J*=9,9 Hz, 1H), 7,20-7,25 (m, 1H), 7,19 (d, *J*=2,3 Hz, 1H), 6,92 (d, *J*=9,6 Hz, 1H), 6,09-6,23 (m, 1H), 5,51 (dd, *J*=17,2, 1,5 Hz, 1H), 5,36 (dd, *J*=10,5, 1,4 Hz, 1H), 5,16-5,31 (m, 1H), 4,66-4,74 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 1,76 (dd, *J*=12,5, 3,4 Hz, 2H), 1,45-1,53 (m, 2H), 1,41 (s, 6H), 1,24 (s, 6H).

Bước 2: 1-alyl-6-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)naphtalen-2-ol

Đặt bình thót cổ chứa 6-(6-(alyloxy)naphtalen-2-yl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin (40mg, 0,09mmol) vào bể dầu đã được gia nhiệt trước ở 220°C trong 10 phút. Sau 10 phút, làm nguội bình đến RT. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp HPLC (XBridge C8, H_2O (dung dịch nước NH_4OH 0,1% làm chất điều chỉnh/CH_3CN) để tạo ra 1-alyl-6-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)naphtalen-2-ol (25mg). LCMS Rt = 1,20 phút (điều kiện B); MS (M+1) = 431,0. ^{1}HnMR (400 MHz, CLOROFOM-d) δ ppm 8,40 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 8,21 (dd, *J*=9,0, 1,9 Hz, 1H), 8,01 (d, *J*=9,1 Hz, 1H), 7,71-7,86 (m, 2H), 7,17 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 6,92 (d, *J*=9,6 Hz, 1H), 6,03-6,21 (m, 1H), 5,18-5,39 (m, 1H), 5,15 (dd, *J*=6,9, 1,6 Hz, 1H), 5,11 (dd, *J*=13,9, 1,8 Hz, 1H), 3,88 (d, *J*=5,6 Hz, 2H), 3,03 (s, 3H), 1,76 (dd, *J*=12,4, 3,3 Hz, 2H), 1,43-1,57 (m, 2H), 1,41 (s, 6H), 1,25 (s, 6H).

Ví dụ 7-1: Tổng hợp 6-(benzo[b]thiophen-2-yl)-N-(1,2,2,6,6-pentametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin



Bước 1: 3-(benzo[b]thiophen-2-yl)-6-clopyridazin

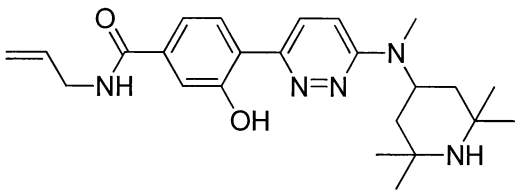
Thêm axit benzo[b]thiophen-2-ylboronic (5g, 28,1mmol) và $PdCl_2$(dppf),CH_2Cl_2 (0,69g, 0,84mmol) vào 3,6-diclopyridazin (4,18g, 28,1mmol) và Na_2CO_3 (8,93g,

84mmol) trong DME (100mL) và nước (25mL). Hút chân không phản ứng và làm sạch bằng N_2 3X. Gia nhiệt phản ứng ở 85°C trong 18 giờ và làm nguội đến RT. Lọc sản phẩm thô qua xelit và tráng bằng EtOAc sau đó là CH_2Cl_2. Cô đặc phần dịch lọc thô trong điều kiện chân không và pha loãng trong CH_2Cl_2 và nước. Tách lớp hữu cơ ra, và axit hóa phần nhũ tương còn lại bằng HCl 1M và chiết bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước, nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô đặc. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký silicagel. Cô đặc từng phần sản phẩm để tạo ra chất kết tủa mà được lọc để cho ra 3-(benzo[b]thiophen-2-yl)-6-clopyridazin (2,36g) dưới dạng chất rắn màu vàng sáng. Tái kết tinh phần dịch lọc từ CH_3CN để tạo ra 3-(benzo[b]thiophen-2-yl)-6-clopyridazin (0,46g). LCMS Rt = 1,57 phút (điều kiện B); (M+1) = 247,1.

Bước 2: 6-(benzo[b]thiophen-2-yl)-N-(1,2,2,6,6-pentametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin

Thêm 1,2,2,6,6-pentametylpiperidin-4-amin (276mg, 1,62mmol) và DIPEA (0,14mL, 0,81mmol) vào huyền phù chứa 3-(benzo[b]thiophen-2-yl)-6-clopyridazin (100mg, 0,41mmol) trong n-butanol (2mL) trong lọ vi sóng dung tích 2mL. Bịt kín bình phản ứng và gia nhiệt bằng bức xạ vi sóng trong 180 phút ở 180°C. Pha loãng hỗn hợp phản ứng thô trong EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng nước (5X), nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc rồi cô đặc. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp HPLC để tạo ra 25mg 6-(benzo[b]thiophen-2-yl)-N-(1,2,2,6,6-pentametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin.
LCMS Rt = 0,54 phút (LCMS phương pháp Q); (M+1) = 381,1. ^{1}HnMR (400 MHz, CLOROFOM-d) δ ppm 7,73-7,82 (m, 1 H), 7,64-7,73 (m, 1 H), 7,54 (d, *J*=9,1 Hz, 1 H), 7,53 (s, 1H), 7,21-7,34 (m, 2 H), 6,56 (d, *J*=9,3 Hz, 1 H), 4,55 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 4,14-4,32 (m, 1 H), 2,20 (s, 3 H), 1,93 (dd, *J*=12,4, 3,8 Hz, 2 H), 1,30 (t biểu kiến, *J*=12,1 Hz, 2 H), 1,07 (s, 6 H), 1,10 (s, 6 H).

Ví dụ 8-1: Tổng hợp N-alyl-3-hydroxy-4-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)benzamit



Bước 1: axit 3-metoxy-4-(6-(metyl(2,2,6,6 tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)benzoic

Thêm 6-clo-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin (Hợp chất trung gian 1-1, 100mg, 0,35mmol), axit 4-borono-3-metoxybenzoic (76mg, 0,39mmol), $PdCl_2$(dppf), CH_2Cl_2 (29mg, 0,035mmol), Na_2CO_3 (112mg, 1,06mmol), DMF (2mL) và nước (0,5mL) vào lọ vi sóng. Bịt kín lọ vi sóng này và gia nhiệt trong lò vi sóng ở 120°C trong 45 phút. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng thô và pha loãng trong nước và ete. Chiết lớp chứa nước bằng ete. Pha loãng nhũ tương tạo ra trong nước và NaOH 1M. Axit hóa từ từ lớp chứa nước bằng HCl 1M và chiết lại bằng ete. Cô đặc lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm, và tạo huyền phù kết tủa tạo ra trong 10mL MeOH và lọc. Cô đặc phần dịch lọc và sử dụng mà không tinh chế thêm. LCMS Rt = 0,63 phút (điều kiện B); MS (M+1) = 399,0.

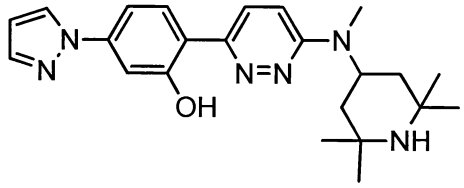
Bước 2: Tổng hợp N-alyl-3-metoxy-4-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)benzamit

Thêm TEA (0,40mL, 2,83mmol), alyl amin (0,053mL, 0,71mmol), và HATU (202mg, 0,53mmol) vào dung dịch axit 3-metoxy-4-(6-(metyl(2,2,6,6 tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)benzoic (0,354mmol) thô trong DMF (4mL) và CH_2Cl_2 (4mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng thô ở RT qua đêm. Tôi hỗn hợp thô bằng $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa và pha loãng với CH_2Cl_2. Rửa lớp hữu cơ bằng nước (6X), nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô đặc. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp HPLC để tạo ra N-alyl-3-metoxy-4-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)benzamit (8,2mg). LCMS Rt = 1,08 phút (điều kiện B); MS (M+1) = 438,1.

Bước 3: Sau phương pháp tổng quát 3-2 đối với sự khử bảo vệ metoxy sử dụng bo tribromua, điều chế N-alyl-3-hydroxy-4-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-

yl)amino)pyridazin-3-yl)benzamit.nMR: ^{1}HnMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 8,14 (d, *J*=10,10 Hz, 1H), 7,85 (d, *J*=8,08 Hz, 1H), 7,42 (d, *J*=1,77 Hz, 1H), 7,39 (dd, *J*=8,21 Hz, 1,89 Hz, 1H), 7,31 (d, *J*=9,85 Hz, 1 H), 5,95 (ddt, *J*=17,18 Hz, 10,36 Hz, 5,43 Hz, 5,43 Hz, 1H), 5,25 (dq, *J*=17,18 Hz, 1,60 Hz, 1H), 5,15 (dq, *J*=10,33 Hz, 1,44 Hz, 1H), 5,11 (br. s, 1H), 4,00 (dt, *J*=5,49 Hz, 1,55 Hz, 2H), 3,02 (s, 3H), 1,65-1,74 (m, 2H), 1,52-1,63 (m, 2H), 1,39 (s, 6H), 1,24 (s, 6H).

Ví dụ 9-1: Tổng hợp 2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(1H-pyrazol-1-yl)phenol



Bước 1: 6-(2-metoxy-4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametyl-piperidin-4-yl)pyridazin-3-amin

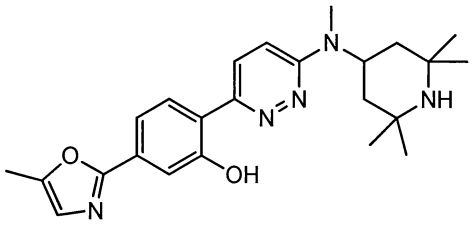
1-(3-metoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol từ *Bước 3* của hợp chất trung gian 2-1, được ghép đôi với hợp chất trung gian 1-1 theo các phương pháp ghép đôi Suzuki tiêu chuẩn như được mô tả trong phương pháp tổng quát 1-2 để tạo ra 6-(2-metoxy-4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametyl-piperidin-4-yl)pyridazin-3-amin.

Bước 2: 2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(1H-pyrazol-1-yl)phenol

Như mô tả trong phương pháp tổng quát 3-1, thêm thiophenol (0,127mL, 1,24mmol) vào lọ vi sóng chứa 6-(2-metoxy-4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin (520mg, 1,24mmol) và K_2CO_3 (171mg, 1,24mmol) trong NMP (5mL). Hút chân không lọ vi sóng và nạp N_2 (2X). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng trong lò vi sóng ở 190°C trong 30 phút. Lọc hỗn hợp phản ứng qua xelit (phễu lọc đóng gói sẵn) rửa bằng MeOH. Axit hóa phần dịch lọc đến độ pH bằng 3 bằng cách sử dụng dung dịch HCl 1M chứa nước và sau đó hấp phụ lên trên cột SCX

(10g) chứa sẵn metanol. Rửa cột nhiều lần bằng metanol sau đó rửa giải bằng amoniac 2N trong dung dịch metanol. Thu lại sản phẩm và cô đặc trong chân không để tạo ra sản phẩm thô mà được tinh chế bằng HPLC thu sản phẩm theo các điều kiện cơ bản để tạo ra 2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(1H-pyrazol-1-yl)phenol (198mg, MS: 407,25 [M+H$^+$], LC/MS Rt = 0,53 phút (LCMS phương pháp Q); ^{1}HnMR (400 MHz, CLOROFOM-d) δ ppm 7,86 (d, *J*=2,02 Hz, 1H), 7,71 (d, *J*=10,11 Hz, 1H), 7,63 (d, *J*=1,52 Hz, 1H), 7,54 (d, *J*=8,59 Hz, 1H), 7,21-7,30 (m, 2H), 6,91 (d, *J*=9,60 Hz, 1H) 6,31-6,41 (m, 1H), 4,76-4,95 (m, 1H), 2,89-3,01 (m, 3H), 1,62 (dd, *J*=12,13, 3,54 Hz, 2H), 1,34 (br. s, 2H), 1,27 (s, 6H), 1,10 (s, 6H).

Ví dụ 10-1: Tổng hợp 5-(5-metyl-oxazol-2-yl)-2-{6-[metyl-(2,2,6,6-tetrametyl-piperidin-4-yl)-amino]-pyridazin-3-yl}-phenol



Bước 1: 3-metoxy-4-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-N-(prop-2-yn-1-yl)benzamit

Thêm propargyl amin (129mg, 2,33mmol), DIPEA (0,82mL, 4,67mmol) và HATU (887mg, 2,33mmol) vào dung dịch axit 3-metoxy-4-(6-(metyl-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)benzoic thô (620mg, 1,56mmol) trong DMF (10mL) và CH_2Cl_2 (10mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở RT qua đêm, sau đó pha loãng với nước và EtOAc. Tách các lớp và cô đặc lớp chứa nước và hòa tan từng phần trong MeOH. Lọc kết tủa màu trắng thu được, và cô đặc phần dịch lọc MeOH. Hòa tan phần dịch lọc trong MeOH và lọc kết tủa thu được. Cô đặc phần dịch lọc và tinh chế bằng phương pháp HPLC (cột sunfire C18, CH_3CN/H_2O 20% đến CH_3CN 100%, NH_4OH aq. 0,1% làm chất điều chỉnh) để tạo ra 3-metoxy-4-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-N-(prop-2-yn-1-yl)benzamit (190mg). LCMS Rt = 0,86 phút (điều kiện B); MS (M+1) = 436,3. ^{1}HnMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 7,82 (d,

J=9,6 Hz, 1 H), 7,73 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H), 7,58 (d, *J*=1,5 Hz, 1 H), 7,52 (dd, *J*=7,8, 1,5 Hz, 1 H), 7,10 (d, *J*=9,6 Hz, 1 H), 5,15-5,27 (m, 1H), 4,18 (d, *J*=2,3 Hz, 2 H), 3,93 (s, 3 H), 2,99 (s, 3 H), 2,63 (t, *J*=2,5 Hz, 1 H), 1,67 (dd, *J*=12,5, 3,4 Hz, 2 H), 1,54 (t, *J*=12,5 Hz, 2 H), 1,33 (s, 6 H), 1,20 (s, 6 H).

Bước 2: 6-(2-metoxy-4-(5-metyloxazol-2-yl)phenyl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametyl-piperidin-4-yl)pyridazin-3-amin

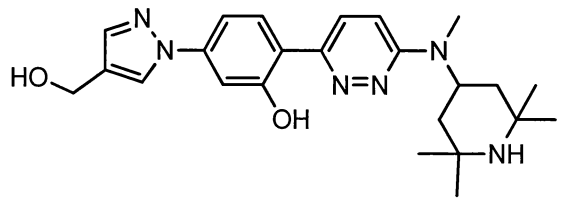
Thêm NaH 60% theo trọng lượng (52mg, 1,31mmol) vào dung dịch 3-metoxy-4-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-N-(prop-2-yn-1-yl)benzamit (190mg, 0,44mmol) trong dioxan (8mL). Hồi lưu phản ứng trong 5 giờ, sau đó làm nguội đến RT và pha loãng trong EtOAc và nước. Rửa lớp hữu cơ bằng nước, nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc, và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật liệu thô bằng phương pháp HPLC để tạo ra 6-(2-metoxy-4-(5-metyloxazol-2-yl)phenyl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin (106mg). LCMS Rt = 0,97 phút (điều kiện B); MS (M+1) = 436,3. ^{1}HnMR (400 MHz, CLOROFOM-d) δ ppm 8,08 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,85 (d, *J*=9,6 Hz, 1H), 7,72 (dd, *J*=8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,65 (d, *J*=1,3 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,82 (d, *J*=9,6 Hz, 1H), 5,20-5,39 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,74 (dd, *J*=12,4, 3,3 Hz, 2H), 1,47-1,59 (m, 2H), 1,43 (s, 6H), 1,31 (s, 6H).

Bước 3. 5-(5-Metyl-oxazol-2-yl)-2-{6-[metyl-(2,2,6,6-tetrametyl-piperidin-4-yl)-amino]-pyridazin-3-yl}-phenol

Thêm Lil khan (292mg, 2,18mmol) vào dung dịch 6-(2-metoxy-4-(5-metyloxazol-2-yl)phenyl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin (106mg, 0,24mmol) trong 2,4,6 colidin (8mL, làm khô bằng $MgSO_4$, và lọc). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 170°C trong 4 giờ, sau đó làm lạnh và pha loãng bằng lượng nhỏ MeOH và EtOAc (150mL) và H_2O (30mL). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp HPLC để tạo ra 2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(5-metyloxazol-2-yl)phenol (49mg). LCMS Rt = 0,55 phút (LCMS phương pháp Q); MS (M+1) = 422,3. ^{1}HnMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 8,12 (d, *J*=9,9 Hz, 1H), 7,86

(d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J*=6,1, 1,8 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,30 (d, *J*=10,1 Hz, 1H), 6,92 (d, *J*=1,0 Hz, 1H), 5,03-5,14 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,43 (d, *J*=1,2 Hz, 3H), 1,68 (dd, *J*=12,6, 3,5 Hz, 2H), 1,56 (t, *J*=12,3 Hz, 2H), 1,37 (s, 6H), 1,21 (s, 6H).

Ví dụ 11-1: Tổng hợp 5-(4-hydroxymetyl)-1*H*-pyrazol-1-yl)-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol



Bước 1. (1-(4-bromo-3-metoxyphenyl)-1H-pyrazol-4-yl)metanol

Kết hợp hỗn hợp 4-(hydroxymetyl)pyrazol (500mg, 5,10mmol), salixylaldoxim (140mg, 1,019mmol), xesi cacbonat (4,98g, 15,29mmol), đồng oxit (58,2mg, 0,306mmol), iodobromoanisol (1,59g, 5,10mmol) và N, N-dimetyl-formamit (10mL) trong ống vi sống có gắn miệng nạp N_2 và thanh khuấy từ. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong môi trường khí nitơ ở 90°C qua đêm. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến RT, sau đó lọc qua xelit, và cô đặc phần dịch lọc trong chân không. Tinh chế vật liệu thô bằng phương pháp sắc ký cột (EtOAc 10% đến 60% trong heptan) để tạo ra (1-(4-bromo-3-metoxyphenyl)-1H-pyrazol-4-yl)metanol (800 mg, MS: 285,3 [M+H^+].)

Bước 2. (1-(3-metoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-yl)metanol

Thêm (1-(4-bromo-3-metoxyphenyl)-1H-pyrazol-4-yl)metanol (400mg, 1,41mmol), bis(pinacolato)diboron (538mg, 2,12mmol), kali axetat (415mg, 4,24mmol), $PdCl_2$(dppf) (103mg, 0,14mmol), và dppf (78mg, 0,14mmol) vào lọ vi sóng, sau đó thêm 1,4-dioxan (6mL). Làm sạch hỗn hợp phản ứng bằng N_2 và khuấy trong điều kiện N_2 ở 90°C qua đêm. Lọc hỗn hợp phản ứng qua phễu lọc một lần và cô đặc trong chân không. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (EtOAc 10% đến 60% trong heptan) tạo ra (1-(3-metoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-yl)metanol (300 mg, MS: 331,2 [M+H+].).

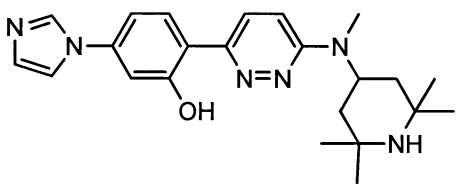
Bước 3. (1-(3-metoxy-4-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-yl)metanol

Thêm (1-(3-metoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-yl)metanol (87mg, 0,26mmol), 6-clo-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin hợp chất trung gian 1-1 (74,5mg, 0,26mmol), kali phosphat (168mg, 0,79mmol), $Pd_2(dba)_3$ (12,06mg, 0,01mmol), và SPhos (10,82mg, 0,03mmol) vào lọ vi sóng, sau đó thêm 1,4-dioxan (5mL)/H_2O (1mL). Làm sạch bình bằng N_2 trong 10 phút và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 100°C trong lò vi sóng trong một giờ. Cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không. Điều chỉnh vật liệu thô đến độ pH bằng 3 bằng cách sử dụng dung dịch chứa nước HCl 1M và tải lên cột SCX. Rửa vật liệu thô bằng metanol sau đó rửa giải bằng amoniac 2N trong metanol. Cô đặc phần chứa sản phẩm để tạo ra (1-(3-metoxy-4-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-yl)metanol (100 mg, MS: 451,4 [M+H+].).

Bước 4. 5-(4-(hydroxymetyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol

Sau phương pháp tổng quát 3-1 tiêu chuẩn đối với sự khử bảo vệ metoxy, đã tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu vàng nhạt (30mg). MS: 437,2 [$M+H^+$], LCMS Rt = 0,48 phút (LCMS phương pháp Q); ^{1}HnMR (400 MHz, CLOROFOM-d) δ ppm 7,88 (s, 1H), 7,73 (d, *J*=10,11 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,55 (d, *J*=8,08 Hz, 1 H), 7,20-7,27 (m, 2H), 6,93 (d, *J*=10,11 Hz, 1H), 4,86 (t, *J*=12,13 Hz, 1H), 4,61 (s, 2H), 2,91-2,98 (m, 3H), 1,62 (dd, *J*=12,38, 3,28 Hz, 2H), 1,32-1,37 (m, 2H), 1,28 (s, 6H), 1,11 (s, 6H).

Ví dụ 12-1: Tổng hợp 5-(1H-imidazol-1-yl)-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametyl-piperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol



Bước 1. 1-(4-bromo-3-metoxyphenyl)-1H-imidazol

Kết hợp hỗn hợp gồm 2-(2-pyridyl)benzimidazol (287mg, 1,469mmol), xesi cacbonat (5,98g, 18,36mmol), đồng (I) iodua (280mg, 1,469mmol) và DMF (5mL) trong lọ vi sóng có gắn miệng nạp N_2 và thanh khuấy từ. Gia nhiệt hỗn hợp huyền phù đặc này ở 60°C trong 1 giờ, sau đó thêm imidazol (500mg, 7,34mmol) và 1-bromo-4-iodo-2-metoxybenzen (2,3g, 7,34mmol). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 90°C trong 2 ngày. Lọc hỗn hợp phản ứng qua xelit, rửa bằng EtOAc, và cô đặc trong chân không. Tinh chế vật liệu thô bằng phương pháp sắc ký silicagel (EtOAc 10% đến 40% trong heptan) để tạo ra 1-(4-bromo-3-metoxyphenyl)-1H-imidazol (1,25g, MS: 255,2 [$M+H^+$]).

Bước 2. Axit (4-(1H-imidazol-1-yl)-2-metoxyphenyl)boronic

Thêm từng giọt n-butyl liti 2,5M trong hexan (0,348ml, 0,869mmol) vào dung dịch đã khuấy 1-(4-bromo-3-metoxyphenyl)-1H-imidazol trong THF (5mL) ở -78°C trong 15 phút. Sau khi thêm xong, khuấy dung dịch phản ứng ở -78°C trong 15 phút, và thêm trimetyl borat (0,353mL, 3,16mmol) vào. Làm ấm phản ứng đến RT, và tiếp tục khuấy qua đêm. Tôi phản ứng bằng dung dịch HCl 1M chứa nước đến độ pH bằng 2, pha loãng với nước và chiết bằng DCM (3x). Cô đặc sản phẩm còn lại trong dung dịch chứa nước trong chân không để tạo ra axit (4-(1H-imidazol-1-yl)-2-metoxyphenyl)boronic thô (120 mg, MS: 219,2 [$M+H^+$]).

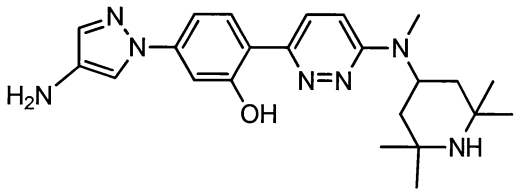
Bước 3. 6-(4-(1H-imidazol-1-yl)-2-metoxyphenyl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin

Thêm axit (4-(1H-imidazol-1-yl)-2-metoxyphenyl)boronic (120mg, 0,55mmol), 6-clo-*N*-metyl-*N*-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin hợp chất trung gian 1-1 (156mg, 0,55mmol), kali phosphat (351mg, 1,65mmol), $Pd_2(dba)_3$ (25,2mg, 0,028mmol), và SPhos (22,6mg, 0,05mmol) vào lọ vi sóng, sau đó thêm 1,4-dioxan (2 mL)/H_2O (0,5mL). Làm sạch lọ bằng N_2 trong 10 phút và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 100°C trong lò vi sóng trong 40 phút. Cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không và điều chỉnh đến độ pH bằng 3 bằng dung dịch HCl 1M chứa nước, sau đó tải lên cột SCX. Rửa cột bằng metanol và rửa giải bằng NH_3 2N trong metanol. Cô đặc phần chứa sản phẩm để tạo ra 6-(4-(1H-imidazol-1-yl)-2-metoxyphenyl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametyl-piperidin-4-yl)pyridazin-3-amin (90mg, MS: 421,4 [$M+H^+$]).

Bước 4: 5-(1H-imidazol-1-yl)-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametyl-piperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol

Sau phương pháp tổng quát 3-1 đối với sự khử bảo vệ metoxy sử dụng thiophenol, đã thu được 5-(1H-imidazol-1-yl)-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametyl-piperidin-4-yl)amino-)pyridazin-3-yl)phenol dưới dạng bột màu vàng nhạt (8mg, MS: 407,2 [M+H+], LCMS Rt = 0,40 phút (LCMS phương pháp Q); ^{1}HnMR (400 MHz, CLOROFOM-d) δ ppm 7,82 (br. s, 1H), 7,70 (d, *J*=10,11 Hz, 1H), 7,55 (d, *J*=8,59 Hz, 1H), 7,23 (br. s, 1H), 7,12 (br. s, 1H), 7,02 (d, *J*=2,02 Hz, 1H), 6,92 (d, *J*=10,11 Hz, 1H), 6,85 (dd, *J*=8,59, 2,02 Hz, 1H), 4,86-4,92 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 1,62 (dd, *J*=12,63, 3,54 Hz, 2H), 1,36 (br. s, 2H), 1,28 (s, 6H), 1,11 (s, 6H).

Ví dụ 13-1: Tổng hợp 5-(4-amino-1*H*-pyrazol-1-yl)-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol



Bước 1: 1-(4-bromo-3-metoxyphenyl)-1H-pyrazol-4-amin

Kết hợp hỗn hợp gồm pyrazol-4-amin dihydroclorua (0,75g, 4,79mmol), salixylaldoxim (0,131g, 0,96mmol), xesi cacbonat (4,69g, 14,38mmol), đồng oxit (0,06g, 0,29mmol), 1-bromo-4-iodo-2-metoxybenzen (1,5g, 4,79mmol) và N, N-dimetyl-formamit (5mL) trong lọ vi sóng có gắn miệng nạp N_2 và thanh khuấy từ. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong môi trường khí nitơ ở 90°C qua đêm. Làm nguội dung dịch thu được đến RT, sau đó lọc qua xelit và cô đặc phần dịch lọc trong chân không. Tinh chế vật liệu thô bằng phương pháp sắc ký silicagel (10% đến 60% EtOAc trong heptan) để tạo ra 1-(4-bromo-3-metoxyphenyl)-1H-pyrazol-4-amin (250 mg, MS: 270,2 [M+H$^+$]).

Bước 2: 1-(3-metoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-amin

Thêm 1-(4-bromo-3-metoxyphenyl)-1H-pyrazol-4-amin (250mg, 0,93mmol), bis(pinacolato)diboron (355mg, 1,39mmol), kali axetat (543mg, 5,59mmol), $PdCl_2$(dppf) (68,20mg, 0,09mmol), và dppf (51,70mg, 0,09mmol) vào lọ vi sóng, sau đó thêm vào 1,4-dioxan (2mL). Làm sạch hỗn hợp phản ứng bằng N_2 và khuấy trong điều kiện N_2 ở 90°C qua đêm. Lọc hỗn hợp phản ứng qua phễu lọc dùng một lần, cô đặc trong chân không, và tinh chế bằng sắc ký cột (EtOAc 10% đến 60% trong heptan) để tạo ra 1-(3-metoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-amin (160mg, MS: 316,2 [$M+H^+$]).

Bước 3: 6-(4-(4-amino-1H-pyrazol-1-yl)-2-metoxyphenyl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin

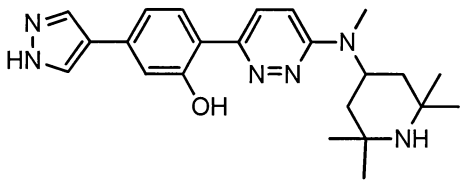
Thêm 1-(3-metoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-amin (92mg, 0,29mmol), 6-clo-*N*-metyl-*N*-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin hợp chất trung gian 1-1 (75mg, 0,27mmol), kali phosphat (169mg, 0,78mmol), $Pd_2(dba)_3$ (12,14mg, 0,01mmol), và SPhos (10,89mg, 0,03mmol) vào lọ vi sóng, sau đó thêm 1,4-dioxan vào (1mL)/H_2O (0,2mL). Làm sạch bình bằng N_2 trong 10 phút và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 100°C trong lò phản ứng vi sóng trong một giờ. Cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không, sau đó điều chỉnh vật liệu thô đến độ pH bằng 3 bằng cách sử dụng dung dịch chứa nước HCl 1M, sau đó tải lên cột SCX. Rửa cột bằng metanol sau đó rửa giải bằng amoniac 2N trong metanol. Cô đặc phần chứa sản phẩm để tạo ra 6-(4-(4-amino-1H-pyrazol-1-yl)-2-metoxyphenyl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin (100mg, MS: 436,4 [$M+H^+$].).

Bước 4: 5-(4-amino-1H-pyrazol-1-yl)-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol

Như mô tả trong phương pháp tổng quát 3-1, thêm thiophenol (0,02 mL, 0,23 mmol) vào lọ vi sóng chứa 6-(4-(4-amino-1H-pyrazol-1-yl)-2-metoxyphenyl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin (100mg, 0,23mmol) và K_2CO_3 (31,7mg, 0,23mmol) vànMP (2mL). Hút chân không lọ vi sóng và nạp N_2 (2X). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng trong lò phản ứng vi sóng ở 190°C trong 20 phút, sau đó lọc qua xelit (phễu lọc đóng gói sẵn) bằng metanol. Axit hóa phần dịch lọc đến độ pH bằng 3 bằng

cách sử dụng dung dịch HCl 1M chứa nước và sau đó hấp phụ lên trên cột SCX đã chứa sẵn metanol. Rửa cột nhiều lần bằng metanol sau đó rửa giải bằng amoniac 2N trong dung dịch metanol. Thu lại dung môi rửa giải, cô đặc trong chân không, sau đó tinh chế bằng phương pháp HPLC thu sản phẩm trong các điều kiện cơ bản để tạo ra 5-(4-amino-1H-pyrazol-1-yl)-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol (50mg, MS: 422,26 [M+H$^+$]; LCMS Rt = 0,43 phút (LCMS phương pháp Q); ^{1}HnMR (400 MHz, CLOROFOM-d) δ ppm 7,68 (d, *J*=10,11 Hz, 1H), 7,49 (d, *J*=8,59 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,18 (dd, *J*=8,59, 2,53 Hz, 1H), 7,12 (d, *J*=2,02 Hz, 1H), 6,89 (d, *J*=9,60 Hz, 1H), 4,77-4,93 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 1,61 (dd, *J*=12,38, 3,28 Hz, 2H), 1,33 (t, *J*=12,38 Hz, 2H), 1,27 (s, 6H), 1,10 (s, 6H).

Ví dụ 14-1: Tổng hợp 5-(4-amino-1*H*-pyrazol-1-yl)-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol



Bước 1: 3-metoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol

Thêm 4-bromo-3-metoxyphenol (1,0g, 4,93mmol), bis(pinacolato)diboron (1,88g, 7,39mmol), kali axetat (2,41g, 24,63mmol), $PdCl_2$(dppf) (0,36g, 0,49mmol), dppf (0,27g, 0,49mmol), và 1,4-dioxan (10mL) vào lọ vi sóng dung tích 25mL. Làm sạch dung dịch phản ứng bằng nitơ (3X) và khuấy ở 90°C qua đêm. Lọc hỗn hợp phản ứng qua xelit và rửa bánh lọc bằng EtOAc. Cô đặc phần dịch lọc trong chân không để tạo ra chất rắn màu nâu mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (EtOAc 10%-50% EtOAc/Heptan) để tạo ra 3-metoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol (700 mg, MS: 251,4 [M+H$^+$].).

Bước 2: 3-metoxy-4-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol

Thêm 3-metoxy-4-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol (500mg, 2,0mmol), 6-clo-*N*-metyl-*N*-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin hợp chất trung gian 1-1 (565mg, 2,0mmol), kali phosphat (1,27g, 6,0mmol), $Pd_2(dba)_3$ (92mg, 0,1mmol), và SPhos (82mg, 0,2mmol) vào lọ vi sóng, sau đó thêm 1,4-dioxan (5mL)/H_2O (1mL) vào. Làm sạch lọ bằng N_2 trong 10 phút và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 100°C trong lò phản ứng vi sóng trong một giờ. Cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không và điều chỉnh vật liệu thô đến độ pH bằng 3 bằng cách sử dụng HCl chứa nước 1M, sau đó tải lên cột SCX. Rửa vật liệu thô bằng metanol sau đó rửa giải bằng amoniac 2N trong metanol. Thu lại phần sản phẩm và làm khô để tạo ra 3-metoxy-4-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol, được sử dụng mà không tinh chế thêm.

Bước 3: 3-metoxy-4-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenyl triflometansulfonat

Thêm trietylamin (0,113mL, 0,810mmol) vào dung dịch 3-metoxy-4-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol (120mg, 0,32mmol) trong DCM (2mL) ở RT. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến 0°C, sau đó thêm N-phenyltriflometansulfonimit (116mg, 0,32mmol) vào. Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến RT và khuấy trong 2h. Tôi phản ứng bằng dung dịch natri bicacbonat chứa nước và chiết bằng DCM. Làm khô lớp hữu cơ bằng natri sulfat, lọc và cô đặc để tạo ra sản phẩm thô mà được điều chỉnh đến độ pH bằng 3 bằng cách sử dụng dung dịch HCl 1M chứa nước và tải lên cột SCX. Rửa sản phẩm thô bằng metanol sau đó rửa giải bằng amoniac 2N trong metanol. Thu lại các phần sản phẩm và làm khô để tạo ra 3-metoxy-4-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenyl triflometansulfonat (140mg, MS: 503,4 [$M+H^+$].).

Bước 4: 6-(2-metoxy-4-(1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin

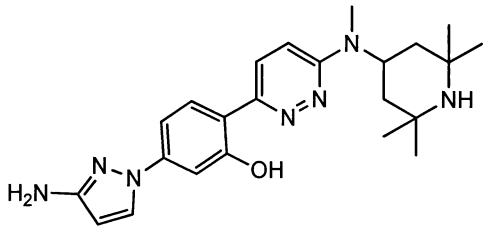
Thêm 3-metoxy-4-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenyl triflometansulfonat (60mg, 0,12mmol), axit 1H-pyrazol-4-boronic (25,5mg, 0,13mmol), kali phosphat (76mg, 0,36mmol), $Pd_2(dba)_3$ (6mg, 5,9umol), và SPhos (5mg,

0,012mmol) vào lọ vi sóng, sau đó thêm 1,4-dioxan (1mL)/H_2O (0,2mL) vào. Làm sạch lọ bằng N_2 trong 10 phút và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 100°C trong lò vi sóng trong một giờ. Cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không, và sản phẩm thô được điều chỉnh đến độ pH bằng 3 bằng cách sử dụng HCl chứa nước 1M , sau đó tải lên cột SCX. Rửa sản phẩm thô bằng metanol sau đó rửa giải bằng amoniac 2N trong metanol. Thu lại các phần sản phẩm và làm khô để tạo ra 6-(2-metoxy-4-(1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin (MS: 421,4 [M+H^+].).

Bước 5: 2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)phenol

Sau phương pháp tổng quát 3-1 đối với sự khử bảo vệ metoxy sử dụng thiophenol, đã tạo ra *2*-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)phenol dưới dạng bột màu vàng nhạt (8mg, MS: 407,2 [M+H^+]; LCMS Rt = 0,48 phút (LCMS phương pháp Q); ^{1}HnMR (400 MHz, CLOROFOM-d) δ ppm 7,83 (s, 2H), 7,75 (d, *J*=10,11 Hz, 1H), 7,51 (d, *J*=8,08 Hz, 1H), 7,13-7,17 (m, 1H), 7,01 (d, *J*=8,08 Hz, 1H), 6,93 (d, *J*=10,11 Hz, 1H), 4,85 (t, *J*=12,38 Hz, 1H), 2,94 (s, 3H), 1,63 (dd, *J*=12,13, 3,03 Hz, 2H), 1,36 (t, *J*=12,38 Hz, 2H), 1,29 (s, 6H), 1,13 (s, 6H).

Ví dụ 15-1: Tổng hợp 5-(3-amino-pyrazol-1-yl)-2-{6-[metyl-(2,2,6,6-tetrametyl-piperidin-4-yl)-amino]-pyridazin-3-yl}-phenol



Bước 1: 1-(4-bromo-3-metoxyphenyl)-3-nitro-1H-pyrazol

Khử khí hỗn hợp gồm 1-bromo-4-iodo-2-metoxybenzen (3,99g, 12,75mmol), 3-nitro-1H-pyrazol (1,730g, 15,30mmol), salixylaldoxim (0,350g, 2,55mmol), Cu_2O (0,146g, 1,020mmol) và Cs_2CO_3 (6,23g, 19,13mmol) trong DMF (13mL) bằng N_2 và gia nhiệt ở 95°C qua đêm. Sau khi làm nguội đến RT, lọc hỗn hợp qua xelit và rửa bằng

EtOAc. Rửa phần dịch lọc bằng nước và nước muối. Làm khô dung dịch hữu cơ qua Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong chân không. Tạo huyền phù phần cặn trong MeOH/DCM 5%, và lọc phần kết tủa, rửa bằng MeOH/DCM 5%, và làm khô để tạo ra 2,3g 1-(4-bromo-3-metoxyphenyl)-3-nitro-1H-pyrazol dưới dạng chất rắn màu trắng. Phần dịch lọc từ quá trình điều chế ở trên được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (EtOAc/Heptan=10:90 đến 50:50) để tạo ra 760mg 1-(4-bromo-3-metoxyphenyl)-3-nitro-1H-pyrazol nữa dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

Bước 2: 1-(4-bromo-3-metoxyphenyl)-1H-pyrazol-3-amin

Thêm bụi kẽm (2,52g, 38,6mmol) vào hỗn hợp gồm 1-(4-bromo-3-metoxyphenyl)-3-nitro-1H-pyrazol (2,3g, 7,72mmol) trong DCM (24mL) và axit axetic (6,18mL, 108mmol) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0°C đến RT qua đêm. Lọc hỗn hợp phản ứng qua xelit, rửa bằng EtOAc và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký silica (EtOAc/heptan=10:90 đến 50:50) để tạo ra bọt màu trắng mà được hòa tan trong 6mL toluen, cô đặc và làm khô để tạo ra 1,9g 1-(4-bromo-3-metoxyphenyl)-1H-pyrazol-3-amin dưới dạng bột màu trắng.

Bước 3. 1-(3-metoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-3-amin

Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đã khử khí gồm 1-(4-bromo-3-metoxyphenyl)-1H-pyrazol-3-amin (1g, 3,73mmol), bis(pinacolato) diboron (1,989g, 7,83mmol), Pd(dppf)Cl_2 (0,273g, 0,373mmol), dppf (0,207g, 0,373mmol) và kali axetat (2,56g, 26,1mmol) trong 1,4-dioxan (10mL) ở 88°C qua đêm. Sau khi làm nguội đến RT, lọc hỗn hợp qua xelit và rửa bằng EtOAc. Cô đặc phần dịch lọc và tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký silicagel (EtOAc/heptan=10:90 đến 50:50, sau đó 50:50 đến 60:40) để tạo ra 930mg 1-(3-metoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-3-amin dạng chất rắn màu trắng.

Bước 4. 6-(4-(3-amino-1H-pyrazol-1-yl)-2-metoxyphenyl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin

Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đã khử khí gồm 1-(3-metoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-3-amin (474mg, 1,505mmol), 6-clo-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin hợp chất trung gian 1-1 (370mg, 1,30mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (76mg, 0,065mmol) và $NaHCO_3$ 1M (330mg, 3,92mmol) trong 1,4-dioxan (7mL) và nước (2,3mL) ở 100°C trong 14 h. Sau khi làm nguội đến RT, lọc hỗn hợp qua xelit, rửa bằng EtOAc, và cô đặc phần dịch lọc. Tạo huyền phù phần cặn trong MeOH, axit hóa đến độ pH bằng 2-3 bằng cách sử dụng HCl chứa nước 1M và tải lên cột SCX 10g. Rửa cột bằng MeOH, sau đó rửa giải bằng NH_3 2N trong MeOH. Cô đặc các phần thu được để tạo ra dầu màu nâu nhạt, mà được xử lý bằng ete và cô đặc để tạo ra 570mg 6-(4-(3-amino-1H-pyrazol-1-yl)-2-metoxyphenyl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

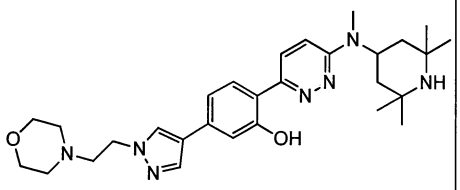
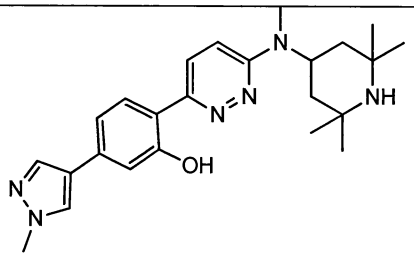
Bước 5. 5-(3-amino-1H-pyrazol-1-yl)-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol

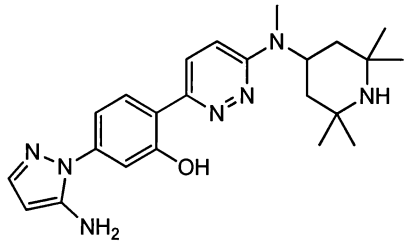
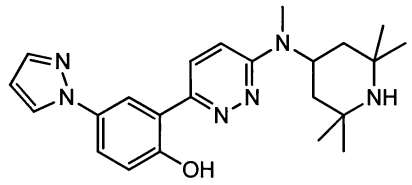
Gia nhiệt hỗn hợp đã khử khí gồm 6-(4-(3-amino-1H-pyrazol-1-yl)-2-metoxyphenyl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin (135mg, 0,310mmol), K_2CO_3 (42,8mg, 0,310mmol) và thiophenol (0,032mL, 0,310mmol) trong NMP (2mL) ở 190°C trong điều kiện phát xạ vi sóng trong 20 min. Sau khi thêm vào 0,05mmol thiophenol và K_2CO_3, gia nhiệt hỗn hợp ở 190°C trong điều kiện phát xạ vi sóng trong 10 phút nữa. Axit hóa hỗn hợp đến độ pH bằng 2-3 bằng dung dịch HCl chứa nước 1M, sau đó tải lên cột SCX 5g. Rửa cột bằng MeOH và rửa giải bằng NH_3 2N trong MeOH. Cô đặc các phần thu được và hòa tan trong hỗn hợp gồm MeOH và DMSO, sau đó tinh chế bằng phương pháp HPLC thu sản phẩm để tạo ra 95mg 5-(3-amino-1H-pyrazol-1-yl)-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol dưới dạng chất rắn màu vàng sẫm. LCMS Rt = 0,47 phút (LCMS phương pháp Q), MS (M+1) = 422,3, HRMS: 422,2672 [$M+H^+$].

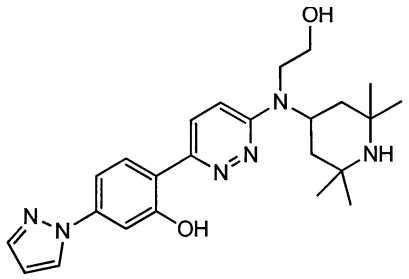
^{1}HnMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 8,08 (d, *J*=10,10 Hz, 1H), 7,98 (d, *J*=3,03 Hz, 1H), 7,80 (d, *J*=9,09 Hz, 1H), 7,31 (d, *J*=10,10 Hz, 1H), 7,15-7,22 (m, 2H),

5,91 (d, *J*=2,53 Hz, 1H), 5,06 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 1,70 (m, 2H), 1,51-1,65 (m, 2H), 1,39 (s, 6H), 1,24 (s, 6H).

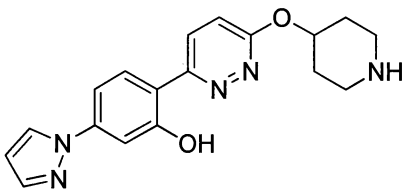
Các hợp chất cuối sau được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự như trong các ví dụ 9-1 đến 15-1, và phương pháp tổng quát như tóm tắt trong mục các phương pháp tổng quát.

Ví dụ	Hợp chất	Các điều kiện LCMS M+1, Rt	^{1}HnMR 400 MHz
16-1	 2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(1-(2-morpholino-etyl)-1H-pyrazol-4-yl)phenol	520,6 0,43 phút Q	CLOROFOM-d δ 13,75 (s, 1H), 7,71-7,80 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,49 (d, *J*= 8,6 Hz, 1H), 7,11 (d, *J*= 2,0 Hz, 1H), 6,89-7,01 (m, 2H), 5,00 (m, 1H), 4,20 (t, *J*= 6,6 Hz, 2H), 3,58-3,69 (m, 4H), 2,93 (s, 3H), 2,77 (t, *J*= 6,6 Hz, 2H), 2,39-2,48 (m, 4H), 1,65 (dd, *J*= 12,4, 3,3 Hz, 2H), 1,51 (br. s., 2H), 1,36 (br. s, 6H), 1,18-1,31 (m, 6H)
16-2		421,4 0,51 phút Q	CLOROFOM-d d 13,75 (br. s., 1H), 7,70-7,77 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,48 (d, *J*= 8,6 Hz, 1H), 7,06-7,12 (m, 1H), 6,89-7,00 (m,

	2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)phenol		2H), 4,82 (t, *J*= 12,4 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,91-2,98 (m, 3H), 1,63 (dd, *J*= 12,4, 3,3 Hz, 2H), 1,34 (t, *J*= 12,4 Hz, 2H), 1,28 (s, 6H), 1,09-1,14 (m, 6H)
16-3	 5-(5-amino-1H-pyrazol-1-yl)-2-(6-(metyl- (2,2,6,6-tetrametyl-piperidin-4-yl)amino) pyridazin-3-yl)phenol	422,3 0,43 phút Q	METANOL-d4 δ 8,08 (d, *J* = 10,11 Hz, 1H), 7,87 (d, *J*= 8,59 Hz, 1H), 7,36 (d, *J*= 2,02 Hz, 1 H), 7,29 (d, *J*= 9,60 Hz, 1H), 7,06-7,21 (m, 2H), 7,06-7,21 (m, 2H), 5,62 (d, *J*= 2,02 Hz, 1H), 4,97-5,19 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 1,70 (dd, *J*= 12,63, 3,54 Hz, 2H), 1,56 (t, *J*= 12,13 Hz, 2H), 1,38 (s, 6H), 1,22 (s, 6H)
16-4	 2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-4-(1H-pyrazol-1-yl)phenol,HCl	407,2 0,51 phút Q	CLOROFOM-d δ 8,69 (d, *J*= 11,8 Hz, 1H), 8,51 (d, *J*= 2,0 Hz, 1H), 8,41 (d, *J*= 9,8 Hz, 1H), 8,24 (d, *J*= 2,8 Hz, 1H), 7,65-7,80 (m, 3H), 7,52 (d, *J*= 9,8 Hz, 1H), 7,08 (d, *J*= 8,8 Hz, 1H), 6,48-6,59 (m, 1H), 5,09-5,22 (m, 1H),

			3,01 (s, 3H), 1,79-1,98 (m, 4H), 1,53 (s, 6H), 1,42 (s, 6H)
16-5	 2-{6-[(2-hydroxy-etyl)-(2,2,6,6-tetrametyl-piperidin-4-yl)-amino]-pyridazin-3-yl}-5-pyrazol-1-yl-phenol	437,4 0,51 phút Q	METANOL-d4 δ 7,99 (s, 1H), 7,91 (d, *J*= 9,6 Hz, 1H), 7,70 (d, *J*= 8,6 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,20-7,29 (m, 3H), 6,40-6,44 (m, 1H), 5,08-5,24 (m, 1H), 3,66 (t, *J*= 6,1 Hz, 2H), 3,47-3,56 (m, 2H), 2,13 (t, *J*= 12,9 Hz, 2H), 1,82-1,94 (m, 2H), 1,56 (s, 6H), 1,48 (s, 6H)

Ví dụ 17-1: Tổng hợp 2-(6-(piperidin-4-yloxy)pyridazin-3-yl)-5-(1*H*-pyrazol-1-yl)phenol



Bước 1. tert-butyl 4-((6-(2-metoxy-4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl)pyridazin-3-yl)oxy)-piperidin-1-carboxylat

Thêm kali tert-butoxit (1,0M trong THF, 0,82mL, 0,82mmol) vào tert-butyl 4-hydroxypiperidin-1-carboxylat (0,17g, 0,82mmol) trong THF (3mL) ở 0°C và khuấy hỗn hợp trong 10 phút ở 0°C. Thêm 3-clo-6-(2-metoxy-4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl)pyridazin hợp chất trung gian 2-1 (0,13g, 0,45mmol) vào phản ứng ở 0°C và khuấy hỗn hợp trong 1

h ở RT. Sau quá trình bay hơi trong điều kiện áp suất giảm, tinh chế vật liệu thô bằng phương pháp sắc ký silicagel (EtOAc 70 đến 100% trong heptan) để tạo ra tert-butyl 4-((6-(2-metoxy-4-(1*H*-pyrazol-1-yl)phenyl)pyridazin-3-yl)oxy)piperidin-1-carboxylat (0,18g, 89%) dưới dạng chất rắn không màu.

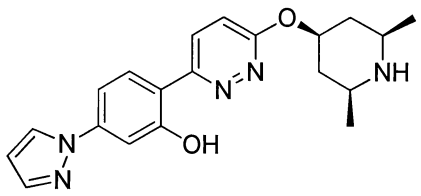
Bước 2: 3-(2-metoxy-4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl)-6-(piperidin-4-yloxy)pyridazin

Thêm axit trifloaxetic (1mL) vào tert-butyl 4-((6-(2-metoxy-4-(1*H*-pyrazol-1-yl)phenyl)pyridazin-3-yl)oxy)piperidin-1-carboxylat (0,18g, 0,40mmol) trong DCM (3mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 h ở RT. Thêm hỗn hợp phản ứng vào dung dịch NaOH (1M) chứa nước và chiết pha nước bằng CLOROFOM/propan-2-ol (3:1). Làm khô các pha hữu cơ kết hợp bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra 3-(2-metoxy-4-(1*H*-pyrazol-1-yl)phenyl)-6-(piperidin-4-yloxy)pyridazin (0,14 g, 100%) dưới dạng chất rắn không màu.

Bước 3: 2-(6-(piperidin-4-yloxy)pyridazin-3-yl)-5-(1H-pyrazol-1-yl)phenol

Sau phương pháp tổng quát 3-1 đối với sự khử bảo vệ metoxy bằng thiophenol, xử lý 3-(2-metoxy-4-(1*H*-pyrazol-1-yl)phenyl)-6-(piperidin-4-yloxy)pyridazin (70mg, 0,20mmol) bằng thiophenol (27mg, 0,24mmol) và K_2CO_3 (25mg, 0,18mmol) trong NMP (1,3mL) trong 15 phút ở 190°C. Quá trình tinh chế bằng phương pháp HPLC (axit trifloaxetic 0,1% làm chất điều chỉnh) đã tạo ra 2-(6-(piperidin-4-yloxy)pyridazin-3-yl)-5-(1*H*-pyrazol-1-yl)phenol (12mg, 18%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS Rt = 0,50 phút (LCMS phương pháp Q); [M+H]: 338,16; ^{1}HnMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,01 (bs, 1H), 8,53 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 8,46 (bs, 2H), 8,45 (d, *J*=9,5 Hz, 1H), 7,50 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J*=8,5, 2,5 Hz, 2H), 7,44 (d, *J*=9,5 Hz, 1H), 6,51-6,62 (m, 1H), 5,51 (tt, *J*=7,5, 3,5 Hz, 1H), 3,33 (br. s, 2H), 3,20 (br. s, 2H), 2,18-2,31 (m, 2H), 2,01 (ddt, *J*=13,5, 8,5, 4,0 Hz, 2H).

Ví dụ 17-2: Tổng hợp 2-(6-(((2S,4R,6R)-2,6-dimetylpiperidin-4-yl)oxy)pyridazin-3-yl)-5-(1H-pyrazol-1-yl)phenol



Bước 1: 3-(((2S,4R,6R)-2,6-dimetylpiperidin-4-yl)oxy)-6-(2-metoxy-4-(1*H*-pyrazol-1-yl)phenyl)pyridazin

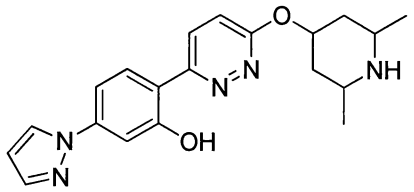
Thêm kali tert-butoxit (1,0M trong THF, 0,72mL, 0,72mmol) vào 2,6-dimetylpiperidin-4-ol (0,09g, 0,66mmol) trong THF (3mL) ở 0°C và khuấy hỗn hợp trong 10 phút ở 0°C. Thêm 3-clo-6-(2-metoxy-4-(1*H*-pyrazol-1-yl)phenyl)pyridazin hợp chất trung gian 2-1 (0,15g, 0,51mmol) vào phản ứng ở 0°C và khuấy hỗn hợp trong 1 h ở RT. Thêm nước vào và chiết pha nước bằng CLOROFOM/propan-2-ol (3:1). Làm khô các pha hữu cơ kết hợp bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật liệu thô bằng phương pháp sắc ký silicagel (silicagel bão hòa với Et_3N, MeOH 1 đến 15% trong DCM) để tạo ra 3-(((2S,4R,6R)-2,6-dimetylpiperidin-4-yl)oxy)-6-(2-metoxy-4-(1*H*-pyrazol-1-yl)phenyl)pyridazin (59 mg, 31%) dưới dạng chất rắn không màu. Hỗn hợp raxemic của 3-(((2R,6R)-2,6-dimetylpiperidin-4-yl)oxy)-6-(2-metoxy-4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl)pyridazin và 3-(((2S,6S)-2,6-dimetylpiperidin-4-yl)oxy)-6-(2-metoxy-4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl)pyridazin (91mg, 47%) cũng được phân lập dưới dạng chất rắn không màu (các hợp chất trung gian cho ví dụ 17-3, 17-4 dưới đây).

Bước 2: 2-(6-(((2S,4R,6R)-2,6-dimetylpiperidin-4-yl)oxy)pyridazin-3-yl)-5-(1H-pyrazol-1-yl)phenol

Sau phương pháp tổng quát 3-1 đối với sự khử bảo vệ bằng thiophenol, xử lý 3-(((2S,4r,6R)-2,6-dimetylpiperidin-4-yl)oxy)-6-(2-metoxy-4-(1*H*-pyrazol-1-yl)phenyl)pyridazin (55mg, 0,15mmol) bằng thiophenol (0,11M trongnMP, 1,5mL, 0,17mmol) và K_2CO_3 (18mg, 0,13mmol) trong NMP (1,5mL) trong 15 phút ở 190°C. Sau quá trình tinh chế HPLC (axit trifloaxetic 0,1% làm chất điều chỉnh), bazơ hóa tự do các phần chứa sản phẩm bằng phương pháp thu gom và giải phóng (catch and release) sử dụng Axit Silia*Bond* Propylsulfonic ® (2g, MeOH làm dung môi rửa giải và dung dịch

amoniac 2N trong MeOH để giải phóng vật liệu). Sự bay hơi trong điều kiện áp suất giảm đã tạo ra 2-(6-(((2S,4R,6R)-2,6-dimetylpiperidin-4-yl)oxy)pyridazin-3-yl)-5-(1H-pyrazol-1-yl)phenol (9mg, 17%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS Rt = 0,50 phút (LCMS phương pháp Q); [M+H]: 366,191; ^{1}HnMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,66 (bs, 1H), 8,53 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 8,45 (d, *J*=9,5 Hz, 1H), 8,12 (bs, 1H), 8,05 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,77 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,49 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J*=8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,43 (d, *J*=9,5 Hz, 1H), 6,56 (dd, *J*=2,5, 2,0 Hz, 1H), 5-38-5,60 (m, 1H), 3,47 (bs, 2H), 2,45 (bs, 2H), 1,59 (q, *J*=12,0 Hz, 2H), 1,32 (d, *J*=6,5 Hz, 6H).

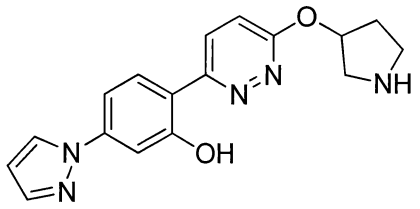
Ví dụ 17-3 và 17-4: Tổng hợp 2-(6-((-2,6-dimetylpiperidin-4-yl)oxy)pyridazin-3-yl)-5-(1H-pyrazol-1-yl)phenol, chất đồng phân đối ảnh 1 và chất đồng phân đối ảnh 2



Khử bảo vệ hỗn hợp raxemic được phân lập từ *Bước 1* của ví dụ 17-2 sau phương pháp tổng quát 3-1. Xử lý raxemat (91mg, 0,24mmol) bằng thiophenol (30mg, 0,27mmol) và K_2CO_3 (30mg, 0,22mmol) trong NMP (1,6mL) trong 15 phút ở 190°C. Sau quá trình tinh chế bằng phương pháp HPLC thu sản phẩm (axit trifloaxetic 0,1% làm chất điều chỉnh), bazơ hóa tự do các phần chứa sản phẩm bằng cách thu gom và giải phóng sử dụng Axit Silia*Bond* Propylsulfonic® (2g, MeOH làm dung môi rửa giải và dung dịch amoniac 2N trong MeOH để giải phóng vật liệu). Chất đồng phân đối ảnh 1 và chất đồng phân đối ảnh 2 được phân lập bằng phương pháp HPLC pha thông thường đã chuẩn bị (cột AD-H 4,6x250 mm, EtOH 40% (dietylamin làm chất điều chỉnh) trong heptan). Hai chất rắn (5mg (6%) và 3mg (3%)) đã được tạo ra. LCMS Rt = 0,50 phút (LCMS phương pháp Q); [M+H]: 366,21; ^{1}HnMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,16 (bs, 1H), 8,52 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 8,40 (d, *J*=9,5 Hz, 1H), 8,03 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,75 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 7,47 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J*=8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,35 (d, *J*=9,5 Hz, 1H), 6,54 (dd, *J*=2,5, 1,5 Hz, 1H), 5,52 (td, *J*=10,0, 5,0 Hz, 1H), 3,29-3,45 (m, 1H), 3,07 (dqd, *J*=9,5, 6,5, 3,0 Hz, 1H),

2,09-2,22 (m, 1H), 1,86-1,97 (m, 1H), 1,67 (ddd, *J*=12,0, 10,0, 5,0 Hz, 1H), 1,20-1,28 (m, 1H), 1,18 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 1,05 (d, *J*=6,5 Hz, 3H).

Ví dụ 17-5: Tổng hợp 5-(1*H*-pyrazol-1-yl)-2-(6-(pyrolidin-3-yloxy)pyridazin-3-yl)phenol



Bước 1: tert-butyl 3-((6-(2-metoxy-4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl)pyridazin-3-yl)oxy)-pyrolidin-1-carboxylat

Thêm kali tert-butoxit (1,0M trong THF, 0,98mL, 0,98mmol) vào tert-butyl 3-hydroxypyrolidin-1-carboxylat (0,18g, 0,98mmol) trong THF (3,3mL) ở 0°C và khuấy hỗn hợp trong 10 phút ở 50°C. Thêm 3-clo-6-(2-metoxy-4-(1*H*-pyrazol-1-yl)phenyl)pyridazin hợp chất trung gian 2-1 (0,12g, 0,40mmol) vào phản ứng ở 0°C và khuấy hỗn hợp trong 2 h ở RT. Thêm nước (0,1mL) vào và cô đặc dung môi trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra (0,18g, 100%) chất rắn màu nâu.

Bước 2: 3-(2-metoxy-4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl)-6-(pyrolidin-3-yloxy)pyridazin

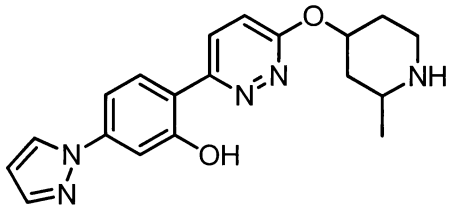
Thêm axit trifloaxetic (1mL) vào tert-butyl 3-((6-(2-metoxy-4-(1*H*-pyrazol-1-yl)phenyl)pyridazin-3-yl)oxy)pyrolidin-1-carboxylat (0,18g, 0,40mmol) trong DCM (3mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong hai ngày ở RT. Thêm hỗn hợp phản ứng vào dung dịch NaOH (1M) chứa nước và chiết pha nước bằng CLOROFOM/propan-2-ol (3:1). Làm khô các pha hữu cơ kết hợp bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra 3-(2-metoxy-4-(1*H*-pyrazol-1-yl)phenyl)-6-(pyrolidin-3-yloxy)pyridazin (0,14 g, 100%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

Bước 3: 5-(1H-pyrazol-1-yl)-2-(6-(pyrolidin-3-yloxy)pyridazin-3-yl)phenol

Sau phương pháp tổng quát **3-1** đối với sự khử bảo vệ phenol sử dụng thiophenol, xử lý 3-(2-metoxy-4-(1*H*-pyrazol-1-yl)phenyl)-6-(pyrolidin-3-yloxy)pyridazin (91mg,

0,24mmol) bằng thiophenol (30mg, 0,27mmol) và K_2CO_3 (30mg, 0,22mmol) trong NMP (1,6mL) trong 15 phút ở 190°C. Sau quá trình tinh chế HPLC (axit trifloaxetic 0,1% làm chất điều chỉnh), bazơ hóa tự do các phần chứa sản phẩm bằng cách thu gom và giải phóng sử dụng Axit Silia*Bond* Propylsulfonic® (2g, MeOH làm dung môi rửa giải và dung dịch amoniac 2N trong MeOH để giải phóng vật liệu). Cô đặc dung môi trong điều kiện áp suất giảm và tạo ra chất rắn màu nâu nhạt (83mg, 68%). LCMS Rt = 0,48 phút (LCMS phương pháp Q); [M+H]: 324,1457; ^{1}HnMR (400 MHz, CLOROFOM-d) δ 13,62 (bs, 1H), 7,97 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 7,97 (d, *J*=9,5 Hz, 1H), 7,74 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 7,70 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,39-7,43 (m, 1H), 7,38 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 7,12 (d, *J*=9,5 Hz, 1H), 6,44-6,51 (m, 1H), 5,74 (ddt, *J*=7,0, 5,0, 2,5 Hz, 1H), 3,24-3,31 (m, 2H), 3,17-3,24 (m, 1H), 3,02 (ddd, *J*=11,0, 8,5, 5,5 Hz, 1H), 2,20-2,33 (m, 1H), 2,02-2,11 (m, 1H).

Ví dụ 17-6 và 17-7: Tổng hợp 2-(6-(((2S,4S)-2-Metylpiperidin-4-yl)oxy)pyridazin-3-yl)-5-(1*H*-pyrazol-1-yl)phenol, chất đồng phân đối ảnh 1 và chất đồng phân đối ảnh 2



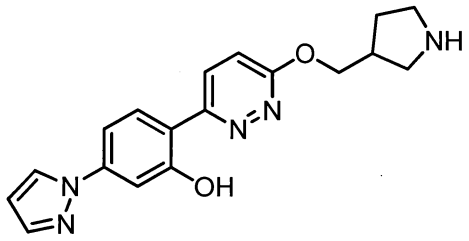
Thêm kali tert-butoxit (1,0M trong THF, 1,4mL, 1,4mmol) vào *cis*-2-metylpiperidin-4-ol (0,10g, 0,68mmol) trong THF (3mL) và khuấy hỗn hợp trong 10 phút ở 50°C. Thêm 2-(6-clopyridazin-3-yl)-5-(1*H*-pyrazol-1-yl)phenol hợp chất trung gian 2-2 (0,08g, 0,28mmol) vào phản ứng ở 0°C và khuấy hỗn hợp trong 2 ngày ở RT. Thêm axit trifloaxetic (0,3mL) và làm bay hơi dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật liệu thô bằng phương pháp HPLC thu sản phẩm (axetonitril 5 đến 95% trong nước, axit trifloaxetic 0,1% làm chất điều chỉnh). Chất đồng phân đối ảnh 1 và Chất đồng phân đối ảnh 2 được phân lập thông qua phương pháp SFC đã chuẩn bị. Hai chất rắn (10mg (10%) và (15mg (16%)) đã được tạo ra.

Ví dụ 17-6, chất đồng phân đối ảnh 1 LCMS Rt = 0,48 phút (LCMS phương pháp Q); [M+H]: 352,1; ^{1}HnMR (400 MHz, METANOL-d4) δ 8,28 (d, *J*=9,5 Hz, 1H), 8,23 (d,

J=2,5 Hz, 1H), 7,93 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,73 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,40 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,37 (dd, *J*=8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,26 (d, *J*=9,5 Hz, 1H), 6,50–6,56 (m, 1H), 5,31 (tt, *J*=11,0, 4,5 Hz, 1H), 3,20 (ddd, *J*=13,0, 4,5, 2,5 Hz, 1H), 2,90–2,97 (m, 1H), 2,84 (td, *J*=13,0, 2,5 Hz, 2H), 2,31 (dddq, *J*=17,0, 12,0, 4,5, 2,5z Hz, 2H), 1,63 (tdd, *J*=13,0, 11,0, 4,5 Hz, 1H), 1,32–1,38 (m, 1H), 1,20 (d, *J*=6,5 Hz, 3H)

Ví dụ 17-7, chất đồng phân đối ảnh 2 LCMS Rt = 0,48 phút (LCMS phương pháp Q); [M+H]: 352,1; ^{1}HnMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,2 (bs, 1H), 8,52 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 8,40 (d, *J*=9,5 Hz, 1H), 8,03 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,76 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 7,48 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J*=8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,37 (d, *J*=9,5 Hz, 1H), 6,51–6,59 (m, 1H), 5,24 (tt, *J*=11,0, 4,5 Hz, 1H), 3,06 (ddd, *J*=12,0, 4,5, 2,5 Hz, 1H), 2,70–2,81 (m, 1H), 2,62–2,71 (m, 1H), 2,09-2,23 (m, 2H), 1,47 (qd, *J*=12,0, 4,5 Hz, 1H), 1,13–1,21 (m, 1H), 1,07 (d, *J*=6,0 Hz, 3H).

Ví dụ 17-8 và 17-9: Tổng hợp (5-(1*H*-pyrazol-1-yl)-2-(6-(pyrolidin-3-ylmetoxy)pyridazin-3-yl)phenol, chất đồng phân đối ảnh 1 và chất đồng phân đối ảnh 2

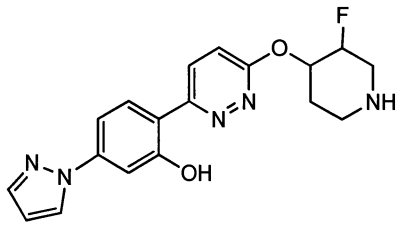


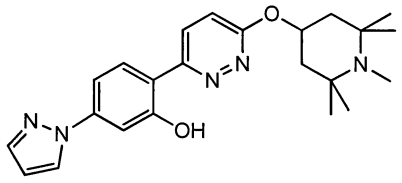
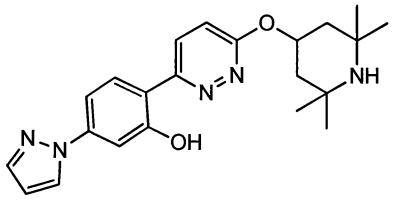
Thêm kali tert-butoxit (1,0M trong THF, 0,7mL, 0,7mmol) vào pyrolidin-3-ylmetanol (0,06g, 0,64mmol) trong THF (1,4mL) và khuấy hỗn hợp trong 10 phút ở 50°C. Thêm 2-(6-clopyridazin-3-yl)-5-(1*H*-pyrazol-1-yl)phenol hợp chất trung gian 2-2 (0,05g, 0,18mmol) vào phản ứng ở 0°C và khuấy hỗn hợp trong 1 giờ ở RT. Làm bay hơi dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật liệu thô bằng phương pháp HPLC thu sản phẩm pha đảo (axetonitril 5 đến 95% trong nước, NH_4OH 5mM làm chất điều chỉnh). Chất đồng phân đối ảnh 1 và chất đồng phân đối ảnh 2 được phân lập thông qua phương pháp SFC đã chuẩn bị. Hai chất rắn (11mg (17%), và 12mg (20%)) đã được tạo ra.

Ví dụ 17-8, Chất đồng phân đối ảnh 1 LCMS Rt = 0,48 phút (LCMS phương pháp Q); [M+H]: 338,161; ^{1}HnMR (400 MHz, METANOL-d4) δ 8,31 (d, *J*=9,5 Hz, 1H), 8,24 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 7,94 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,73 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,40 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,38 (dd, *J*=8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,34 (d, *J*=9,5 Hz, 1H), 6,51–6,56 (m, 1H), 4,55–4,66 (m, 2H), 3,39–3,43 (m, 1H), 3,21–3,28 (m, 1H), 3,10–3,19 (m, 1H), 3,04 (dd, *J*=11,5, 7,0 Hz, 1H), 2,86 (hept, *J*=7,0 Hz, 1H), 2,20 (dtd, *J*=13,5, 8,1, 5,5 Hz, 1H), 1,84 (dq, *J*=13,5, 7,5 Hz, 1H).

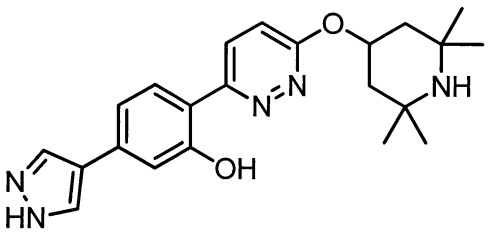
Ví dụ 17-9, chất đồng phân đối ảnh 2 LCMS Rt = 0,47 phút (LCMS phương pháp Q); [M+H]: 338,161; ^{1}HnMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,0 (bs, 1H), 8,52 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 8,44 (d, *J*=9,5 Hz, 1H), 8,04 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,76 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,49 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J*=8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,45 (d, *J*=9,5 Hz, 1H), 6,52–6,59 (m, 1H), 4,42–4,60 (m, 2H), 3,36 (dd, *J*=11,5, 8,0 Hz, 1H), 3,22–3,32 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 3,07 (dd, *J*=11,5, 7,0 Hz, 1H), 2,84 (pentet, *J*=7,5 Hz, 1H), 2,14 (dtd, *J*=13,0, 7,5, 5,5 Hz, 1H), 1,81 (dq, *J*=13,0, 7,5 Hz, 1H).

Các hợp chất cuối sau được điều chiều bằng cách sử dụngquy trình tương tự như trong ví dụ 17-1 đến 17-9, và các phương pháp tổng quát như được chỉ ra trong mục các phương pháp tổng quát khi phù hợp.

Ví dụ	Hợp chất	Các điều kiện LCMS M+1, Rt,	^{1}HnMR 400 MHz
17-10	 2-(6-((3-flopiperidin-4-yl)oxy)pyridazin-3-yl)-5-(1H-	356,1 0,46 phút Q	METANOL-d4 δ 8,07-8,14 (m, 1H), 8,00 (d, *J*= 2,3 Hz, 1H), 7,73-7,80 (m, 1H), 7,66 (d, *J*= 1,5 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,26 (dq, *J*= 4,6, 2,3 Hz, 2H), 7,22 (d, *J*= 9,3 Hz, 1H), 6,41-6,48 (m, 1H), 5,31-5,46 (m, 1H),

	pyrazol-1-yl)-phenol		4,85-5,09 (m, 1H), 3,27-3,35 (m, 1H), 3,10 (d, *J*= 14,8 Hz, 1H), 2,79-2,96 (m, 1H), 2,66-2,78 (m, 1H), 1,97-2,07 (m, 2H)
17-11	 2-[6-(1,2,2,6,6-pentametyl-piperidin-4-yloxy)-pyridazin-3-yl]-5-pyrazol-1-yl-phenol	408,3 0,51 phút Q	CLOROFOM-d δ 13,69 (br. s, 1H), 7,80-7,90 (m, 2H), 7,63 (d, *J*= 1,5 Hz, 1H), 7,57-7,62 (m, 1H), 7,25-7,31 (m, 2H), 6,97 (d, *J*= 9,6 Hz, 1H), 6,38 (t, *J*= 2,3 Hz, 1H), 5,53 (tt, *J*= 11,3, 4,1 Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,05 (dd, *J*= 11,9, 3,8 Hz, 2H), 1,56 (t, *J*= 11,6 Hz, 2H), 1,10 (s, 6H), 1,13 (s, 6H)
17-12	 5-pyrazol-1-yl-2-[6-(2,2,6,6-tetrametyl-piperidin-4-yloxy)-pyridazin-3-yl]-phenol	394,2 0,61 phút Q	METANOL-d4 δ ppm 8,20-8,32 (m, 2H), 7,92 (d, *J*=8,59 Hz, 1H), 7,73 (d, *J*=1,52 Hz, 1H), 7,39-7,40 (m, 1H), 7,34-7,39 (m, 1H), 7,24 (d, *J*=9,60 Hz, 1H), 6,51-6,55 (m, 1H), 5,70-5,80 (m, 1H), 2,21 (dd, *J*=12,88, 4,29 Hz, 2H), 1,42 (t, *J*=11,62 Hz, 2H), 1,33-1,37 (s, 6H), 1,23 (s, 6H)

Ví dụ 17-13: Tổng hợp muối 5-(1H-pyrazol-4-yl)-2-(6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)oxy)pyridazin-3-yl)phenol hydroclorua



Bước 1: 3-(4-clo-2-metoxyphenyl)-6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)oxy)pyridazin

Gia nhiệt hỗn hợp gồm axit 4-clo-2-metoxyphenylboronic (1,12g, 6,00mmol), hợp chất trung gian 1-3 (1,94g, 7,20mmol), SiliaCat® DPP-Pd (1,15g, 0,30mmol) và kali cacbonat trong etanol/nước (10:1, 33mL) tại điểm hồi lưu trong 5 giờ. Làm bay hơi dung môi và phân bố phần cặn màu nâu tạo ra giữa DCM và dung dịch K_2CO_3 chứa nước 8%. Sau khi tách, chiết lớp chứa nước bằng DCM. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc đến khi khô trong chân không. Tinh chế vật liệu thô bằng phương pháp sắc ký nhanh (30uM amin, $-(CH_2)_3NH_2$, silicagel chức năng hóa, Et_2O 30 đến 100% trong heptan) để tạo ra hỗn hợp (1,76g) của sản phẩm mong muốn (75%) và hợp chất trung gian 1-3 (25%). [M+H]: 376,3; ^{1}HnMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,91 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 7,71 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,27 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,12–7,20 (m, 2H), 5,68 (tt, *J*=11,0, 4,0 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 1,99-2,11 (m, 2H), 1,20–1,30 (m, 8H), 1,10 (s, 6H).

Bước 2: 3-(2-metoxy-4-(1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)oxy)pyridazin

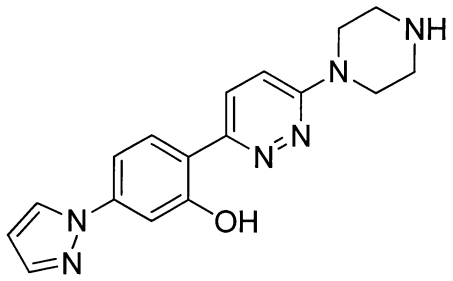
Thêm SiliaCat® DPP-Pd (0,37g, 0,10mmol) vào lọ vi sóng chứa hỗn hợp gồm 3-(4-clo-2-metoxyphenyl)-6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)oxy)pyridazin (0,36g, 0,96mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (0,47g, 2,4mmol), và K_2CO_3 (0,53g, 3,8mmol) trong etanol/nước (10:1, 6,6mL). Bịt kín hỗn hợp phản ứng, sau đó gia nhiệt trong lò phản ứng vi sóng ở 160°C trong 1 h. Sau khi làm lạnh, tinh chế phản ứng bằng cách chiết pha rắn (5g Silia*Bond* Cacbonat®, MeOH làm dung môi rửa giải). Cô đặc phần dịch lọc trong chân không và tinh chế phần cặn tạo ra bằng phương

pháp sắc ký nhanh (silicagel bão hòa với Et_3N, 2 đến 25% MeOH trong DCM) để tạo ra sản phẩm mong muốn (0,08mg, 21%). [M+H]: 408,4; ^{1}HnMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,01 (bs, 1H), 8,33 (bs, 1H), 8,05 (bs, 1H), 7,94 (d, *J*=9,5 Hz, 1H), 7,70 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,38 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J*=8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,14 (d, *J*=9,5 Hz, 1H), 5,57-5,74 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,00–2,14 (m, 2H), 1,17-1,31 (m, 8H), 1,11 (s, 6H).

Bước 3: 5-(1H-pyrazol-4-yl)-2-(6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)oxy)pyridazin-3-yl)phenol. Muối hydroclorua

Sau phương pháp tổng quát 3-1 đối với sự khử bảo vệ phenol sử dụng thiophenol, xử lý *3*-(2-metoxy-4-(1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)oxy)pyridazin (0,58mg, 1,41mmol) bằng thiophenol (0,15mg, 1,36mmol) và K_2CO_3 (0,23mg, 1,64mmol) trong NMP (9mL) trong 15 phút ở 190°C. Sau khi tinh chế (axit trifloaxetic 0,1% làm chất điều chỉnh), bazơ hóa tự do các phần chứa sản phẩm bằng cách thu gom và giải phóng sử dụng Axit Silia*Bond* Propylsulfonic® (5g, MeOH làm dung môi rửa giải và dung dịch amoniac 2N trong MeOH để giải phóng vật liệu). Làm bay hơi dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Hòa tan chất rắn màu be thu được trong CH_3CN/H_2O/MeOH (6/1/6 mL) và thêm Silia*MetS*® DMT (2,7g, 1,4mmol) vào rồi lắc hỗn hợp trong 18 h. Sau đó lọc hỗn hợp qua phễu xelit nhỏ và tinh chế dịch lọc bằng phương pháp thu gom và giải phóng sử dụng Acid® Silia*Bond* Propylsulfonic (5g, MeOH làm dung môi rửa giải và dung dịch amoniac 2N trong MeOH để giải phóng vật liệu). Cô đặc dung môi trong chân không và tạo huyền phù chất rắn hình thành trong CH_3CN/H_2O (4/1mL). Thêm HCl 4N trong 1,4-dioxan (4 đương lượng) vào và cô đặc dung môi trong chân không để tạo ra chất rắn màu vàng (59mg, 9%). LCMS RT = 0,51 phút (LCMS phương pháp Q); [M+H]: 394,2225; ^{1}HnMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,10 (d, *J*=12,0 Hz, 1H), 8,49 (d, *J*=9,5 Hz, 1H), 8,36 (d, *J*=12,0 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,94 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,47 (d, *J*=9,5 Hz, 1H), 7,21–7,28 (m, 2H), 5,63-5,87 (m, 1H), 2,34 (dd, *J*=13,0, 4,0 Hz, 2H), 1,81 (dd, *J*=13,0, 10,5 Hz, 2H), 1,53 (s, 6H), 1,50 (s, 6H).

Ví dụ 18-1: Tổng hợp muối 2-(6-piperazin-1-yl-pyridazin-3-yl)-5-pyrazol-1-yl-phenol HCl



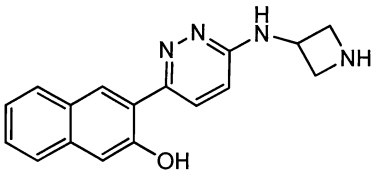
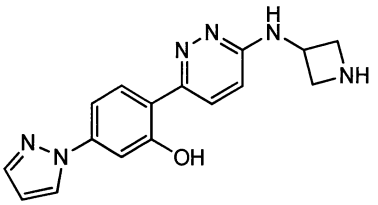
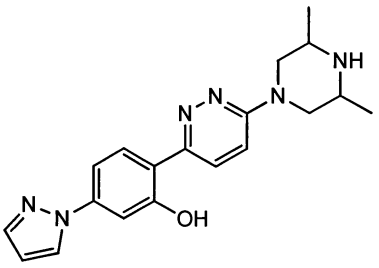
Bước 1 (aryl hóa đầu N-): tert-butyl 4-(6-(2-metoxy-4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl)pyridazin-3-yl)piperazin-1-carboxylat

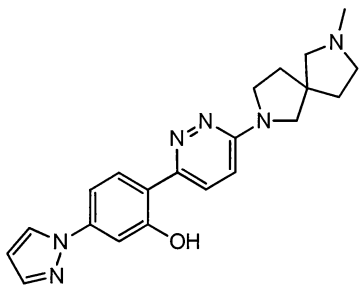
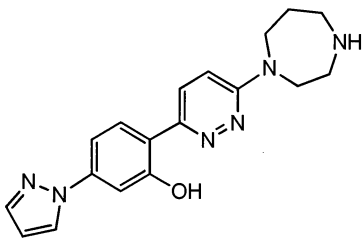
Sau phương pháp tổng quát 6-1 đối với S_NAr, hợp chất trung gian 2-1 (50mg, 0,174mmol), tert-butyl piperazin-1-carboxylat (59mg, 0,314mmol), DIPEA (0,06mL, 0,349mmol), và *n*-butanol (0,1mL) được kết hợp trong lọ phản ứng dung tích 4mL và gia nhiệt ở 120°C qua đêm. Phản ứng được làm nguội đến RT và thêm EtOAc vào. Lọc chất rắn màu trắng tạo ra ra và rửa bằng EtOAc, hòa tan trong DCM và rửa bằng H_2O. Làm khô lớp hữu cơ bằng natri sulfat, lọc, và cô đặc trong chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn.

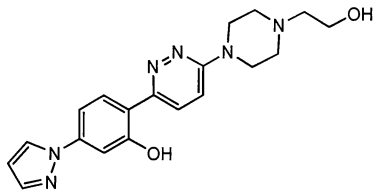
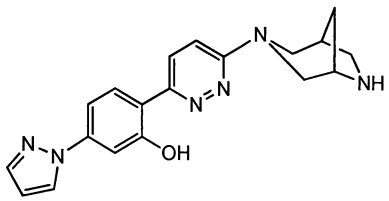
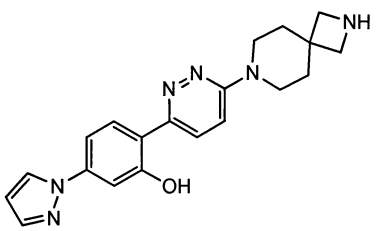
Bước 2: tert-butyl 4-(6-(2-metoxy-4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl)pyridazin-3-yl)piperazin-1-carboxylat (49,2mg, 0,11mmol), K_2CO_3 (15,6mg, 0,11mmol), thiophenol (17,2uL, 0,17mmol), vànMP (0,23mL) được kết hợp trong lọ vi sóng dung tích 2mL và gia nhiệt trong lò vi sóng ở 190°C trong 0,5 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến RT và axit hóa bằng axit xitric chứa nước 5%. Thêm EtOAc vào và phân lập sản phẩm kết tủa tạo ra bằng cách lọc.

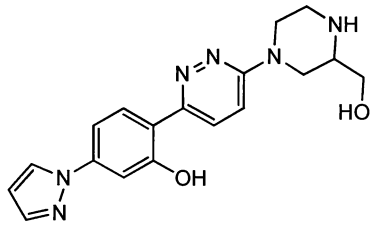
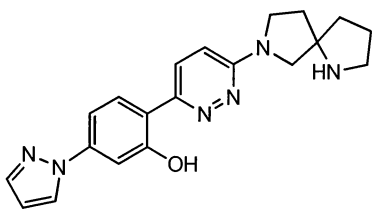
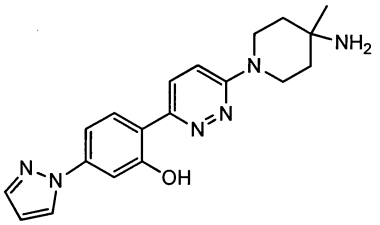
Bước 3: Hòa tan kết tủa ở bước 2 trong HCl 4M trong 1,4-dioxan (2mL) và khuấy ở RT trong 0,5 giờ sau đó cô đặc để tạo ra 2-(6-(piperazin-1-yl)pyridazin-3-yl)-5-(1H-pyrazol-1-yl)phenol (11,0mg, 0,03mmol, hiệu suất 30%). LCMS Rt = 0,46 phút, M+1 = 323,5 (LCMS phương pháp Q). ^{1}HnMR (DMSO-d6) δ 9,32 (br. s, 2H), 8,60 (d, *J*=2,3 Hz, 1H), 8,40 (d, *J*=10,0 Hz, 1H), 8,01 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,71-7,85 (m, 2H), 7,43-7,56 (m, 2H), 6,54-6,63 (m, 1H), 3,86-4,02 (m, 4H), 3,41-3,78 (m, 2H), 2,60-2,83 (m, 2H).

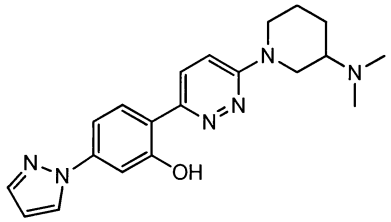
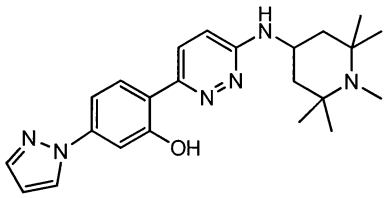
Các hợp chất sau được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự như trong ví dụ 18-1:

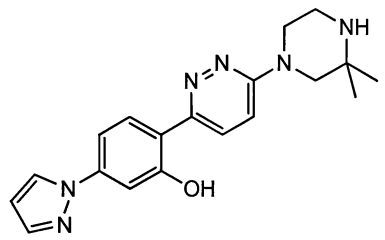
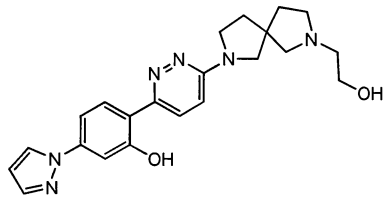
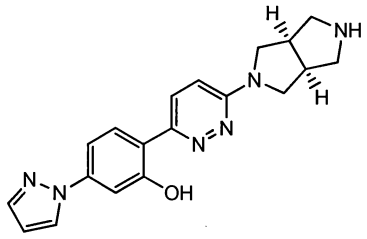
Ví dụ	Hợp chất	Các điều kiện LCMS M+1, Rt	^{1}HnMR 400 MHz
18-2	 3-[6-(azetidin-3-ylamino)-pyridazin-3-yl]-naphtalen-2-ol	293,2 0,37 phút Q	DMSO-d6 δ 8,47 (s, 1H), 8,32 (d, *J*=9,6 Hz, 1H), 7,85-7,90 (m, 2H), 7,71 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,27-7,48 (m, 4H), 7,12 (d, *J*=9,6 Hz, 1H), 4,75 (quintd, *J*=6,9 Hz, 1H), 3,81 (dd, *J*=8,6, 7,6 Hz, 2H), 3,53 (dd, *J*=8,3, 7,1 Hz, 2H)
18-3	 2-[6-(azetidin-3-ylamino)-pyridazin-3-yl]-5-pyrazol-1-yl-phenol	309,1 0,44 phút Q	DMSO-d6 δ 8,59 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 8,18 (d, *J*=9,5 Hz, 1H), 7,95 (d, *J*=9,3 Hz, 1H), 7,69-7,84 (m, 2H), 7,39-7,48 (m, 2H), 7,09 (d, *J*=9,8 Hz, 1H), 6,56 (dd, *J*=2,5, 1,8 Hz, 1H), 4,71 (quint, *J*=6,9 Hz, 1H), 3,67-3,82 (m, 2H), 3,43-3,54 (m, 2H)
18-4	 2-[6-(3,5-dimetyl-piperazin-1-	351,2 0,48 phút Q	DMSO-d6 δ 14,11 (br. s, 1H), 8,60 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 8,26 (d, *J*=10,0 Hz, 1H), 7,95-8,09 (m, 1H), 7,77 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 7,58 (d, *J*=10,0 Hz, 1H), 7,41-7,48 (m, 2H), 6,56 (dd, *J*=2,5, 1,8 Hz, 1H), 4,30 (dd, *J*=12,4,

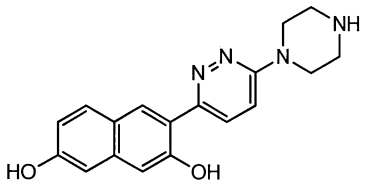
	yl)-pyridazin-3-yl]-5-pyrazol-1-yl-phenol		1,9 Hz, 2H), 2,72-2,86 (m, 2H), 2,42 (dd, *J*=12,4, 10,7 Hz, 2H), 1,05 (d, *J*=6,3 Hz, 6H)
18-5	 2-[6-(7-metyl-2,7-diaza-spiro[4,4]non-2-yl)-pyridazin-3-yl]-5-pyrazol-1-yl-phenol	377,1 0,42 phút Q	DMSO-d6 δ 8,59 (d, *J*=2,3 Hz, 1H), 8,24 (d, *J*=9,8 Hz, 1H), 7,95-8,05 (m, 1H), 7,77 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 7,38-7,48 (m, 2H), 7,18 (d, *J*=9,8 Hz, 1H), 6,56 (dd, *J*=2,5, 1,8 Hz, 1H), 3,37-3,72 (m, 4H), 2,53-2,66 (m, 2H), 2,35-2,49 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,92-2,10 (m, 2H), 1,72-1,86 (m, 2H)
18-6	 2-(6-[1,4]diazepan-1-yl-pyridazin-3-yl)-5-pyrazol-1-yl-phenol	337,2 0,46 phút Q	METANOL-d4 δ 7,91 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 7,80 (d, *J*=9,6 Hz, 1H), 7,57-7,65 (m, 2H), 7,22 (dq, *J*=4,4, 2,4 Hz, 2H), 7,03 (d, *J*=10,1 Hz, 1H), 6,40 (t, *J*=2,0 Hz, 1H), 3,81-3,89 (m, 2H), 3,74 (t, *J*=6,1 Hz, 2H), 3,04-3,13 (m, 2H), 2,87-2,95 (m, 2H), 1,93-2,03 (m, 2H)

18-7	 2-{6-[4-(2-hydroxy-etyl)-piperazin-1-yl]-pyridazin-3-yl}-5-pyrazol-1-yl-phenol	367,1 0,44 phút Q	DMSO-d6 δ 14,05 (s, 1H), 8,60 (d, *J*=2,3 Hz, 1H), 8,29 (d, *J*=10,0 Hz, 1H), 8,03 (d, *J*=9,3 Hz, 1H), 7,73-7,80 (m, 1H), 7,59 (d, *J*=10,0 Hz, 1H), 7,38-7,50 (m, 2H), 6,53-6,60 (m, 1H), 4,49 (t, *J*=5,3 Hz, 1H), 3,60-3,72 (m, 4H), 3,55 (q, *J*=6,0 Hz, 2H), 2,53-2,60 (m, 4H), 2,45 (t, *J*=6,1 Hz, 2H)
18-8	 2-[6-(3,6-diaza-bicyclo[3,2,1]oct-3-yl)-pyridazin-3-yl]-5-pyrazol-1-yl-phenol	349,1 0,46 phút Q	METANOL-d4 δ 8,21 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 8,07 (d, *J*=9,6 Hz, 1H), 7,85 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,71 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 7,28-7,39 (m, 3H), 6,52 (t, *J*=2,3 Hz, 1H), 4,13 (dd, *J*=11,9, 2,8 Hz, 1H), 4,04 (dd, *J*=12,4, 2,8 Hz, 1H), 3,66 (br. s, 1H), 3,22 (d, *J*=11,6 Hz, 1H), 3,05-3,16 (m, 2H), 2,97-3,04 (m, 1H), 1,87-1,96 (m, 2H)
18-9	 2-[6-(2,7-diaza-spiro[3,5]non-7-yl)-pyridazin-3-yl]-5-pyrazol-1-yl-phenol	363,1 0,47 phút Q	METANOL-d4 δ 8,27 (d, *J*=2,3 Hz, 1H), 8,09 (d, *J*=10,0 Hz, 1H), 7,86 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,70-7,75 (m, *J*=1,5 Hz, 1H), 7,46 (d, *J*=9,8 Hz, 1H), 7,30-7,36 (m, 2H), 6,54 (dd, *J*=2,4, 1,9 Hz, 1H), 3,63-3,69 (m, 4H), 3,49 (bs, 4H), 1,87-1,93 (m, 4H)

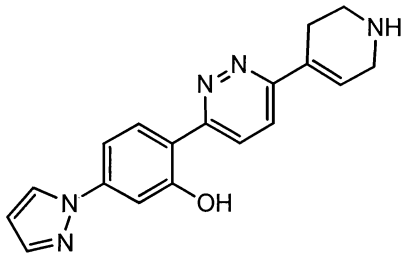
18-10	 2-[6-(3-hydroxy-metyl-piperazin-1-yl)-pyridazin-3-yl]-5-pyrazol-1-yl-phenol	353,1 0,46 phút Q	DMSO-d6 δ □14,07 (s, 1H), 8,60 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 8,28 (d, *J*=10,0 Hz, 1H), 7,96-8,10 (m, 1H), 7,77 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 7,56 (d, *J*=10,0 Hz, 1H), 7,37-7,49 (m, 2H), 6,56 (dd, *J*=2,4, 1,9 Hz, 1H), 4,81 (t, *J*=5,3 Hz, 1H), 4,13-4,45 (m, 2H), 3,38-3,49 (m, 2H), 2,89-3,14 (m, 2H), 2,60-2,84 (m, 3H)
18-11	 2-[6-(1,7-diaza-spiro[4,4]non-7-yl)-pyridazin-3-yl]-5-pyrazol-1-yl-phenol	363,2 0,47 phút Q	METANOL-d4 δ 8,17 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 8,04 (d, *J*=9,6 Hz, 1H), 7,82 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,71 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 7,28-7,36 (m, 2H), 7,10 (d, *J*=10,1 Hz, 1H), 6,47-6,55 (m, 1H), 3,63-3,77 (m, 2H), 3,59 (d, *J*=11,1 Hz, 1H), 3,51 (d, *J*=10,6 Hz, 1H), 2,93-3,10 (m, 2H), 2,13 (t, *J*=7,1 Hz, 2H), 1,81-1,98 (m, 4H)
18-12	 2-[6-(4-amino-4-metyl-piperidin-1-yl)-pyridazin-3-yl]-5-pyrazol-1-yl-phenol	351,1 0,49 phút Q	METANOL-d4 δ 8,02 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 7,90 (d, *J*=10,1 Hz, 1H), 7,69-7,75 (m, 2H), 7,30-7,36 (m, 2H), 7,24 (d, *J*=10,1 Hz, 1H), 6,48-6,51 (m, 1H), 3,66-3,82 (m, 5H), 1,72 (ddd, *J*=12,9, 8,1, 4,3 Hz, 2H), 1,57-1,66 (m, 2H), 1,25 (s, 3H)

18-13	 2-[6-(3-dimetyl-amino-piperidin-1-yl)-pyridazin-3-yl]-5-pyrazol-1-yl-phenol	365,2 0,43 phút Q	CLOROFOM-d δ 13,71 (br. s, 1H), 7,86 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 7,72 (d, *J*=10,1 Hz, 1H), 7,63 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 7,55 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,23-7,31 (m, 2H), 7,09 (d, *J*=10,1 Hz, 1H), 6,33-6,42 (m, 1H), 4,53 (d, *J*=11,6 Hz, 1H), 4,15 (d, *J*=13,1 Hz, 1H), 3,10 (t, *J*=11,4 Hz, 1H), 2,91-3,02 (m, 1H), 2,58 (br. s, 1H), 2,39-2,53 (br. s, 6H), 2,02-2,14 (m, 1H), 1,83-1,93 (m, 1H), 1,50-1,71 (m, 2H)
18-14	 2-[6-(1,2,2,6,6-pentametyl-piperidin-4-ylamino)-pyridazin-3-yl]-5-pyrazol-1-yl-phenol	407,3 0,46 phút Q	CLOROFOM-d δ 13,83 (br. s, 1H), 7,86 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 7,65-7,71 (m, 1H), 7,63 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 7,54 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,23-7,30 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,73 (d, *J*=9,1 Hz, 1H), 6,34-6,40 (m, 1H), 4,54 (br. s, 1H), 4,21 (br,, m, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,96 (dd, *J*=12,4, 3,3 Hz, 2H), 1,49 (br. s, 2H), 1,21 (s, 6H), 1,15 (s, 6H)

18-15	 2-[6-(3,3-dimetyl-piperazin-1-yl)-pyridazin-3-yl]-5-pyrazol-1-yl-phenol	351,1 0,48 phút Q	DMSO-d6 δ 8,59 (d, *J*=2,3 Hz, 1H), 8,24 (d, *J*=10,3 Hz, 1H), 7,98-8,07 (m, 1H), 7,77 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 7,56 (d, *J*=10,0 Hz, 1H), 7,39-7,48 (m, 2H), 6,56 (dd, *J*=2,4, 1,9 Hz, 1H), 3,54-3,66 (m, 2H), 3,35 (s, 2H), 2,80-2,94 (m, 2H), 1,07 (s, 6H)
18-16	 2-(6-(7-(2-hydroxyetyl)-2,7-diazaspiro[4,4]-nonan-2-yl)pyridazin-3-yl)-5-(1H-pyrazol-1-yl)phenol	407,1 0,46 phút Q	METANOL-d4 δ ppm 8,28 (d, *J*=2,51 Hz, 1H), 8,07 (d, *J*=9,54 Hz, 1H), 7,83 (d, *J*=8,28 Hz, 1H), 7,74 (d, *J*=1,76 Hz, 1H), 7,24-7,38 (m, 2H), 7,09 (d, *J*=9,29 Hz, 1H), 6,50-6,59 (m, 1H), 3,79 (t, *J*=5,52 Hz, 2H), 3,49-3,68 (m, 4H), 3,27-3,32 (m, 2H), 3,21 (q, *J*=11,29 Hz, 2H), 3,11 (t, *J*=5,40 Hz, 2H), 2,00-2,25 (m, 4H)
18-17	 2-(6-((3aR,6aS)-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)pyridazin-3-yl)-5-(1H-pyrazol-1-yl)phenol	349,2 0,46 phút Q	DMSO-d6 δ ppm 8,49 (d, *J*=2,53 Hz, 1H), 8,19 (d, *J*=9,60 Hz, 1H), 7,93-7,98 (m, 1H), 7,73 (d, *J*=1,52 Hz, 1H), 7,38-7,44 (m, 2H), 7,18 (d, *J*=10,11 Hz, 1H), 6,50-6,55 (m, 1H), 3,75 (dd, *J*=11,12, 8,08 Hz, 2H), 3,41 (dd, *J*=11,12, 3,54 Hz, 2H), 3,04 (dd, *J*=10,86, 6,82 Hz, 2H), 2,94 (dd, *J*=7,07, 3,54 Hz, 2H), 2,75 (dd,

			J=11,12, 3,03 Hz, 2H), 2,63-2,71 (m, 1H)
18-18	 muối 3-(6-(piperazin-1-yl)pyridazin-3-yl)naphtalen-2,7-diol-TFA	323,4 0,40 phút Q	DMSO-d6 δ 9,83 (br. s, 1H), 8,86 (br. s, 2H), 8,30-8,54 (m, 2H), 7,71 (dd, *J*= 16,1, 9,5 Hz, 2H), 7,06 (s, 1H), 6,81-6,98 (m, 2H), 3,88-3,94 (m, 4H), 3,21-3,33 (m, 4H)

Ví dụ 19-1: Tổng hợp 5-pyrazol-1-yl-2-[6-(1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-4-yl)-pyridazin-3-yl]-phenol



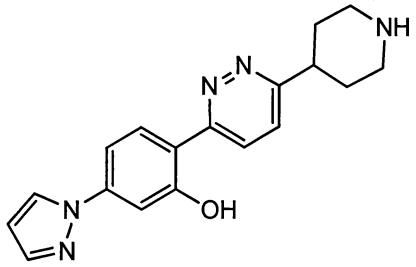
Bước 1: Điều chế tert-butyl 4-(6-(2-metoxy-4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl)pyridazin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (151mg, 0,35mmol, hiệu suất 100%) từ hợp chất trung gian 2-1 và tert-butyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat sử dụng phương pháp tổng quát 1-4 đối với phản ứng liên hợp Suzuki. LCMS Rt = 1,58 phút, M+1 = 434,8 (điều kiện B).

Bước 2: Điều chế 5-(1H-pyrazol-1-yl)-2-(6-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)pyridazin-3-yl)phenol theo phương pháp tổng quát 3-2 đối với sự khử bảo vệ BBr_3.

Hòa tan tert-butyl 4-(6-(2-metoxy-4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl)pyridazin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (50mg, 0,12mmol) trong DCM (0,6mL). Làm lạnh dung dịch đến -78°C và thêm từng giọt BBr_3 1M trong DCM (0,6mL) vào. Loại bỏ huyền phù

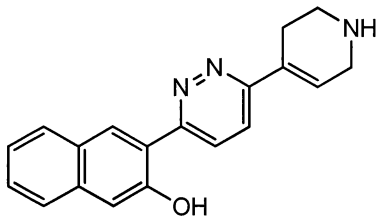
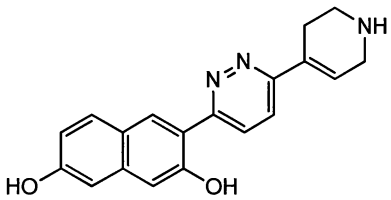
tạo ra từ dung dịch nước đá và khuấy ở RT qua đêm. Tôi phản ứng bằng nước, pha loãng với MeOH sau đó hấp phụ trên cột SCX trong điều kiện MeOH. Rửa cột vài lần (5-7 lần thể tích cột) bằng MeOH sau đó rửa giải bằng NH_3 2N trong MeOH để tạo ra sản phẩm mong muốn, 5-(1H-pyrazol-1-yl)-2-(6-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)pyridazin-3-yl)phenol, (9,7mg, 0,03mmol, hiệu suất 25%). LCMS Rt = 0,49 phút, M+1 = 320,1 (LCMS phương pháp Q). ^{1}HnMR (DMSO-d6) δ 8,64 (d, *J*=2,3 Hz, 1H), 8,52 (d, *J*=9,5 Hz, 1H), 8,19 (dd, *J*=9,0, 3,0 Hz, 2H), 7,80 (d, *J*=1,3 Hz, 1H), 7,43-7,61 (m, 2H), 6,89-7,03 (m, 1H), 6,52-6,66 (m, 1H), 3,56-3,73 (m, 2H), 3,02-3,15 (m, 2H), 2,66-2,74 (m, 2H).

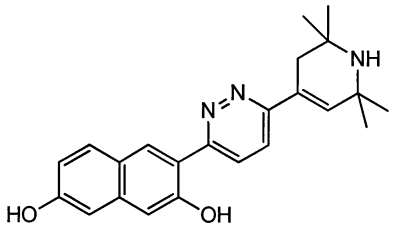
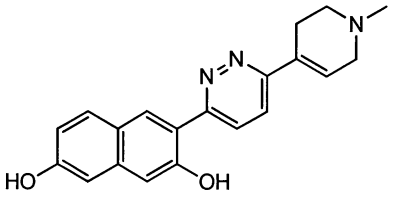
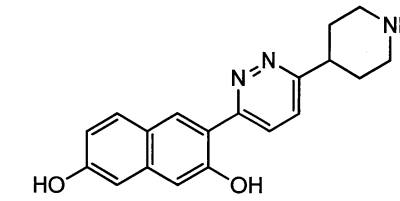
Ví dụ 19-2: Tổng hợp 2-(6-piperidin-4-yl-pyridazin-3-yl)-5-pyrazol-1-yl-phenol



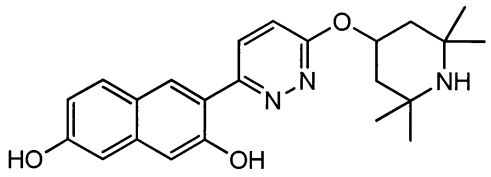
Thêm 5-pyrazol-1-yl-2-[6-(1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-4-yl)-pyridazin-3-yl]-phenol (Ví dụ 19-1) (166mg, 0,52mmol) trong MeOH (2,5mL) vào bình thót cổ đáy tròn chứa Pd/C 10% (27,7mg, 0,026mmol). Sục H_2 qua dung dịch trong 5 phút, sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng trong điều kiện H_2 ở 55 psi ở RT. Sau 18 giờ, lọc hỗn hợp phản ứng qua xelit và rửa bằng MeOH. Loại bỏ dung môi trong chân không và hòa tan dầu tạo ra trong MeOH, sau đó hấp phụ trên cột SCX trong điều kiện MeOH. Rửa cột vài lần (5-7 lần thể tích cột) bằng MeOH sau đó rửa giải bằng NH_3 2N trong MeOH để tạo ra sản phẩm mong muốn, 2-(6-(piperidin-4-yl)pyridazin-3-yl)-5-(1H-pyrazol-1-yl)phenol (19,8mg, 0,06mmol, hiệu suất 11%). LCMS Rt = 0,48 phút, M+1 = 322,6 (LCMS phương pháp Q). ^{1}HnMR (DMSO-d6) δ 8,63 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 8,50 (d, *J*=9,3 Hz, 1H), 8,15 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,76-7,92 (m, 2H), 7,47-7,56 (m, 2H), 6,59 (dd, *J*=2,5, 1,8 Hz, 1H), 3,24 (s, 2H), 3,07-3,19 (m, 1H), 2,84 (td, *J*=12,2, 2,4 Hz, 2H), 2,00 (s, 2H), 1,77-1,92 (m, 2H).

Các hợp chất sau được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự như trong ví dụ 19-1 và 19-2:

Ví dụ	Hợp chất	Các điều kiện LCMS M+1, Rt.	^{1}HnMR 400 MHz
19-3	 3-(6-(1,2,3,6-tetra-hydropyridin-4-yl)pyridazin-3-yl)naphtalen-2-ol	304,1 0,50 phút Q	DMSO-d6 δ 12,49 (br. s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,55 (d, *J*= 9,3 Hz, 1H), 8,18 (d, *J*= 9,3 Hz, 1H), 7,93 (d, *J*= 8,0 Hz, 1H), 7,76 (d, *J*= 8,3 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,26-7,40 (m, 2H), 6,88-7,04 (m, 1H), 3,57-3,66 (m, 2H), 3,02-3,12 (m, 2H), 2,64-2,76 (m, 2H)
19-4	 muối 3-(6-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)pyridazin-3-yl)naphtalen-2,7-diol-TFA	320,1 0,41 phút Q	DMSO-d6 δ 12,47 (br. s, 1H), 9,95 (s, 1H), 8,98 (br. s, 2H), 8,46-8,65 (m, 2H), 8,23 (d, J= 9,5 Hz, 1H), 7,78 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,84-7,01 (m, J= 8,2, 5,7, 2,1 Hz, 3H), 3,87-3,96 (m, 2H), 3,37-3,46 (m, 2H), 2,90-2,99 (m, 2H)

19-5	 3-(6-(2,2,6,6-tetrametyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)pyridazin-3-yl)naphtalen-2,7-diol	376,1 0,49 phút Q	DMSO-d6 δ 9,95 (br. s, 1H), 8,81 (br. s, 2H), 8,51-8,67 (m, 2H), 8,25 (d, *J*= 9,3 Hz, 1H), 7,78 (d, *J*= 8,8 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,83-7,03 (m, 3H), 2,90 (s, 2H), 1,58 (s, 6H), 1,48 (s, 6H)
19-6	 muối 3-(6-(1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)pyridazin-3-yl)naphtalen-2,7-diol-TFA	334,4 0,42 phút Q	DMSO-d6 δ 12,39 (br. s, 1H), 10,41 (br. s, 1H), 9,92 (br. s, 1H), 8,41-8,72 (m, 2H), 8,23 (d, *J*= 9,3 Hz, 1H), 7,78 (d, *J*= 8,8 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,82-7,01 (m, 3H), 4,05-4,22 (m, 1H), 3,91 (d, *J*= 16,9 Hz, 1H), 3,68 (br. s., 1H), 3,23-3,31 (m, 1H), 2,96-3,16 (m, 2H), 2,92 (d, *J*= 4,0 Hz, 3H)
19-7	 3-(6-(piperidin-4-yl)pyridazin-3-yl)naphtalen-2,7-diol-TFA salt	322,4 0,42 phút Q	DMSO-d6 δ 8,81-9,16 (m, 1H), 8,59-8,79 (m, 1H), 8,53 (d, *J*= 9,1 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,86 (d, *J*= 9,1 Hz, 1H), 7,76 (d, *J*= 9,1 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,85-7,03 (m, 2H), 3,43 (d, *J*= 12,6 Hz, 2H), 3,23-3,35 (m, 1H), 3,08 (q, *J*= 12,0 Hz, 2H), 1,93-2,27 (m, 4H)

Ví dụ 20-1: Tổng hợp 3-(6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)oxy)pyridazin-3-yl)naphtalen-2,7-diol

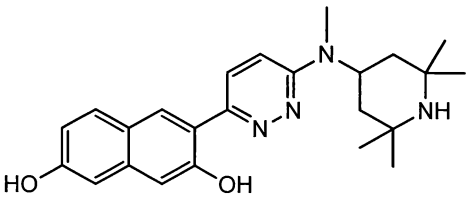


Bước 1: Sau quy trình đại diện phương pháp tổng quát 1-1, phản ứng liên hợp Suzuki, cho Hợp chất trung gian 3-1 và Hợp chất trung gian 1-3 phản ứng với nhau để tạo ra 7-(benzyloxy)-6-(6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)oxy)pyridazin-3-yl)naphtalen-2-ol (163mg, 0,337mmol). LCMS Rt = 1,12 phút, M+1 = 484,3 (điều kiện B).

Bước 2: 3-(6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)oxy)pyridazin-3-yl)naphtalen-2,7-diol

Điều chế (33mg, 0,084mmol, hiệu suất 54,1%) từ 7-(benzyloxy)-6-(6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)oxy)pyridazin-3-yl)naphtalen-2-ol theo phương pháp tổng quát 4-1 đối với quá trình hydro phân. LCMS Rt = 0,50 phút (LCMS phương pháp Q); MS (M+1) = 394,5. ^{1}HnMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12,40 (br. s, 1H), 9,84 (s, 1H), 8,47 (d, *J*=9,54 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H) 7,74 (d, *J*=8,78 Hz, 1H), 7,40 (d, *J*=9,54 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,87-6,95 (m, 2H), 5,62-5,73 (m, 1H), 2,11 (d, *J*=9,29 Hz, 2H), 1,39 (br. s, 2H). 1,25 (br. s, 6H), 1,12 (br. s, 6H).

Ví dụ 20-2: Tổng hợp 3-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)naphtalen-2,7-diol

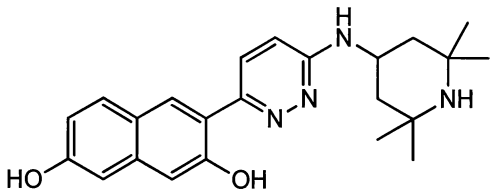


Bước 1: Sau quy trình đại diện phương pháp tổng quát 1-1, phản ứng liên hợp Suzuki, cho hợp chất trung gian 3-1 và hợp chất trung gian 1-1 phản ứng với nhau để tạo

ra 7-(benzyloxy)-6-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)naphtalen-2-ol (1,25g, 2,36mmol, hiệu suất 89%). LCMS R_t = 0,97 phút, M+1 = 497,8 (điều kiện C). ^{1}HnMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 7,91 (s, 1H), 7,76 (d, *J*=9,54 Hz, 2H), 7,66 (d, *J*=8,78 Hz, 2H), 7,34-7,40 (m, 2H), 7,31 (s, 2H), 7,18-7,27 (m, 2H), 6,97-7,05 (m, 2H), 6,91 (dd, *J*=8,78, 2,26 Hz, 1H), 5,18 (m, 3H), 2,92 (s, 3H), 1,60-1,68 (m, 2H), 1,45-1,55 (m, 2H), 1,32 (s, 6H), 1,18 (s, 6H).

Bước 2: Điều chế 3-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)naphtalen-2,7-diol (43mg, 0,097mmol, hiệu suất 48,2%) từ 7-(benzyloxy)-6-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)naphtalen-2-ol theo phương pháp tổng quát 4-1 đối với quá trình hydro phân. LCMS Rt = 0,48 phút, M+1 = 407,2 (LCMS phương pháp Q). ^{1}HnMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 8,27 (d, *J*=10,04 Hz, 1H), 8,20 (br. s, 3H), 7,71 (d, *J*=8,78 Hz, 1H), 7,35 (d, *J*=9,79 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,85-6,94 (m, 2H), 5,27 (br. s, 1H), 3,03 (s, 3H), 1,71-1,91 (m, 4H), 1,54 (s, 6H), 1,39 (s, 6H).

Ví dụ 20-3: Tổng hợp 3-(6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)naphtalen-2,7-diol

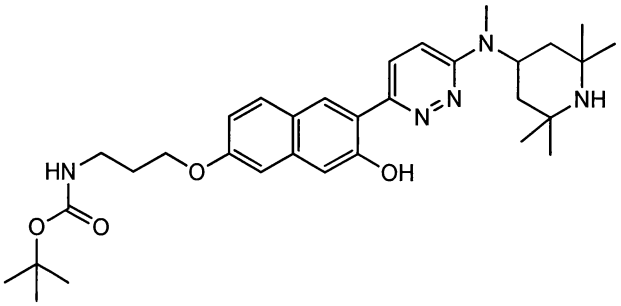


Bước 1: Sau quy trình đại diện phương pháp tổng quát 1-1, phản ứng ghép đôi chéo Suzuki, cho Hợp chất trung gian 3-1 và Hợp chất trung gian 1-2 tác dụng với nhau để tạo ra 7-(benzyloxy)-6-(6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)naphtalen-2-ol (49mg, 0,096mmol, hiệu suất 52%). LCMS Rt = 1,16 phút (điều kiện C); MS (M+1) = 483,8.

Bước 2: Điều chế 3-(6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)naphtalen-2,7-diol (3mg, 0,007mmol, hiệu suất 38%) từ 7-(benzyloxy)-6-(6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)naphtalen-2-ol theo phương pháp tổng quát

4-1 đối với quá trình hydro phân. LCMS Rt = 0,47 phút (LCMS phương pháp Q); MS (M+1) = 393,1. ^{1}HnMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 8,42 (d, *J*=9,29 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,79 (d, *J*=8,53 Hz, 1H), 7,64 (d, *J*=9,54 Hz, 1H), 7,15 (s, 1 H), 6,96-7,02 (m, 2H), 4,51 (t, *J*=11,92 Hz, 1H), 2,96-3,04 (m, 1H), 2,68 (s, 1H), 2,35 (dd, *J*=13,55, 3,01 Hz, 2H), 1,69-1,75 (m, 2H), 1,64 (s, 6H), 1,56 (s, 6H).

Ví dụ 20-4: Tổng hợp tert-butyl este của axit [3-(7-hydroxy-6-{6-[metyl-(2,2,6,6-tetrametyl-piperidin-4-yl)-amino]-pyridazin-3-yl}-naphtalen-2-yloxy)-propyl]-carbamic



Bước 1: tert-butyl (3-((7-(benzyloxy)-6-bromonaphtalen-2-yl)oxy)propyl)carbamat

Sau phương pháp tổng quát 5-1 đối với sự alkyl hóa phenol sử dụng 7-(benzyloxy)-6-bromonaphtalen-2-ol (506,5mg, 1,54mmol) và tert-butyl 3-bromopropylcarbamat (409mg, 1,72mmol) và sau quá trình sắc ký cột (rửa giải bằng EtOAc/heptan 3-80%) đã thu được tert-butyl (3-((7-(benzyloxy)-6-bromonaphtalen-2-yl)oxy)propyl)carbamat dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (706mg, hiệu suất 94%). MS (M-Boc) = 388,3. ^{1}HnMR (400 MHz, CLOROFOM-d) δ ppm 7,99 (s, 1H), 7,59 (d, *J*=9,60 Hz, 1H), 7,54 (d, *J*=8,08 Hz, 2H), 7,42 (t, *J*=7,58 Hz, 2H), 7,32-7,37 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,05-7,00 (m, 2H), 5,26 (s, 2H), 4,68 (br. s, 1H), 4,14 (t, *J*=6,06 Hz, 2H), 3,37 (q, *J*=6,40 Hz, 2H), 2,09-2,01 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

Bước 2: tert-butyl (3-((7-(benzyloxy)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)naphtalen-2-yl)oxy)propyl)carbamat

Sau phương pháp tổng quát 2-1 đối với sự tạo ra boronat este sử dụng tert-butyl (3-((7-(benzyloxy)-6-bromonaphtalen-2-yl)oxy)propyl)carbamat (659mg, 1,36mmol) tạo ra tert-butyl (3-((7-(benzyloxy)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)naphtalen-2-

yl)oxy)propyl)carbamat dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (662mg, hiệu suất 87%). MS (M-^{t}Bu) = 478,0. ^{1}HnMR (400 MHz, CLOROFOM-d) δ ppm 8,16 (s, 1H), 7,65-7,72 (m, 3H), 7,39 (t, *J*=7,33 Hz, 2H), 7,29-7,34 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,04 (d, *J*=2,53 Hz, 1H), 6,98 (dd, *J*=8,84, 2,27 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,70 (br. s, 1H), 4,16 (t, *J*=6,06 Hz, 2H), 3,38 (q, *J*=6,57 Hz, 2H), 2,00-2,10 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,41 (s, 12H).

Bước 3: tert-butyl (3-((7-(benzyloxy)-6-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)naphtalen-2-yl)oxy)propyl)carbamat

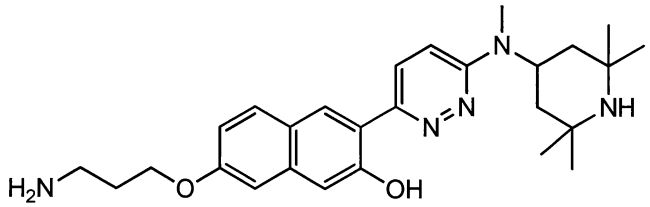
Cho hợp chất trung gian 1-1 (242,5mg, 0,86 mmol) và tert-butyl (3-((7-(benzyloxy)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)naphtalen-2-yl)oxy)propyl)carbamat (662mg, 1,18mmol) phản ứng với nhau theo phương pháp tổng quát 1-1 đối với phản ứng liên hợp Suzuki với các điều chỉnh sau: thay vì tinh chế bằng phương pháp SCX, tinh chế vật liệu thô bằng phương pháp sắc ký nhanh (rửa giải bằng 1-15% NH_3 7N trong MeOH/DCM) để tạo ra dầu màu vàng. Nghiền nhỏ dầu này bằng Et_2O sau đó cô đặc trong chân không đến khi khô tạo ra tert-butyl (3-((7-(benzyloxy)-6-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)naphtalen-2-yl)oxy)propyl)carbamat dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (492mg, hiệu suất 83%). MS (M+1) = 654,8.

Bước 4: tert-butyl (3-((7-hydroxy-6-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)naphtalen-2-yl)oxy)propyl)carbamat

Thêm Pd/C (10% theo trọng lượng, 80mg, 0,075mmol) vào dung dịch EtOAc (5mL)/MeOH (5mL) chứa tert-butyl (3-((7-(benzyloxy)-6-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)naphtalen-2-yl)oxy)propyl)carbamat (492mg, 0,752mmol) ở RT. Hút chân không hỗn hợp phản ứng và nạp H_2 (2X) sau đó khuấy ở RT trong điều kiện H_2 (1 atm) trong 16 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng qua xelit, rửa bằng MeOH, sau khi rửa cô đặc trong chân không đến khi khô tạo ra chất rắn màu nâu vàng. Hòa tan chất rắn trong DCM sau đó hấp phụ trên cột silica liên kết với amin (cột Si-NH_2 10g, nhãn hiệu Varian, Bond Elut NH_2). Sau đó rửa cột bằng MeOH (150mL) rồi cô đặc dung môi trong chân không tạo ra dầu màu vàng. Hòa tan dầu này trong Et_2O sau đó cô đặc trong chân không tạo ra hợp chất nêu trong đề mục này dưới dạng chất rắn màu be

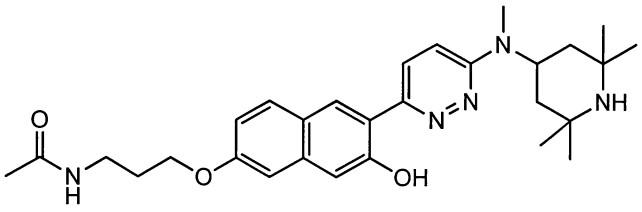
(386mg, hiệu suất 91%). MS (M+1) = 564,3; ^{1}HnMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 13,29 (br. s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,28 (d, *J*=10,10 Hz, 1H), 7,76 (d, *J*=9,09 Hz, 1H), 7,34 (d, *J*=10,11 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,08 (d, *J*=2,53 Hz, 1H), 6,94 (dd, *J*=9,09, 2,53 Hz, 1H), 4,89-5,06 (m, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,09 (t, *J*=6,32 Hz, 2H), 3,09-3,16 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 1,80-1,95 (m, 2H), 1,50-1,61 (m, 2H), 1,44 (t, *J*=12,38 Hz, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,27 (s, 6H), 1,10 (s, 6H).

Ví dụ 20-5: Tổng hợp 7-(3-amino-propoxy)-3-{6-[metyl-(2,2,6,6-tetrametyl-piperidin-4-yl)-amino]-pyridazin-3-yl}-naphtalen-2-ol



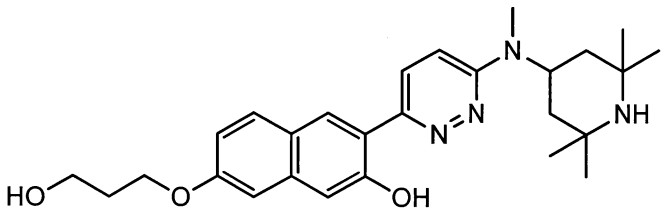
Thêm TFA (1,5ml, 19,47mmol) vào dung dịch chất theo ví dụ 20-4 (289,4mg, 0,513mmol) trong DCM (6ml) ở RT. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở RT trong 30 phút, pha loãng với MeOH sau đó hấp phụ trên cột SCX trong điều kiện MeOH (10g). Rửa cột nhiều lần bằng MeOH sau đó rửa giải bằng NH_3 3N trong MeOH. Sự bay hơi dung môi đã tạo ra hợp chất nêu trong đề mục này dưới dạng chất rắn màu be (178mg, hiệu suất 75%). LCMS Rt = 0,44 phút (LCMS phương pháp Q); MS (M+1) = 464,2. ^{1}HnMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,35 (s, 1H), 8,28 (d, *J*=9,60 Hz, 1H), 7,77 (d, *J*=9,09 Hz, 1H), 7,36 (d, *J*=9,60 Hz, 1H), 7,16-7,18 (m, 1H), 7,11 (d, *J*=2,53 Hz, 1H), 6,96 (dd, *J*=8,84, 2,27 Hz, 1H), 4,91-5,04 (m, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,17 (t, *J*=6,32 Hz, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,88 (d, *J*=7,07 Hz, 2H), 1,90-2,05 (m, 2H), 1,46-1,62 (m, 4H), 1,30 (s, 6H), 1,14 (s, 6H).

Ví dụ 20-6: Tổng hợp N-[3-(7-hydroxy-6-{6-[metyl-(2,2,6,6-tetrametyl-piperidin-4-yl)-amino]-pyridazin-3-yl}-naphtalen-2-yloxy)-propyl]-axetamit



Thêm N-axetoxysuxinimit (98mg, 0,624mmol) vào dung dịch chất theo ví dụ 20-5 (50mg, 0,108mmol) và TEA (0,747ml, 5,39mmol) trong DMSO (2ml) ở RT. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở RT trong 30 phút sau đó cô đặc trong chân không để loại bỏ lượng dư Et_3N. Tinh chế phần cặn tạo ra bằng phương pháp HPLC thu sản phẩm (rửa giải bằng MeCN/H_2O 5-80% chứa chất điều chỉnh TFA 0,1%). Các phần thích hợp chứa sản phẩm được kết hợp sau đó hấp phụ trên cột SCX trong điều kiện MeOH (5g, nhãn hiệu BSA Varian). Rửa cột nhiều lần bằng MeOH sau đó rửa giải bằng NH_3 3N trong MeOH. Sự bay hơi dung môi đã tạo ra dầu màu vàng. Thêm Et_2O vào dầu sau đó cô đặc đến khi khô tạo ra hợp chất nêu trong đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng cam (30mg, hiệu suất 55%). LCMS Rt = 0,52 phút (LCMS phương pháp Q); MS (M+1) = 506,2. ^{1}HnMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 13,27 (br. s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,28 (d, *J*=10,10 Hz, 1H), 7,77 (d, *J*=9,09 Hz, 2H), 7,35 (d, *J*=9,60 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,09 (d, *J*=2,02 Hz, 1H), 6,95 (dd, *J*=9,09, 2,53 Hz, 1H), 4,92-5,04 (m, 1H), 4,11 (t, *J*=6,32 Hz, 2H), 3,20-3,28 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 1,87-1,96 (m, 2H), 1,82 (s, 3H), 1,55-1,63 (m, 2H), 1,44-1,55 (m, 2H), 1,30 (s, 6H), 1,14 (s, 6H).

Ví dụ 20-7: Tổng hợp 7-(3-hydroxypropoxy)-3-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)naphtalen-2-ol



Bước 1: 3-(benzyloxy)-6-(3-(benzyloxy)propoxy)-2-bromonaphtalen

Sau phương pháp tổng quát 5-1 đối với sự alkyl hóa phenol, thêm Cs_2CO_3 (485mg, 1,489mmol) vào dung dịch 7-(benzyloxy)-6-bromonaphtalen-2-ol (490mg, 1,489mmol) trong axeton (14,90mL) ở RT. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 5 phút sau đó thêm ((3-bromopropoxy)metyl)benzen (682mg, 2,98mmol) vào, sau đó thêm NaI (446mg, 2,98mmol). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 60°C và khuấy qua đêm, sau đó lọc, rửa bằng axeton và cô đặc trong chân không. Phân bố phần cặn tạo ra giữa Et_2O (60mL) và nước (20mL). Sau khi tách, rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch natri sulfit chứa nước bão hòa (20mL), Na_2CO_3 2M, và nước muối. Sau đó làm khô lớp hữu cơ bằng $MgSO_4$, lọc, và cô đặc trong chân không. Quá trình sắc ký trên cột silicagel (10-60% EtOAc/heptan) đã tạo ra 3-(benzyloxy)-6-(3-(benzyloxy)propoxy)-2-bromonaphtalen (422mg, 0,884mmol, hiệu suất 60%) dưới dạng chất rắn màu trắng (rửa giải ở EtOAc 30%). LCMS Rt = 1,81 phút (điều kiện C); LCMS (M+1) = 479,9.

Bước 2: Điều chế 2-(3-(benzyloxy)-6-(3-(benzyloxy)propoxy)naphtalen-2-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (355mg, 0,677mmol, hiệu suất 81%) từ bromua bằng cách sử dụng sau phương pháp tổng quát 2-1 đối với quá trình tạo ra boronat este. LCMS Rt = 1,89 phút (điều kiện C); MS (M+1) = 525,3.

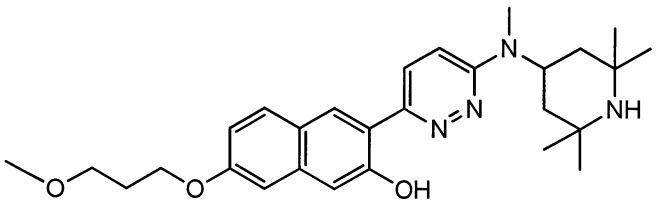
Bước 3:

Điều chế 6-(3-(benzyloxy)-6-(3-(benzyloxy)propoxy)naphtalen-2-yl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin (59mg, 0,091mmol, hiệu suất 27%) nhờ phản ứng Suzuki từ boronic este và hợp chất trung gian 1-1 theo phương pháp tổng quát 1-1. LCMS Rt = 1,50 phút (điều kiện C); MS (M+1) = 645,3.

Bước 4: Điều chế 7-(3-hydroxy-propoxy)-3-{6-[metyl-(2,2,6,6-tetrametyl-piperidin-4-yl)-amino]-pyridazin-3-yl}-naphtalen-2-ol (10mg, 0,021mmol, hiệu suất 23%) từ 6-(3-(benzyloxy)-6-(3-(benzyloxy)propoxy)naphtalen-2-yl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin sau phương pháp tổng quát 4-1 đối với quá trình hydro phân. LCMS Rt = 0,53 phút (LCMS phương pháp Q); MS (M+1) = 465,2. ^{1}HnMR (400 MHz, DICLOMETAN-d2) δ ppm 7,97-8,08 (m, 2H), 7,63-7,72 (m, 1H), 7,19 (d, *J*=9,79 Hz, 1H), 7,04-7,12 (m, 1H), 7,01 (d, *J*=8,28 Hz, 1H), 6,89-6,97 (m, 1H), 4,99 (br. s, 1H), 4,13-4,24 (m, 2H), 3,74-3,85 (m, 2H), 3,30-3,38 (m, 1H) 2,97 (br. s, 3H),

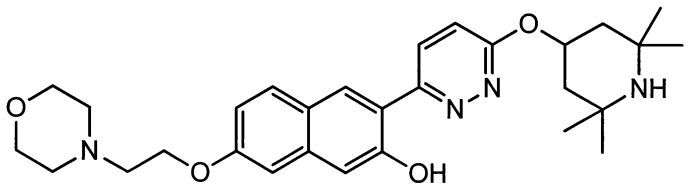
2,12 (br. s, 1H) 2,01-2,10 (m, 2H), 1,65-1,73 (m, 2H), 1,39-1,50 (m, 2H), 1,34 (br. s, 6H), 1,17 (br. s, 6H).

Ví dụ 20-8: Tổng hợp 7-(3-metoxypropoxy)-3-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)naphtalen-2-ol



Điều chế 7-(3-metoxypropoxy)-3-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)naphtalen-2-ol (15mg, 0,031mmol, hiệu suất 27%) theo cách tương tự với ví dụ 21-7. LCMS Rt = 0,53 phút (LCMS phương pháp Q); MS (M+1) = 479,2. ^{1}HnMR (400 MHz, DICLOMETAN-d2) δ ppm 8,01-8,07 (m, 2H), 7,69 (d, *J*=9,09 Hz, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,09 (d, *J*=9,85 Hz, 1H), 7,00 (d, *J*=2,02 Hz, 1H), 6,95 (d, *J*=8,84 Hz, 1H), 5,42 (t, *J*=12,51 Hz, 1H), 4,15 (t, *J*=6,32 Hz, 2H), 3,58 (t, *J*=6,19 Hz, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 1,94-2,14 (m, 4H), 1,77 (dd, *J*=13,39, 3,28 Hz, 2H), 1,58 (s, 6H), 1,51 (s, 6H).

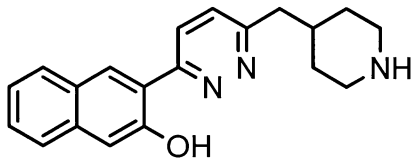
Ví dụ 20-9: Tổng hợp 7-(2-morpholinoetoxy)-3-(6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)oxy)pyridazin-3-yl)naphtalen-2-ol



Điều chế 7-(2-morpholinoetoxy)-3-(6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)oxy)pyridazin-3-yl)naphtalen-2-ol theo cách tương tự với ví dụ 21-7. LCMS Rt = 0,43 phút (LCMS phương pháp Q); MS (M+1) = 507,3. ^{1}HnMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 8,49 (d, *J*=9,79 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H) 7,79 (d, *J*=9,03 Hz, 1H), 7,36 (d, *J*=9,54 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,12 (d, *J*=2,26 Hz, 1H), 7,01 (dd, *J*=9,03, 2,51 Hz, 1H), 5,80-5,91 (m,

1H), 4,29 (t, *J*=5,40 Hz, 2H), 3,73-3,79 (m, 4H), 2,91 (t, *J*=5,40 Hz, 2H), 2,63-2,72 (m, 4H), 2,51 (dd, *J*=13,80, 4,02 Hz, 2H), 1,85 (dd, *J*=13,43, 10,92 Hz, 2H), 1,64 (s, 6H), 1,56 (s, 6H).

Ví dụ 21-1: Tổng hợp 3-(6-(piperidin-4-ylmetyl)pyridazin-3-yl)naphtalen-2-ol



Bước 1: tert-butyl 4-((6-clopyridazin-3-yl)metyl)piperidin-1-carboxylat

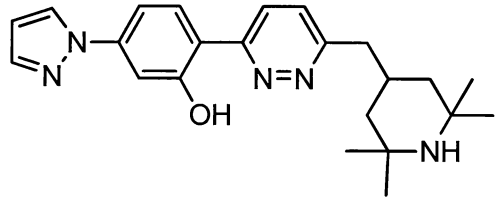
Thêm 9-borabixyclo[3,3,1]nonan 0,5M trong THF (5,4mL, 2,72mmol) vào bình thót cổ chứa tert-butyl 4-metylenpiperidin-1-carboxylat (487mg, 2,47mmol). Phản ứng được hồi lưu ở 65°C trong 1 giờ sau đó được thêm vào huyền phù chứa đã khử khí gồm 3,6-diclopyridazin (368mg, 2,47mmol), K_2CO_3 (1,0g, 7,41mmol), và $PdCl_2(dppf)CH_2Cl_2$ (101mg, 0,12mmol) trong 1,4-dioxan (5,2mL) và nước (0,88mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng tạo ra ở 60°C trong 3 giờ sau đó làm lạnh đến RT và pha loãng với EtOAc. Lọc huyền phù qua xelit và cô đặc trong chân không. Quá trình sắc ký cột silicagel, rửa giải bằng EtOAc/heptan 0-100% đã tạo ra sản phẩm, tert-butyl 4-((6-clopyridazin-3-yl)metyl)piperidin-1-carboxylat (376mg, 1,21mmol, hiệu suất 49%). ^{1}HnMR (DMSO-d6) δ: 7,85 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,70 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 3,74-4,05 (m, 2H), 2,85 (d, *J*=7,3 Hz, 2H), 2,54-2,79 (m, 2H), 1,82-2,01 (m, 1H), 1,48-1,62 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 0,97-1,18 (m, 2H).

Bước 2: Điều chế tert-butyl 4-((6-(3-metoxynaphtalen-2-yl)pyridazin-3-yl)metyl)piperidin-1-carboxylat (63mg, 0,145mmol, hiệu suất 45%) từ tert-butyl 4-((6-clopyridazin-3-yl)metyl)piperidin-1-carboxylat và axit (3-metoxynaphtalen-2-yl)boronic sử dụng phương pháp tổng quát 1-4.

Bước 3: Điều chế 3-(6-(piperidin-4-ylmetyl)pyridazin-3-yl)naphtalen-2-ol (31mg, 0,097mmol, hiệu suất 67%) từ tert-butyl 4-((6-(3-metoxynaphtalen-2-yl)pyridazin-3-yl)metyl)piperidin-1-carboxylat sử dụng phương pháp tổng quát 3-2. LCMS Rt = 0,53

phút, M+1 = 320,2 (LCMS phương pháp Q); ^{1}HnMR (DMSO-d6) δ 8,62 (s, 1H), 8,51 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 7,93 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,82 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 7,76 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,48 (ddd, *J*=8,2, 6,9, 1,3 Hz, 1H), 7,29-7,40 (m, 2H), 2,85-2,99 (m, 4H), 2,41-2,48 (m, 2H), 1,84-1,99 (m, 1H), 1,48-1,65 (m, 2H), 1,10-1,27 (m, 2H).

Ví dụ 21-2: Tổng hợp 5-(1H-pyrazol-1-yl)-2-(6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)metyl)pyridazin-3-yl)phenol



Bước 1: 2,2,6,6-tetrametyl-4-metylenpiperidin trifloraxetat

Thêm kali tert-butoxit (2,2g, 19,3mmol) vào bình thót cổ dung tích 100mL chứa metyltriphenylphosphoni bromua (5,2g, 14,5mmol) trong ete (8mL) đã được làm lạnh đến 0°C. Khuấy huyền phù tạo ra trong 0,5 giờ ở 0°C sau đó thêm từng giọt 2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-on (1,0g, 6,44mmol) trong ete (5mL) vào. Khuấy hỗn hợp tạo ra ở RT qua đêm đồng thời thêm kali tert-butoxit (0,72g, 6,44mmol) và metyltriphenylphosphoni bromua (1,7g, 4,83mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở RT trong 4 giờ sau đó làm lạnh đến 0°C và tôi bằng nước, axit hóa bằng ung dịch HCl chứa nước 1M và rửa bằng ete (3X). Điều chỉnh độ pH của hỗn hợp chứa nước này đến 10 bằng NaOH 2M và chiết bằng ete (3X). Phần dịch chiết hữu cơ được axit hóa bằng axit trifloaxetic, làm khô bằng natri sulfat và cô đặc trong chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng muối 2,2,6,6-tetrametyl-4-metylenpiperidin trifloaxetat chứa dầu màu nâu (1,7g, 4,46mmol, hiệu suất 70%). ^{1}HnMR (DMSO-d6) δ 8,53 (br. s, 2H), 5,00 (s, 2H), 2,20-2,30 (m, 4H), 1,33 (s, 12H).

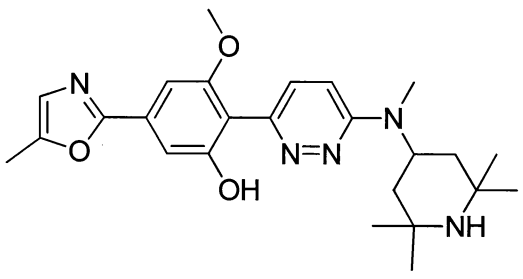
Bước 2: 3-(2-metoxy-4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl)-6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)metyl)pyridazin

Thêm 9-borabixyclo[3,3,1]nonan 0,5M trong THF (3,7mL, 1,87mmol) vào bình thót cổ chứa 2,2,6,6-tetrametyl-4-metylenpiperidin trifloaxetat (250mg, 0,936mmol).

Phản ứng được hồi lưu ở 65°C trong 1 giờ, sau đó thêm 9-borabixyclo[3,3,1]nonan trong THF (0,75mL, 0,375mmol) 0,5M vào và tiếp tục hồi lưu trong 1 giờ. Thêm hỗn hợp tạo ra vào huyền phù chứa đã khử khí gồm hợp chất trung gian 2-1 (268mg, 0,936mmol), K_2CO_3 (388mg, 2,81mmol), và $PdCl_2$(dppf), CH_2Cl_2 (38mg, 0,05mmol) trong 1,4-dioxan (2,7mL) và nước (0,45mL) và gia nhiệt ở 90°C qua đêm, sau đó làm lạnh đến RT và pha loãng với EtOAc. Lọc huyền phù qua xelit và cô đặc trong chân không. Sản phẩm được hấp phụ trên cột SCX (5g) trong điều kiện metanol. Rửa cột nhiều lần bằng metanol sau đó rửa giải bằng amoniac 2N trong metanol. Thu lại sản phẩm và cô đặc trong chân không để tạo ra sản phẩm thô 3-(2-metoxy-4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl)-6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)metyl)pyridazin. LCMS Rt = 0,92 phút, M+1 = 406,3.

Bước 3: Điều chế 5-(1H-pyrazol-1-yl)-2-(6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)metyl)pyridazin-3-yl)phenol (56,1mg, 0,143mmol, hiệu suất 18%) từ 3-(2-metoxy-4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl)-6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)metyl)pyridazin sử dụng phương pháp tổng quát 3-1. LCMS Rt = 0,52 phút, M+1 = 392,3 (LCMS phương pháp Q); ^{1}HnMR (DMSO-d6) δ 8,64 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 8,49 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 8,17 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,87 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 7,80 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 7,45-7,59 (m, 2H), 6,59 (dd, *J*=2,5, 1,8 Hz, 1H), 2,84 (d, *J*=7,0 Hz, 2H), 2,21-2,42 (m, 1H), 1,46 (d, *J*=11,8 Hz, 2H), 0,67-1,30 (m, 14H).

Ví dụ 22-1: Tổng hợp 3-metoxy-2-(6-(metyl(2,2,6-trimetylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(5-metyloxazol-2-yl)phenol



Bước 1: Metyl 3-(benzyloxy)-4-bromo-5-hydroxybenzoat

Thêm benzyl bromua (3,17mL, 26,6mmol) vào hỗn hợp chứa metyl 4-bromo-3,5-dihydroxybenzoat (18,8g, 76mmol) và kali cacbonat (5,26g, 38,1 mmol) trong DMF

(190mL). Khuấy hỗn hợp qua đêm, pha loãng với 200mL nước và axit hóa đến độ pH bằng 1 bằng cách thêm từ từ axit clohydric đậm đặc. Chiết dung dịch bằng etyl axetat/ete 1:1 (6X) và phần dịch chiết kết hợp được rửa bằng nước (8X), natri bicacbonat bão hòa, nước muối, được làm khô bằng magie sulfat và cô đặc thành chất rắn màu cam. Tạo huyền phù các chất rắn trong DCM (200mL) và khuấy qua đêm. Loại bỏ các chất rắn (chủ yếu là 4-bromo-3,5-dihydroxybenzoat không phản ứng) bằng cách lọc và cô đặc phần dịch lọc thành dầu màu cam mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (80g silicagel, 2:1 DCM trong dung dịch rửa giải heptan, sau đó là dung dịch rửa giải DCM) để tạo ra metyl 3-(benzyloxy)-4-bromo-5-hydroxybenzoat (4,66g). MS (M+1) = 337,0. ^{1}HnMR (400 MHz, CLOROFOM-d) δ ppm 7,32-7,57 (m, 6H), 7,26 (d, *J*=1,52 Hz, 1H), 5,77 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,93 (s, 3H) cũng như di-benzylated metyl 3,5-bis(benzyloxy)-4-bromobenzoat (1,8g).

Bước 2: metyl 3-(benzyloxy)-4-bromo-5-metoxybenzoat

Thêm metyl iodua (0,753mL, 12,04mmol) vào hỗn hợp chứa metyl 3-(benzyloxy)-4-bromo-5-hydroxybenzoat (3,69g, 10,94mmol) và kali cacbonat (3,03g, 21,98mmol) trong DMF (27mL). Khuấy hỗn hợp qua đêm sau khi pha loãng nó với nước và chiết bằng etyl axetat (4X). Phần dịch chiết kết hợp được rửa bằng nước (8X), nước muối, làm khô bằng magie sulfat và cô đặc để tạo ra metyl 3-(benzyloxy)-4-bromo-5-metoxybenzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (3,72g). MS (M+1) = 351,1; ^{1}HnMR (400 MHz, CLOROFOM-d) δ ppm 7,31-7,59 (m, 7H), 5,24 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,95 (s, 3H).

Bước 3: axit 3-(benzyloxy)-4-bromo-5-metoxybenzoic

Thêm natri hydroxit chứa nước (1M, 53,0mL, 53,0mmol) vào dung dịch chứa metyl 3-(benzyloxy)-4-bromo-5-metoxybenzoat (3,72g, 10,59mmol) trong 1:1 MeOH/THF (50mL). Sau 10 phút loại bỏ các chất dễ bay hơi trong điều kiện áp suất giảm và axit hóa dung dịch đến độ pH bằng 1 bằng cách thêm axit clohydric đậm đặc, từ đó tạo ra kết tủa màu trắng đặc. Chiết hỗn hợp bằng etyl axetat (2X), và DCM (3X). Phần dịch chiết kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô bằng magie sulfat và cô đặc để tạo ra axit 3-(benzyloxy)-4-bromo-5-metoxybenzoic dưới dạng chất rắn màu trắng (3,41g). MS

(M-1) = 335,0. ^{1}HnMR (400 MHz, CLOROFOM-d) δ ppm 7,21-7,49 (m, 7H), 5,16 (s, 2H), 3,91 (s, 3H).

Bước 4: 3-(benzyloxy)-4-bromo-5-metoxy-N-(prop-2-yn-1-yl)benzamit

Thêm từ từ oxalyl clorua (0,57mL, 6,52mmol) vào huyền phù chứa gồm axit 3-(benzyloxy)-4-bromo-5-metoxybenzoic (2,0g, 5,93mmol) và 4 giọt DMF trong DCM (40mL). Sau 3 giờ loại bỏ dung môi và hòa tan lại phần cặn vào DCM (10mL). Thêm từ từ hỗn hợp gồm propargylamin (0,46mL, 7,12mmol) và trietylamin (2,5mL, 17,8mmol) trong DCM (2mL) vào dung dịch này. Sau 30 phút pha loãng dung dịch với ete, rửa bằng nước (2X), axit clohydric 1M (2X), nước, natri bicacbonat bão hòa, nước muối, làm khô bằng magie sulfat và cô đặc thành chất rắn màu vàng. Nghiền nhỏ chất rắn bằng dietyl ete và làm khô trong chân không để tạo ra 3-(benzyloxy)-4-bromo-5-metoxy-N-(prop-2-yn-1-yl)benzamit (1,88g) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS = 374,0 (M+1).

Bước 5. 2-(3-(benzyloxy)-4-bromo-5-metoxyphenyl)-5-metyloxazol

Thêm natri hydrua (60% theo trọng lượng, 0,146g, 3,65mmol) vào dung dịch chứa 3-(benzyloxy)-4-bromo-5-metoxy-N-(prop-2-yn-1-yl)benzamit (0,455g, 1,22mmol) trong dioxan (12mL) và gia nhiệt hỗn hợp ở điều kiện hồi lưu trong sáu giờ. Làm nguội hỗn hợp đến RT, tôi bằng cách thêm từ từ nước và pha loãng với etyl axetat. Rửa hỗn hợp bằng nước, natri bicacbonat bão hòa, nước muối, làm khô bằng magie sulfat và cô đặc. Quá trình sắc ký cột nhanh (12g silic oxit, 2% etyl axetat trong DCM) đã tạo ra 2-(3-(benzyloxy)-4-bromo-5-metoxyphenyl)-5-metyloxazol (198mg) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS = 374 (M+1). ^{1}HnMR (400 MHz, CLOROFOM-d) δ ppm 7,55 (d, *J*=7,58 Hz, 2H), 7,43 (t, *J*=7,33 Hz, 2H), 7,32-7,39 (m, 2H), 7,27 (d, *J*=2,02 Hz, 1H), 6,89 (d, *J*=1,01 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 2,44 (d, *J*=1,52 Hz, 3H).

Bước 6: axit (2-(benzyloxy)-6-metoxy-4-(5-metyloxazol-2-yl)phenyl)boronic

Thêm *n*-butyl liti (2,5M trong hexan, 232uL, 0,579mmol) vào dung dịch 2-(3-(benzyloxy)-4-bromo-5-metoxyphenyl)-5-metyloxazol (197mg, 0,526mmol) đã khuấy trong THF (1,3mL) đã được làm lạnh đến -78°C. Khuấy dung dịch trong 15 phút sau đó thêm trimetyl borat (235uL, 2,11mmol) vào và từ từ làm ấm dung dịch lên đến RT qua

đêm. Tôi phản ứng bằng cách thêm HCl 0,1M và pha loãng với etyl axetat, rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng magie sulfat rồi cô đặc. Phương pháp sắc ký cột nhanh (12g silic oxit, 0-100% etyl axetat trong DCM hơn 30 lần thể tích cột) đã tạo ra axit (2-(benzyloxy)-6-metoxy-4-(5-metyloxazol-2-yl)phenyl)boronic (63mg) dưới dạng bọt màu trắng. MS = 340,1 (M+1). ^{1}HnMR (400 MHz, CLOROFOM-d) δ ppm 7,28-7,46 (m, 5H), 7,25 (d, *J*=1,01 Hz, 1H), 7,08 (br. s, 1H), 6,85 (d, *J*=1,01 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,38 (d, *J*=1,52 Hz, 3H).

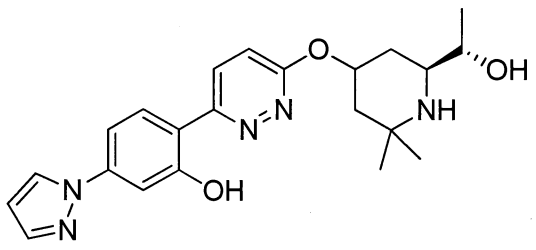
Bước 7: 6-(2-(benzyloxy)-6-metoxy-4-(5-metyloxazol-2-yl)phenyl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin

Khử khí hỗn hợp gồm axit (2-(benzyloxy)-6-metoxy-4-(5-metyloxazol-2-yl)phenyl)boronic (63mg, 0,186mmol), 6-clo-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin, hợp chất trung gian 1-1 (35mg, 0,124mmol), natri cacbonat (39,4mg, 0,371mmol) trong DME/nước 3:1 (825uL) bằng dòng nitơ khô trong năm phút. Thêm tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (21mg, 0,019mmol) vào và gia nhiệt hỗn hợp nhờ chiếu xạ vi sóng ở 150°C trong mười lăm phút. Lọc phản ứng thô, axit hóa dịch lọc bằng HCl 2M trong MeOH, và sau đó cô đặc đến khi khô. Tái hòa tan phần cặn trong metanol và hấp phụ trên cột SCX trong điều kiện MeOH. Rửa cột vài lần (3-4 lần thể tích cột) bằng MeOH sau đó rửa giải bằng amoniac 3,5N trong MeOH. Sự bay hơi dung dịch rửa giải đã tạo ra sản phẩm dưới dạng bọt màu nâu sáng. Phương pháp sắc ký cột nhanh (4g silicagel, 0-40% amoniac 7N trong MeOH gradien trong DCM qua hơn 30 lần thể tích cột) đã tạo ra 6-(2-(benzyloxy)-6-metoxy-4-(5-metyloxazol-2-yl)phenyl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin dưới dạng chất rắn màu trắng. MS = 542,4 (M+1). ^{1}HnMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 7,45 (d, *J*=1,01 Hz, 1H), 7,37 - 7,42 (m, 2H), 7,21-7,33 (m, 5H), 7,14 (d, *J*=9,60 Hz, 1H), 6,98 (d, *J*=1,01 Hz, 1H), 5,28 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 2,47 (d, *J*=1,01 Hz, 3H), 1,71 5 (dd, *J*=12,1, 3,7 Hz, 2H), 1,62 (t, *J*=12,1Hz, 2H), 1,41 (s, 6H), 1,27 (s, 6H).

Bước 8. 3-metoxy-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(5-metyloxazol-2-yl)phenol

Thêm paladi trên cacbon (hàm lượng Pd 10%, 7mg, 6,6umol) vào dung dịch 6-(2-(benzyloxy)-6-metoxy-4-(5-metyloxazol-2-yl)phenyl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin (36mg, 0,066mmol) trong etyl axetat/MeOH 1:1 (1,3mL) trong môi trường khí nitơ. Thay thế môi trường khí này bằng hydro (bong bóng) và khuấy nhanh hỗn hợp ở RT qua đêm. Pha loãng dung dịch với DCM và lọc qua xelit. Cô đặc phần dịch lọc thành phần cặn màu vàng và axit hóa bằng HCl trong MeOH (được điều chế bằng cách thêm từ từ axetyl clorua (14uL, 0,199mmol) vào 1mL MeOH). Cô đặc dung dịch trong điều kiện chân không, tái hòa tan phần cặn vào MeOH, và tải lên trên cột SCX đã chứa sẵn MeOH. Rửa cột bằng MeOH (20mL) và rửa giải bằng amoniac 3,5N trong MeOH (20mL). Sự bay hơi dung dịch rửa giải đã tạo ra sản phẩm dưới dạng cặn màu vàng sáng. Quá trình nghiền bằng sóng âm với dietyl ete đã tạo ra chất rắn màu vàng sáng. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra 3-metoxy-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(5-metyloxazol-2-yl)phenol (22mg). LCMS Rt = 0,54 phút (LCMS phương pháp Q); MS = 352,3 (M+1). ^{1}HnMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 8,22 (d, *J*=10,11 Hz, 1H), 7,18-7,29 (m, 3H), 6,96 (d, *J*=1,01 Hz, 1H), 5,07-5,20 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,46 (d, *J*=1,52 Hz, 3H), 1,73 (dd, *J*=12,5, 3,4 Hz, 2H), 1,62 (t, *J*=12,5 Hz, 2H), 1,42 (s, 6H), 1,26 (s, 6H).

Ví dụ 23-1: Tổng hợp 2-(6-((6S)-6-((S)-1-hydroxyetyl)-2,2-dimetylpiperidin-4-yloxy)pyridazin-3-yl)-5-(1H-pyrazol-1-yl)phenol



Bước 1. 3-((6S)-6-((S)-1-(tert-butyldimetylsilyloxy)etyl)-2,2-dimetylpiperidin-4-yloxy)-6-(2-metoxy-4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl)pyridazin

Thêm kali tert-butoxit (1M trong THF, 0,45mL, 0,45mmol) ở 0°C vào dung dịch gồm 3-clo-6-(2-metoxy-4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl)pyridazin hợp chất trung gian 2-1

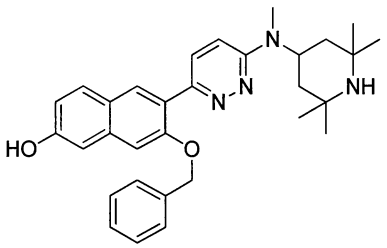
(32mg, 0,11mmol) và (6S)-6-((S)-1-(tert-butyldimetylsilyloxy)etyl)-2,2-dimetylpiperidin-4-ol (hợp chất trung gian 4-1, 32mg, 0,11mmol) trong DMF (1mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ ở RT. Sau đó tôi hỗn hợp bằng dung dịch amoni clorua bão hòa (10mL) và chiết bằng MeOH 10% trong diclometan (20mL). Làm khô phần dịch chiết bằng Na_2SO_4 và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký cột (EtOAc/Heptan) để tạo ra 56mg (94%) hợp chất 3-((6S)-6-((S)-1-(tert-butyldimetylsilyloxy)etyl)-2,2-dimetylpiperidin-4-yloxy)-6-(2-metoxy-4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl)pyridazin: LCMS (m/z, MH^+): 538,5; ^{1}HnMR (400 MHz ,CLOROFOM-d) δ 8,05 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H), 8,01 (d, *J*=2,5 Hz, 1 H), 7,97 (d, *J*=9,1 Hz, 1 H), 7,76 (d, *J*=1,5 Hz, 1 H), 7,55 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 7,30 (dd, *J*=8,6, 2,0 Hz, 1 H), 6,94 (d, *J*=9,1 Hz, 1 H), 6,54-6,47 (m, 1 H), 5,79-5,87 (m, 1 H), 3,96 (s, 3 H), 3,83-3,93 (m, 1 H), 3,07-3,17 (m, 1 H), 2,13-2,22 (m, 1 H), 2,05-2,12 (m, 1 H), 1,43-1,57 (m, 2 H), 1,27 (s, 3 H), 1,16 (d, *J*=6,6 Hz, 3 H), 1,14 (s, 3 H), 0,90 (s, 9 H), 0,10 (s, 3 H), 0,08 (s, 3 H).

Bước 2. 2-(6-((6S)-6-((S)-1-hydroxyetyl)-2,2-dimetylpiperidin-4-yloxy)pyridazin-3-yl)-5-(1H-pyrazol-1-yl)phenol

Thêm từng giọt BBr_3 (1M trong heptan, 0,13mL, 0,13mmol) ở 0°C vào dung dịch 3-((6S)-6-((S)-1-(tert-butyldimetylsilyloxy)etyl)-2,2-dimetylpiperidin-4-yloxy)-6-(2-metoxy-4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl)pyridazin (56mg, 0,1mmol) trong CH_2Cl_2 (2mL). Khuấy hỗn hợp qua đêm. Tôi hỗn hợp phản ứng bằng nước và sau đó bazơ hóa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Chiết lớp hữu cơ bằng MeOH 10% trong diclometan (10mL x 3). Phần dịch chiết kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 và cô đặc trong chân không. Quá trình tinh chế bằng phương pháp HPLC đã tạo ra 12mg (28%) hợp chất 2-(6-((6S)-6-((S)-1-hydroxyetyl)-2,2-dimetylpiperidin-4-yloxy)pyridazin-3-yl)-5-(1H-pyrazol-1-yl)phenol: LCMS Rt = 0,52 phút (LCMS phương pháp Q); MS = 410,3 (M+1); ^{1}HnMR (400 MHz ,METANOL-d4) δ 8,23 (d, *J*=9,6 Hz, 1H), 8,19 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,86 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,65 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,32-7,25 (m, 2H), 7,22 (d, *J*=9,6 Hz, 1H), 6,47-6,43 (m, 1H), 5,59-5,66 (m, 1H), 3,68-3,77 (m, 1H), 3,02-3,11 (m, 1H), 2,03-2,15 (m, 2H), 1,49-1,59 (m, 2H), 1,24 (s, 3H), 1,11 (d, *J*=6,4 Hz, 3H), 1,10 (s, 3H).

Quy trình điều chế 9

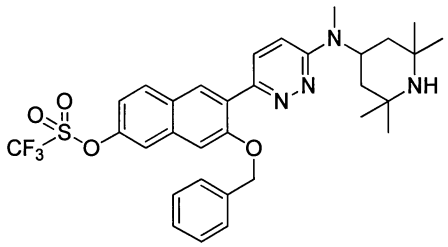
Hợp chất trung gian 5-1: Tổng hợp 7-(benzyloxy)-6-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)naphtalen-2-ol



Điều chế 7-(benzyloxy)-6-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)naphtalen-2-ol (1,25g, 2,366mmol, hiệu suất 89%) từ 7-(benzyloxy)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)naphtalen-2-ol (1,45g, 3,85mmol) và hợp chất trung gian 1-1 (0,75g, 2,65mmol) sử dụng phương pháp tổng quát 1-1 đối với phản ứng liên hợp Suzuki. M+1 = 497,8. ^{1}HnMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 7,91 (s, 1H), 7,76 (d, *J*=9,54 Hz, 2H), 7,66 (d, *J*=8,78 Hz, 2H), 7,34-7,40 (m, 2H), 7,31 (s, 2H), 7,18-7,27 (m, 2H), 6,97-7,05 (m, 2H), 6,91 (dd, *J*=8,78, 2,26 Hz, 1H), 5,18 (m, 3H), 2,92 (s, 3H), 1,60-1,68 (m, 2H), 1,45-1,55 (m, 2H), 1,32 (s, 6H), 1,18 (s, 6H).

Quy trình điều chế 10

Hợp chất trung gian 5-2: Tổng hợp 7-(benzyloxy)-6-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametyl-piperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)naphtalen-2-yl triflometansulfonat

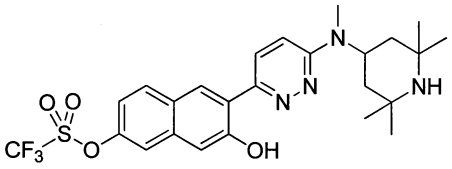


Thêm Et_3N (2,10mL, 15,10mmol), và N-phenyltriflometansulfonimit (2,158g, 6,04mmol) vào hỗn hợp phản ứng 7-(benzyloxy)-6-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)naphtalen-2-ol (Hợp chất trung gian 5-1, 3g, 6,04mmol) trong DCM (30mL) trong hai phần. Khuấy hỗn hợp ở RT trong 3 giờ và sau đó cô đặc trong chân không. Tải phần cặn lên trên hai cột SCX 10g, rửa bằng MeOH, và rửa giải bằng

NH_3 2M trong MeOH. Cô đặc phần chứa sản phẩm để tạo ra hợp chất trung gian 5-2 dưới dạng chất rắn màu nhạt (3,47g, hiệu suất 91%). MS (M+1) = 629,5.

Quy trình điều chế 11

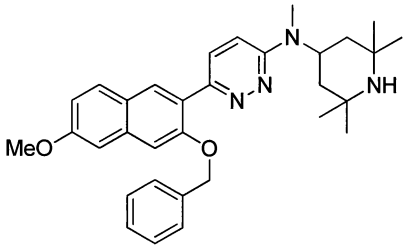
Hợp chất trung gian 5-3: Tổng hợp 7-hydroxy-6-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)naphtalen-2-yl triflometansulfonat



Thêm từ từ BBr_3 (dung dịch 1M trong DCM, 2,4mL, 2,4mmol) vào hỗn hợp chứa hợp chất trung gian 5-2 (500mg, 0,795mmol) trong DCM (4mL) ở -78°C. Khuấy hỗn hợp ở -78°C trong 10 phút, sau đó làm ấm lên đến RT và khuấy trong 1,5 giờ. Tôi phản ứng bằng MeOH rồi cô đặc. Tải phần cặn lên trên cột SCX, rửa bằng MeOH, rửa giải bằng NH_3 2M trong MeOH. Cô đặc phần chứa sản phẩm để tạo ra hợp chất trung gian 5-3 dưới dạng chất rắn màu vàng sáng (382mg, hiệu suất 89%). MS (M+1) = 539,3.

Quy trình điều chế 12

Hợp chất trung gian 5-4: Tổng hợp 6-(3-(benzyloxy)-6-metoxynaphtalen-2-yl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin

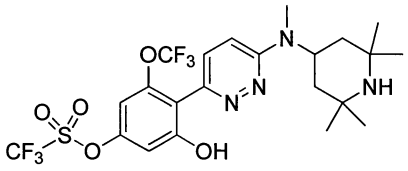


Thêm NaH 60% theo trọng lượng (48,3mg, 1,21mmol) vào hỗn hợp phản ứng chứa 7-(benzyloxy)-6-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)naphtalen-2-ol (Hợp chất trung gian 5-1, 500mg, 1,01mmol) trong DMF (3mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp trong 0,5 giờ, sau đó thêm metyl iodua (0,063mL, 1,01mmol) vào. Khuấy

hỗn hợp ở RT trong 1,5 giờ, sau đó thêm phần metyl iodua khác (0,063mL, 1,01mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở RT qua đêm, sau đó từ từ tôi bằng nước. Phân bố phần cặn giữa lớp nước và DCM, và tiếp tục chiết lớp chứa nước bằng DCM. Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên Na_2SO_4, rồi cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký cột nhanh silicagel (NH_3 0-20% 1,5M trong MeOH/DCM) để tạo ra hỗn hợp chứa hợp chất trung gian 5-4 và 6-(3-(benzyloxy)-6-metoxynaphtalen-2-yl)-N-metyl-N-(1,2,2,6,6-pentametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin, được sử dụng mà không tinh chế thêm (412mg, hiệu suất 80%). MS (M+1) = 511,5.

Quy trình điều chế 13

Hợp chất trung gian 6-1: Tổng hợp 3-hydroxy-4-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(triflometoxy)phenyl triflometansulfonat



Bước 1: 6-(4-(benzyloxy)-2-(triflometoxy)phenyl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin

Cho axit (4-(benzyloxy)-2-(triflometoxy)phenyl)boronic (1,2g, độ tinh khiết 61%, 2,307mmol) và hợp chất trung gian 1-1 (246mg, 0,871mmol) phản ứng với nhau sau phương pháp tổng quát 1-5 đối với phản ứng liên hợp Suzuki. Hợp chất 6-(4-(benzyloxy)-2-(triflometoxy)phenyl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin thu được dưới dạng chất rắn màu be (405mg, hiệu suất 90%) sau quá trình tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh. MS (M+1) = 515,5.

Bước 2: 4-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-(triflometoxy)phenol

Từ hợp chất 6-(4-(benzyloxy)-2-(triflometoxy)phenyl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin (405mg, 0,787mmol), sau phương pháp tổng

quát 4-1 đối với quá trình hydro phân nhóm benzyl, thu được hợp chất 4-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3(triflometoxy)phenol (335mg, hiệu suất 100%) sau quá trình tinh chế bằng phươn pháp sắc ký cột SCX. MS (M+1) = 425,3.

Bước 3: 4-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-(triflometoxy)phenyl triflometansulfonat

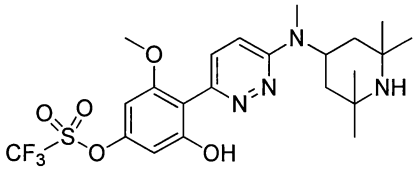
Thêm Et_3N (0,296ml, 2,120mmol) và N-phenyltriflometansulfonimit (364mg, 1,018mmol) vào huyền phù chứa 4-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-(triflometoxy)phenol (360mg, 0,848mmol) trong DCM (5mL). Khuấy hỗn hợp ở RT qua đêm. Cô đặc hỗn hợp phản ứng. Tải phần cặn lên trên cột SCX 5g, rửa bằng MeOH, rửa giải bằng NH_3 2M trong MeOH. Cô đặc phần chứa sản phẩm, và tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký cột nhanh để tạo ra 4-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-(triflometoxy)phenyl triflometansulfonat dưới dạng chất rắn màu be (361mg, 76%). MS (M+1) = 557,5

Bước 4: 3-hydroxy-4-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(triflometoxy)phenyl triflometansulfonat

Gia nhiệt hỗn hợp chứa 4-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-(triflometoxy)phenyl triflometansulfonat (360mg, 0,647mmol), iodobenzen diaxetat (375mg, 1,164mmol) và $Pd(OAc)_2$ (7,3mg, 0,032mmol) trong AcOH (3,0mL) và Ac_2O (3,0mL) ở 60°C qua đêm. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng rồi cô đặc. Bazơ hóa phần cặn bằng dung dịch $NaHCO_3$ chứa nước và chiết bằng DCM. Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp bằng Na_2SO_4, rồi cô đặc. Tải vật liệu thô lên trên cột SCX, rửa bằng MeOH và pha loãng bằng NH_3 2M trong MeOH. Cô đặc phần chứa sản phẩm. Hợp chất 3-hydroxy-4-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(triflometoxy)phenyl triflometansulfonat thu được dưới dạng chất rắn màu vàng (110 mg, 28%) sau quá trình tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh và HPLC. MS (M+1) = 573,2.

Quy trình điều chế 14

Hợp chất trung gian 6-2: Tổng hợp 3-hydroxy-5-metoxy-4-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenyl triflometansulfonat



Bước 1: 3-metoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol

Thêm 4-bromo-3-metoxyphenol (8,12g, 40mmol), bis(pinacolato) diboron (22,4g, 88,0mmol), kali axetat (27,4g, 280mmol), dppf (2,22g, 4,00mmol) và Pd(dppf)Cl_2 (2,93g, 4,00mmol) vào bình áp suất dung tích 500mL. Thêm dioxan (120mL) vào và làm sạch hỗn hợp phản ứng bằng nitơ trong 25 phút. Sau đó bịt kín hỗn hợp phản ứng và khuấy ở 85°C trong 20 giờ. Pha loãng với hỗn hợp bằng etyl axetat, lọc qua xelit, và cô đặc thành chất lỏng màu nâu sẫm. Đưa chất lỏng này qua nút chặn silicagel (60g) rửa giải bằng heptan/etyl axetat để tạo ra 3-metoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol dưới dạng chất rắn màu trắng (4,0g). ^{1}HnMR (400 MHz, CLOROFOM-*d*) δ ppm 7,60 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 6,42 (dd, *J*=8,1, 2,0 Hz, 1H), 6,33 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 1,35 (s, 12H).

Bước 2: 3-metoxy-4-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol

Thêm 3-metoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol (2,90g, 10,8mmol), 6-clo-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin (Hợp chất trung gian 1-1, 2,55g, 9,00mmol), $NaHCO_3$ (2,27g, 27,0mmol) và tetrakis(triphenylphosphin) paladi(0) (0,520g, 0,450mmol) vào ống vi sống dung tích 25mL. Thêm dioxan (45mL) và nước (15mL) vào, và làm sạch hỗn hợp phản ứng bằng nitơ trong 10 phút. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng trong điều kiện chiếu xạ vi sóng ở 110°C trong 16 giờ. Sau khi làm nguội đến RT, lọc hỗn hợp qua xelit, lần lượt rửa miếng đệm lọc bằng etyl axetat, DCM, và MeOH. Quá trình cô đặc dịch lọc đã tạo ra chất rắn màu nâu, tinh chế chất rắn này bằng phương pháp sắc ký nhanh (80g silic oxit, 0-20% amoniac

2M trong MeOH gradien, trong DCM) để tạo ra 3-metoxy-4-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol (1,6g). MS (M+1) = 371,3.

Bước 3: 3-metoxy-4-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenyl triflometansulfonat

Thêm từng phần N-Phenyltriflometansulfonimit (2,160g, 6,05mmol) vào hỗn hợp gồm 3-metoxy-4-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol và trietylamin (1,5mL, 11mmol) đã làm lạnh đến 0°C. Làm ấm hỗn hợp lên đến RT và khuấy trong 2 giờ. Thêm một phần N-phenyltriflometansulfonimit nữa (0,30g, 0,86mmol) vào và khuấy hỗn hợp ở RT qua đêm. Pha loãng dung dịch bằng dung dịch $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa và chiết bằng DCM (2x). Cô đặc phần dịch chiết và tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký nhanh (40g silic oxit, 0-25% MeOH gradien trong DCM) để tạo ra 3-metoxy-4-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenyl triflometansulfonat (1,8g). MS (M+1) = 503,4. ^{1}HnMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 7,85 (d, *J*=9,6 Hz, 1H), 7,78 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,20 (d, *J*=9,6 Hz, 1H), 7,17 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 7,12 (dd, *J*=8,3, 2,3 Hz, 1H), 5,44-5,59 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 1,98 (m, *J*=8,1 Hz, 4H), 1,65 (s, 6H), 1,53 (s, 6H).

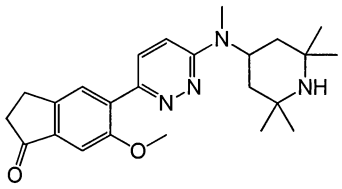
Bước 4: 3-hydroxy-5-metoxy-4-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenyl triflometansulfonat

Gia nhiệt hỗn hợp gồm 3-metoxy-4-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenyl triflometansulfonat (2,6g, 5,17mmol), $Pd(OAc)_2$ (58mg, 0,259mmol), và iodobenzen diaxetat (2,33g, 7,24mmol) trong axit axetic/anhydrit axetic (42mL) 1:1 ở 50°C trong 8 giờ. Làm nguội hỗn hợp đến RT và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phương pháp sắc ký nhanh (10-100% EtOH trong DCM, sau đó là 7:1 EtOH/amoniac 7N trong quá trình rửa giải MeOH) đã tạo ra hỗn hợp gồm hợp chất nêu trong đề mục này và axetat tương ứng (3-metoxy-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)phenyl axetat). Sau khi cô đặc, hỗn hợp được hấp thụ trong metanol và gia nhiệt ở 70°C trong 4 giờ. Làm bay hơi dung môi để tạo ra 3-hydroxy-5-metoxy-4-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenyl triflo-metansulfonat dưới dạng chất rắn màu nâu vàng

(1,25g). MS (M+1) = 519,4. ^{1}HnMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 8,08 (d, J=10,1 Hz, 1H), 7,23 (d, J=10,1 Hz, 1H), 6,57 (s, 2H), 5,16 (t, J=12,1 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 1,69-1,77 (m, 2H), 1,56-1,67 (m, 2H), 1,41 (s, 6H), 1,27 (s, 6H).

Quy trình điều chế **15**

Hợp chất trung gian 7-1: Tổng hợp 6-metoxy-5-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-on



Bước 1: 6-metoxy-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-on

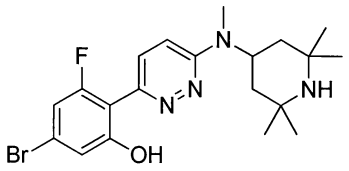
Sau phương pháp tổng quát 2-1 đối với sự tạo ra boronat este sử dụng 5-bromo-6-metoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-on (1,0mg, 4,15mmol) tạo ra 6-metoxy-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-on (1,16g) MS [M+H$^+$] = 289,2.

Bước 2: 6-metoxy-5-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3 yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-on

Sau phương pháp tổng quát 1-4 đối với phản ứng liên hợp Suzuki sử dụng 6-metoxy-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-on (300mg, 1,06mmol) và 6-clo-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin (Hợp chất trung gian 1-1, 611mg, 2,12mmol) tạo ra 6-metoxy-5-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-on (433mg) MS [M+H$^+$] = 409,7.

Quy trình điều chế 16

Hợp chất trung gian 8-1: Tổng hợp 5-bromo-3-flo-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol



Bước 1: (2-flo-6-metoxyphenyl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin

Thêm hợp chất trung gian 1-1 (2,83g, 10,0mmol), axit (2-flo-6-metoxyphenyl)boronic, và K_3PO_4 (5,52g, 26,0mmol) vào lọ vi sóng. Sau đó thêm 2nd Generation XPhos Precatalyst (0,32g, 0,40mmol) vào hỗn hợp, tiếp đó thêm THF/nước 1:1 (50mL) vào. Bịt kín hỗn hợp phản ứng và khuấy ở RT trong 4 giờ sau đó chiết bằng CH_2Cl_2 (2x). Tinh chế vật liệu thô bằng phương pháp thu gom và giải phóng sử dụng Axit® Silia*Bond* Propylsulfonic (3 đương lượng, MeOH làm dung môi rửa giải và dung dịch amoniac 2N trong MeOH để giải phóng vật liệu). Cô đặc dung môi trong chân không để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục này dưới dạng gel màu nâu (2,87g, 77%). [M+H]: 373,4; ^{1}HnMR (400 MHz, DMSO) δ 7,43 (td, *J*= 8,5, 7,0 Hz, 1H), 7,36 (d, *J*= 9,5 Hz, 1H), 7,08 (d, *J*= 9,5 Hz, 1H), 6,98 (d, *J*= 8,5 Hz, 1H), 6,92 (td, *J*= 8,5, 1,0 Hz, 1H), 5,07 (bs, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 1,47-1,55 (m, 2H), 1,33-1,48 (m, 2H), 1,24 (s, 6H), 1,09 (s, 6H).

Bước 2: 6-(4-bromo-2-flo-6-metoxyphenyl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin

Gia nhiệt (2-flo-6-metoxyphenyl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin (1,83g, 4,91mmol), $[Ir(COD)(OMe)]_2$ (0,16g, 0,24mmol), dtbpy (0,13g, 0,24mmol), và bis(pinacolato)diboron (1,87g, 7,37mmol) trong dioxan (40mL) ở 80°C qua đêm. Loại bỏ các chất dễ bay hơi trong điều kiện chân không. Thêm EtOH (20mL), H_2O (20mL) và $CuBr_2$ (3,29g, 14,7mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp tại điểm hồi lưu qua đêm. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến RT và loại bỏ các chất dễ bay hơi trong điều kiện chân không. Thêm dung dịch NH_4OH chứa nước 7% vào và chiết pha chứa nước bằng DCM (3x). Sau đó tinh chế sản phẩm bằng phương pháp sắc ký cột trên

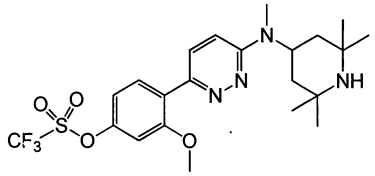
silicagel (1-10% gradien của amoniac 7N trong MeOH, trong CH_2Cl_2) để tạo ra hỗn hợp sản phẩm mong muốn không thể tách được là (6-(4-bromo-2-flo-6-metoxyphenyl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin) và 4-bromo-6-(2-flo-6-metoxyphenyl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin (1,26g). [M+H]: 451,3.

Bước 3: 5-bromo-3-flo-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol

Gia nhiệt 6-(4-bromo-2-flo-6-metoxyphenyl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin (0,81g, 1,80mmol) và pyridin hydroclorua (1,65g, 14,3mmol) đến 190°C trong 45 phút trong lò phản ứng vi sóng Biotage® Initiator. Pha loãng hỗn hợp phản ứng trong MeOH/DMSO, và tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo đã chuẩn bị (5 đến 95% axetonitril trong nước, axit trifloaxetic làm chất điều chỉnh). Các phần thích hợp chứa sản phẩm được bazơ hóa tự do bằng phương pháp thu gom và giải phóng sử dụng Axit® Silia*Bond* Propylsulphonic (4 đương lượng, metanol làm dung môi rửa giải và dung dịch amoniac 2N trong MeOH để giải phóng vật liệu). Cô đặc dung môi trong chân không để tạo ra 5-bromo-3-flo-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol dưới dạng chất rắn màu be (0,19g, 23%). [M+H]: 439,2; ^{1}HnMR (400 MHz, MeOD) δ 7,96 (d, *J*= 10,0 Hz, 1H), 7,27 (d, *J*= 10,0 Hz, 1H), 6,97 (t, *J*= 2,0 Hz, 1H), 6,89 (dd, *J*= 11,5, 2,0 Hz, 1H), 5,07-5,35 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 1,73 (dd, *J*= 12,5, 3,5 Hz, 2H), 1,62 (t, *J*= 12,5 Hz, 2H), 1,41 (s, 6H), 1,27 (s, 6H).

Quy trình điều chế 17

Hợp chất trung gian 9-1: Tổng hợp 3-metoxy-4-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenyl triflometansulfonat



Bước 1: (4-bromo-3-metoxyphenoxy)(tert-butyl)dimetylsilan

Thêm 4-bromo-3-metoxyphenol (254g, 1251mmol), DCM (2500mL) và DIPEA (437mL, 2502mmol) vào bình thót cổ đáy tròn dung tích 5L có gắn một máy khuấy phía trên, cặp nhiệt điện và miệng nạp N_2. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng trong dung dịch nước đá, sau đó thêm *tert*-butylclodimetylsilan (198g, 1314mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở RT qua đêm, và sau đó pha loãng với nước. Tách lớp hữu cơ ra, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô đặc để tạo ra (4-bromo-3-metoxyphenoxy)(tert-butyl)dimetylsilan (472g, 1250mmol, hiệu suất 100%). MS (M+1) = 319,2.

Bước 2: tert-butyl(3-metoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy)dimetylsilan

Thêm 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (3,05g, 12,00mmol), kali axetat (2,35g, 24,00mmol), dppf (0,333g, 0,600mmol) và $PdCl_2$(dppf), sản phẩm cộng CH_2Cl_2 (0,49g, 0,600mmol) vào bình thót cổ đáy tròn dung tích 500mL chứa (4-bromo-3-metoxyphenoxy)(tert-butyl)dimetylsilan (1,9g, 6mmol) và dioxan (60mL). Hút chân không phản ứng và nạp N_2 hai lần và sau đó khuấy ở 90°C qua đêm. Sau đó pha loãng phản ứng với MeOH, lọc qua xelit và rửa bằng EtOAc. Sau khi cô đặc trong chân không, tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký silicagel sử dụng EtOAc/Heptan (0-15%) để tạo ra chất rắn màu trắng *tert*-butyl(3-metoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy)dimetylsilan (1,6g, 4,17mmol, hiệu suất 70%), MS (M+1) = 365,2.

Bước 3: 3-metoxy-4-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol

Nạp vào bình phản ứng dung tích 20L có vỏ bọc được gắn bình ngưng hồi lưu, miệng nạp N_2, cặp nhiệt điện và máy khuấy phía trên lượng dioxan 2,7L sau đó là *tert*-butyl(3-metoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy)dimetylsilan (290g, 557mmol), 6-clo-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin (Hợp chất trung gian 1-1, 113g, 398mmol), và natri bicacbonat (100g, 1194mmol). Thêm 700mL nước vào, sau đó thêm $Pd(PPh_3)_4$ (27,6g, 23,88mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 72°C qua đêm. Sau khi làm nguội đến RT, tách các lớp. Cô đặc lớp hữu cơ, và tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký cột silicagel sử dụng MeOH 5% (chứa TEA

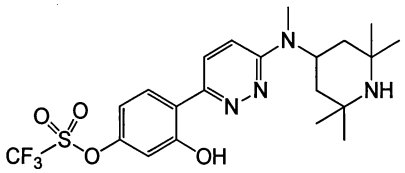
1%) trong DCM để tạo ra sản phẩm mong muốn, 3-metoxy-4-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol (83g, 211mmol, hiệu suất 53%). MS = 371,4.

Bước 4: 3-metoxy-4-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenyl triflometansulfonat

Làm lạnh hỗn hợp gồm 3-metoxy-4-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol (1,6g, 4,32mmol) và Et_3N (1,50mL, 10,8mmol) trong DCM (40mL) trong dung dịch nước đá, và thêm từng giọt N-phenyltriflometansulfonimit (2,16g, 6,05mmol) vào. Sau khi khuấy ở RT trong 2 giờ, thêm tiếp 0,2 eq N-phenyltriflometansulfonimit vào, và khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm. Tôi phản ứng bằng dung dịch natri bicacbonat chứa nước và chiết bằng DCM. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, tách rồi cô đặc, và tinh chế phần dư bằng phương pháp cột sắc ký sử dụng MeOH/DCM (0-25%) để tạo ra hợp chất trung gian 9-1, 3-metoxy-4-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenyl triflometansulfonat (1,8g, 3,58mmol, hiệu suất 83%), MS = 503,2.

Quy trình điều chế 18

Hợp chất trung gian 9-2: Tổng hợp 3-hydroxy-4-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenyl triflometansulfonat

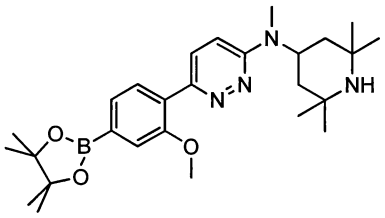


Làm lạnh bình thót cổ đáy tròn dung tích 1L có gắn thanh khuấy từ và miệng nạp N_2 trong dung dịch nước đá, rồi thêm 3-metoxy-4-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenyl triflometansulfonat (37,00g, 68,6mmol) và DCM (360mL) vào. Thêm từ từ Bo tribromua (1M trong DCM, 120mL) nhờ một bơm tiêm. Sau khi khuấy ở RT trong 4 giờ, tôi phản ứng bằng metanol, và khuấy ở RT trong 15 phút. Cô đặc hỗn hợp phản ứng để tạo ra chất rắn dạng thủy tinh dính, hồi lưu chất này trong HCl 1M trong MeOH (360mL) qua đêm. Sau khi làm nguội đến RT, cô đặc vật liệu, và khuấy

phần cặn trong HCl 4N trong dioxan (18mL) qua đêm. Quá trình lọc đã tạo ra muối HCl của sản phẩm mong muốn, 3-hydroxy-4-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenyl triflometansulfonat hợp chất trung gian 9-2 (36g, 68,6mmol, hiệu suất >100%), MS (M+1) = 489,3. ^{1}HnMR (DMSO-d_6) δ 9,06 (d, *J*=11,6 Hz, 1H), 8,28 (d, *J*=10,1 Hz, 1H), 8,13 (d, *J*=12,1 Hz, 1H), 7,99 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,70 (d, *J*=9,1 Hz, 1H), 7,08-7,12 (m, 1H), 4,99 (br. s., 1H), 3,03 (s, 3H), 2,03 (t, *J*=12,9 Hz, 2H), 1,80 (d, *J*=10,6 Hz, 2H), 1,54 (s, 6H), 1,48 (s, 6H).

Quy trình điều chế 19

Hợp chất trung gian 9-3: Tổng hợp 6-(2-metoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin



Thêm vào lọ vi sóng 3-metoxy-4-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenyl triflometansulfonat (Hợp chất trung gian 9-1, 4,0g, 7,96mmol), bis(pinacolato)diboron (4,45g, 17,51mmol), kali axetat (4,69g, 47,8), $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ (0,65g, 0,79mmol), dppf (0,44g, 0,79mmol), và 1,4-dioxan (10mL). Làm sạch dung dịch phản ứng bằng nitơ (3x) và khuấy ở 90°C qua đêm. Lọc hỗn hợp phản ứng qua xelit và rửa bánh lọc bằng EtOAc. Cô đặc dịch lọc trong chân không *để tạo ra* chất lỏng màu nâu mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (10%-60% EtOAc/Heptan) để tạo ra 6-(2-metoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin (1,6 g, MS: 481,5 [$M+H^+$]).

Phương pháp tổng quát 1-5

Quy trình đại diện cho phản ứng liên hợp Suzuki

Thêm hợp chất trung gian clopyridazin, chẳng hạn như hợp chất trung gian 1-1, (1 đương lượng), chất phản ứng axit boronic (1,2-1,5 đương lượng), $Pd(PPh_3)_4$ (0,1 đương lượng) và Na_2CO_3 hoặc $NaHCO_3$ (2,5-3 đương lượng) vào lọ vi sóng sau đó thêm 1,4-dioxan và H_2O (4:1) vào. Bịt kín hỗn hợp phản ứng, sau đó làm bay hơi và nạp N_2 (4x) và gia nhiệt bằng cách chiếu xạ vi sóng ở 120°C trong 1 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng qua xelit và rửa bằng EtOAc hoặc MeOH/DCM 10%. Cô đặc dịch lọc tạo ra và axit hóa đến độ pH bằng 3 bằng cách sử dụng dung dịch HCl chứa nước 1M, sau đó tải lên cột SCX, rửa bằng MeOH, và rửa giải bằng NH_3 2M trong MeOH. Cô đặc phần chứa sản phẩm và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh để tạo ra sản phẩm mong muốn.

Phương pháp tổng quát 1-6

Quy trình đại diện cho phản ứng liên hợp Suzuki

Thêm chất nền halo-pyridazin (1 đương lượng), chất phản ứng axit boronic hoặc este (2,5 đương lượng), và Na_2CO_3 (3 đương lượng) vào lọ vi sóng. Sau đó thêm $Pd(PPh_3)_4$ (0,1 đương lượng) vào hỗn hợp phản ứng sau đó thêm dioxan/nước (6/1, 0,1M) vào. Bịt kín hỗn hợp phản ứng và gia nhiệt trong lò phản ứng vi sóng Biotage® Initiator 130°C trong 1 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng qua xelit và rửa bánh lọc bằng metanol. Cô đặc dịch lọc trong chân không và tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp HPLC pha đảo đã chuẩn bị (axit trifloaxetic 0,1% làm chất điều chỉnh). Các phần thích hợp chứa sản phẩm được bazơ hóa tự do bằng phương pháp thu gom và giải phóng sử dụng Axit® Silia*Bond* Propylsulphonic (4 đương lượng, metanol làm dung môi rửa giải và dung dịch amoniac 2N trong MeOH để giải phóng vật liệu). Cô đặc dung môi trong chân không *và* tạo huyền phù chất rắn hình thành hoặc hòa tan trong CH_3CN/H_2O (3/1 mL). Thêm HCl chứa nước 1M (3 đương lượng) vào và cô đặc dung môi trong chân không để tạo ra hợp chất mong muốn dưới dạng muối hydroclorua.

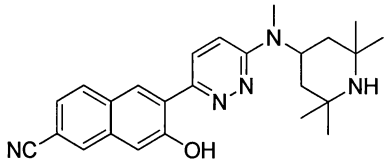
Phương pháp tổng quát 7-1

Quy trình đại diện cho sự boryl hóa/brom hóa

Hút chân không hỗn hợp hợp chất trung gian 2,6-được thế phenylpyridazin, chẳng hạn như 6-(2,6-dimetoxyphenyl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-

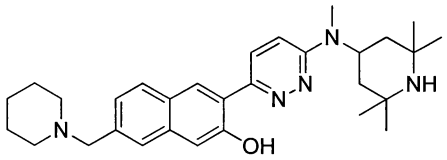
3-amin (1 đương lượng), bis(pinacolato)diboron (1,5 đương lượng), 4,4'-di-*tert*-butyl bipyridin (dtbpy) (0,2 đương lượng) và $[Ir(COD)(OMe)]_2$ (0,2 đương lượng) trong 1,4-dioxan sau đó nạp N_2 (4x), sau đó gia nhiệt ở 90°C qua đêm. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến RT rồi cô đặc. Thêm $CuBr_2$ vào phần cặn (3 đương lượng), MeOH và nước (1:1). Gia nhiệt hỗn hợp ở 85°C qua đêm, sau đó làm nguội đến RT, pha loãng với EtOAc, lọc qua xelit và rửa bằng EtOAc. Rửa phần lọc bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (MeOH/DCM) để tạo ra sản phẩm mong muốn.

Ví dụ 24-1: Tổng hợp 7-hydroxy-6-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-2-naphtonitril



Gia nhiệt hỗn hợp đã khử khí gồm 7-hydroxy-6-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)naphtalen-2-yl triflometansulfonat (21mg, 0,033mmol), kẽm xyanua (5,00mg, 0,043mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (1,8mg, 1,6µmol) trong DMF (0,8mL) ở 120°C trong điều kiện chiếu xạ vi sóng trong 1 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng qua xelit, rửa bằng EtOAc rồi cô đặc. Tải phần cặn lên cột SCX 1g, rửa bằng MeOH, và rửa giải bằng NH_3 2M trong MeOH. Cô đặc phần chứa sản phẩm. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp HPLC để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng sáng (6,9mg, hiệu suất 50%). LCMS Rt = 0,55 phút [Phương pháp Q], MS (M+1) = 416,3. ^{1}HnMR (METANOL-d_4) δ 8,26 (s, 1H), 8,16 (d, *J*=9,6 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,86 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J*=8,6, 1,5 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,22 (d, *J*=9,6 Hz, 1H), 5,05 (t, *J*=11,9 Hz, 1H), 2,94 (s, 3H), 1,61 (dd, *J*=13,1, 3,5 Hz, 2H), 1,49 (t, *J*=12,4 Hz, 2H), 1,30 (s, 6H), 1,14 (s, 6H).

Ví dụ 24-2: Tổng hợp 3-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-7-(piperidin-1-ylmetyl)naphtalen-2-ol



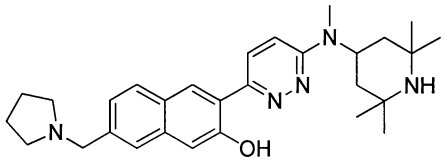
Bước 1: 6-(3-(benzyloxy)-6-(piperidin-1-ylmetyl)naphtalen-2-yl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin

Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đã khử khí gồm hợp chất trung gian 5-2 (125mg, 0,199mmol), kali-1-trifloboratometylpiperidin (44,8mg, 0,219mmol), paladi axetat (2,2mg, 9,9µmol), X-Phos (9,5mg, 0,020mmol) và Cs_2CO_3 (194mg, 0,596mmol) trong THF (1mL) và nước (0,1mL) ở 80°C trong 25 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng qua xelit và rửa bằng EtOAc. Cô đặc phần dịch lọc và axit hóa đến độ pH bằng 3 bằng cách thêm HCl chứa nước 1M. Tải phần cặn lên trên cột SCX, rửa bằng MeOH và rửa giải bằng NH_3 2M trong MeOH. Cô đặc phần chứa sản phẩm và tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp HPLC để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (34mg). MS (M+1) = 578,7.

Bước 2: 3-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-7-(piperidin-1-ylmetyl)naphtalen-2-ol

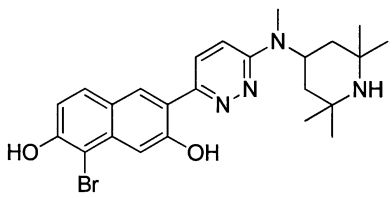
Hỗn hợp đã được làm sạch H_2 gồm 6-(3-(benzyloxy)-6-(piperidin-1-ylmetyl)naphtalen-2-yl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin (34mg, 0,059mmol) và Pd/C 10% theo trọng lượng (0,3mg, 3µmol) trong MeOH (3mL) và EtOAc (3mL) được khuấy trong môi trường khí H_2 ở RT qua đêm. Lọc hỗn hợp phản ứng qua xelit, rửa bằng MeOH rồi cô đặc. Tinh chế vật liệu thô bằng phương pháp HPLC để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng (15mg, hiệu suất 52,3%). LCMS Rt = 0,45 phút [Phương pháp Q], MS (M-1) = 486,4. ^{1}HnMR (METANOL-d_4) δ 8,16 (s, 1H), 8,12 (d, *J*=10,1 Hz, 1H), 7,69 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,15-7,22 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 4,98 (t, *J*=12,1 Hz, 1H), 3,49 (s, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,37 (br. s., 4H), 1,34-1,60 (m, 10H), 1,29 (s, 6H), 1,13 (s, 6H).

Ví dụ 24-3: Tổng hợp 3-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-7-(pyrolidin-1-ylmetyl)naphtalen-2-ol



Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đã khử khí chứa hợp chất trung gian 5-3 (50mg, 0,093mmol), kali-1-trifloboratometylpyrolidin (26,6mg, 0,139mmol), paladi axetat (1,0mg, 4,6µmol), X-phos (4,4mg, 9,3µmol) và Cs_2CO_3 (91mg, 0,28mmol) trong THF (1mL) và nước (0,1mL) ở 100°C trong 1 giờ trong điều kiện chiếu xạ vi sóng. Cô đặc hỗn hợp phản ứng, axit hóa đến độ pH bằng 3 bằng cách thêm HCl chứa nước 1M và tải lên trên cột SCX, sau đó rửa bằng MeOH, và rửa giải bằng NH_3 2M trong MeOH. Cô đặc phần chứa sản phẩm và tinh chế vật liệu thô bằng phương pháp HPLC để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (6 mg, hiệu suất 13%). MS (M+1) = 473,32. ^{1}HnMR (METANOL-d_4) δ 8,29 (s, 1H), 8,26 (d, *J*=10,1 Hz, 1H), 7,81 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,29-7,36 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 5,11 (t, *J*=12,4 Hz, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,56-2,67 (m, 4H), 1,77-1,89 (m, 4H), 1,65-1,74 (m, 2H), 1,52-1,63 (m, 2H), 1,39 (s, 6H), 1,23 (s, 6H).

Ví dụ 24-4: Tổng hợp 1-bromo-6-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)naphtalene-2,7-diol



Bước 1: 7-(benzyloxy)-1-bromo-6-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)naphtalen-2-ol

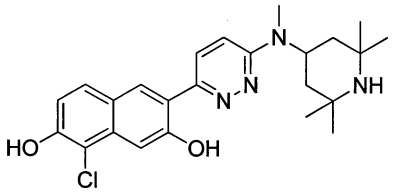
Thêm N-bromosuxinimit (39,4mg, 0,221mmol) vào hỗn hợp chứa 7-(benzyloxy)-6-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)naphtalen-2-ol (100mg, 0,201mmol) trong DMF (1mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở RT trong 1,5 giờ, sau đó tải lên trên cột SCX 2g, rửa bằng MeOH, và rửa giải bằng NH_3 2M trong MeOH. Cô

đặc phần chứa sản phẩm và tinh chế vật liệu thô bằng sắc ký cột nhanh silicagel để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu nâu (33,6mg, hiệu suất 29%). MS (M+1) = 577,3.

Bước 2: 3-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-7-(piperidin-1-ylmetyl)naphtalen-2-ol

Thêm từ từ BBr_3 (dung dịch 1M trong DCM, 0,25mL, 0,25mmol) vào hỗn hợp 7-(benzyloxy)-1-bromo-6-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)naphtalen-2-ol (29mg, 0,050mmol) trong DCM (1 mL) ở -78°C. Khuấy hỗn hợp ở -78°C trong 10 phút, sau đó làm ấm lên đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 2 giờ. Tôi phản ứng bằng MeOH rồi cô đặc. Đưa phần cặn lên trên cột SCX 1g, rửa bằng MeOH và rửa giải bằng NH_3 2M trong MeOH. Cô đặc phần chứa sản phẩm để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (14mg, hiệu suất 57%). LCMS Rt = 0,54 phút [Phương pháp Q], MS (M+1) = 487,2. ^{1}HnMR (METANOL-d_4) δ 8,18-8,29 (m, 2H), 7,70 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,33 (d, *J*=10,1 Hz, 1H), 6,99 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 5,16 (t, *J*=11,9 Hz, 1H), 3,03 (s, 3H), 1,72-1,80 (m, 2H), 1,61-1,70 (m, 2H), 1,45 (s, 6H), 1,29 (s, 6H).

Ví dụ 24-5: Tổng hợp 1-clo-6-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)naphtalen-2,7-diol



Bước 1: 7-(benzyloxy)-1-clo-6-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)naphtalen-2-ol

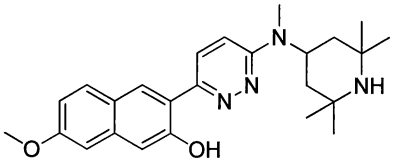
Thêm N-closuxinimit (32,3mg, 0,242mmol) vào hỗn hợp phản ứng 7-(benzyloxy)-6-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)naphtalen-2-ol (100mg, 0,201mmol) trong DMF (2mL) ở nhiệt độ phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm sau đó tải lên trên cột SCX, rửa bằng MeOH, và rửa giải bằng NH_3 2M trong MeOH. Cô đặc

phần chứa sản phẩm và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh silicagel để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục dưới dạng sản phẩm rắn màu nâu nhạt (25mg, hiệu suất 23%). MS (M+1) = 531,6.

Bước 2: 1-clo-6-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)naphtalene-2,7-diol

Thêm từ từ BBr_3 (dung dịch 1M trong DCM, 0,25mL, 0,25mmol) vào hỗn hợp chứa 7-(benzyloxy)-1-clo-6-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)naphtalen-2-ol (25mg, 0,047mmol) trong DCM (1mL) ở -78°C. Khuấy hỗn hợp ở -78°C trong 10 phút, sau đó làm ấm lên đến RT và khuấy trong 1,5 giờ. Tôi phản ứng bằng MeOH rồi cô đặc. Đưa phần cặn lên trên cột SCX 1g, rửa bằng MeOH và rửa giải bằng NH_3 2M trong MeOH. Cô đặc phần chứa sản phẩm để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (10mg, hiệu suất 48,2%). LCMS Rt = 0,54 phút [Phương pháp Q], MS (M+1) = 441,3. ^{1}HnMR (METANOL-d_4) δ 8,17-8,27 (m, 2H), 7,66 (d, *J*=9,1 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,32 (d, *J*=10,1 Hz, 1H), 7,00 (d, *J*=9,1 Hz, 1H), 5,13 (t, *J*=11,9 Hz, 1H), 3,02 (s, 3H), 1,71-1,79 (m, 2H), 1,59-1,68 (m, 2H), 1,44 (s, 6H), 1,28 (s, 6H).

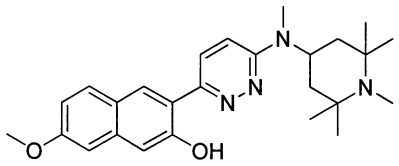
Ví dụ 24-6: Tổng hợp 7-metoxy-3-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)naphtalen-2-ol



Sau phương pháp tổng quát 4-1 đối với quá trình hydro phân nhóm benzyl, điều chế 7-metoxy-3-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)naphtalen-2-ol từ hợp chất trung gian 5-4 (70mg, 0,14mmol). Chất rắn màu trắng thu được sau quá trình tinh chế bằng phương pháp HPLC (30mg, hiệu suất 52%). LCMS Rt = 0,57 phút [Phương pháp Q], MS (M+1) = 421,3. ^{1}HnMR (METANOL-d_4) δ 8,25 (d, *J*=9,6 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,73 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,33 (d, *J*=9,6 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H),

7,05 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 6,93 (dd, *J*=8,6, 2,5 Hz, 1H), 5,10 (t, *J*=12,1 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 1,68-1,76 (m, 2H), 1,55-1,65 (m, 2H), 1,41 (s, 6H), 1,25 (s, 6H).

Ví dụ 24-7: Tổng hợp 7-metoxy-3-(6-(metyl(1,2,2,6,6-pentametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)naphtalen-2-ol



Bước 1: 6-(3-(benzyloxy)-6-metoxynaphtalen-2-yl)-N-metyl-N-(1,2,2,6,6-pentametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin

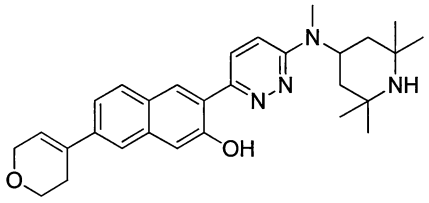
Thêm formaldehyt 37% theo trọng lượng (0,087mL, 1,2mmol) và axit formic (0,060mL, 1,6mmol) vào hỗn hợp chứa hợp chất trung gian 5-4 (400mg, 0,783mmol) trong DMSO (1,5mL) và nước (3mL). Gia nhiệt hỗn hợp ở 120°C trong điều kiện chiếu xạ vi sóng trong 20 phút. Gia nhiệt hỗn hợp ở 120°C trong điều kiện chiếu xạ vi sóng trong 20 phút hai lần nữa sau khi thêm các phần formaldehyt (0,087 mL, 1,28 mmol) và axit formic (0,060 ml, 1,6 mmol) bổ sung vào mỗi lần. Cô đặc hỗn hợp phản ứng và tải lên trên cột SCX 5g, rửa bằng MeOH, và rửa giải bằng NH_3 2M trong MeOH. Cô đặc phần chứa sản phẩm và tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (0-20% NH_3 1,5M trong MeOH /DCM) để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu be (340mg, 83% năng suất). MS (M+1) = 525,6.

Bước 2: 7-metoxy-3-(6-(metyl(1,2,2,6,6-pentametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)naphtalen-2-ol

Từ hợp chất 6-(3-(benzyloxy)-6-metoxynaphtalen-2-yl)-N-metyl-N-(1,2,2,6,6-pentametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin (200mg, 0,381mmol), sau phương pháp tổng quát 4-1 đối với quá trình hydro phân nhóm benzyl, thu được hợp chất 7-metoxy-3-(6-(metyl(1,2,2,6,6-pentametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)naphtalen-2-ol dưới dạng chất rắn màu be (150mg, hiệu suất 91%) sau quá trình tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (0-15% của NH_3 1,5M trong MeOH /DCM). Sản phẩm được chuyển thành

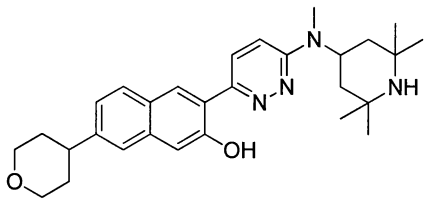
muối HCl bằng cách thêm HCl chứa nước 4M (0,2mL, 2,3 đương lượng), sau đó là làm khô lạnh. LCMS Rt = 0,53 phút [Phương pháp Q], MS (M+1) = 435,3. ^{1}HnMR (METANOL-d_4) δ 8,52 (d, *J*=10,1 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,02 (d, *J*=9,6 Hz, 1H), 7,81 (d, *J*=9,1 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,12 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 7,04 (dd, *J*=9,1, 2,5 Hz, 1H), 5,06 (t, *J*=11,4 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 2,38 (t, *J*=13,1 Hz, 2H), 2,11 (dd, J=13,6, 3,0 Hz, 2H), 1,63 (s, 6H), 1,62 (s, 6H).

Ví dụ 24-8: Tổng hợp 7-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-3-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)naphtalen-2-ol



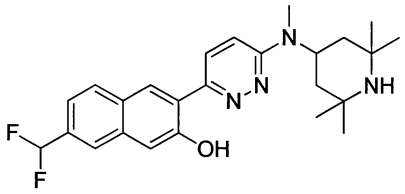
Hỗn hợp phản ứng đã khử khí gồm hợp chất trung gian 5-3 (100mg, 0,186mmol), pinacol este của axit 3,6-dihydro-2H-pyran-4-boronic (50,7mg, 0,241mmol), và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (10,73mg, 9,28μmol) trong 1,4-dioxan (2mL) và dung dịch Na_2CO_3 chứa nước 1M (0,46mL, 0,464mmol) được cho phản ứng sau phương pháp tổng quát 1-5 đối với phản ứng liên hợp Suzuki. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp HPLC để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (65mg, hiệu suất 73%). LCMS Rt = 0,60 phút [Phương pháp Q], MS (M+1) = 473,4. ^{1}HnMR (METANOL-d_4) δ 8,20-8,40 (m, 2H), 7,81 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,48 (dd, *J*=8,8, 1,8 Hz, 1H), 7,35 (d, *J*=10,1 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,37 (br. s., 1H), 5,13 (t, *J*=12,0 Hz, 1H), 4,37 (d, *J*=2,5 Hz, 2H), 3,99 (t, *J*=5,6 Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,67 (s, 2H), 1,68-1,78 (m, 2H), 1,55-1,66 (m, 2H), 1,41 (s, 6H), 1,25 (s, 6H).

Ví dụ 24-9: Tổng hợp 3-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-7-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)naphtalen-2-ol



Từ hợp chất 7-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-3-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)naphtalen-2-ol (200mg, 0,381mmol), theo phương pháp tổng quát 4-1, hợp chất 3-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-7-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)naphtalen-2-ol thu được dưới dạng chất rắn màu trắng sau quá trình tinh chế bằng phương pháp HPLC (11mg, hiệu suất 24%). LCMS Rt = 0,59 phút [Phương pháp Q], MS (M+1) = 475,4. ^{1}HnMR (METANOL-d_4) δ 8,25-8,32 (m, 2H), 7,81 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,35 (d, *J*=10,1 Hz, 1H), 7,19-7,27 (m, 2H), 5,12 (t, *J*=12,9 Hz, 1H), 4,09 (dd, *J*=10,6, 3,0 Hz, 2H), 3,62 (td, *J*=11,2, 3,3 Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,94 (dt, *J*=10,5, 5,6 Hz, 1H), 1,81-1,97 (m, 4H), 1,68-1,76 (m, 2H), 1,55-1,65 (m, 2H), 1,41 (s, 6H), 1,25 (s, 6H).

Ví dụ 24-10: Tổng hợp 7-(diflometyl)-3-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)naphtalen-2-ol



Bước 1: 6-(3-(benzyloxy)-6-vinylnaphtalen-2-yl)-N-metyl-N-(1,2,2,6,6-pentametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin

Cho pinacol este của axit vinylboronic (100mg, 0,651mmol) và hợp chất trung gian 5-2 (315 mg, 0,501 mmol) phản ứng với nhau sau phương pháp tổng quát 1-5 đối với phản ứng liên hợp Suzuki. Chất rắn màu be (250mg, hiệu suất 98%) thu được sau quá trình tinh chế bằng phương pháp SCX. Vật liệu thô được sử dụng mà không tinh chế thêm. MS (M+1) = 507,5.

Bước 2: 7-(benzyloxy)-6-(6-(metyl(1,2,2,6,6-pentametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-2-naphtaldehyt

Thêm natri periodat (112mg, 0,523mmol) vào hỗn hợp gồm 6-(3-(benzyloxy)-6-vinylnaphtalen-2-yl)-N-metyl-N-(1,2,2,6,6-pentametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin (106mg, 0,209mmol) và osmi tetroxit (dung dịch chứa nước 4% theo trọng lượng, 0,080mL, 0,013mmol) trong THF/nước 5:1 (60mL) ở RT. Khuấy hỗn hợp ở RT qua đêm và sau đó tôi bằng dung dịch $Na_2S_2O_3$ chứa nước 20%. Hỗn hợp thô được bazơ hóa bằng dung dịch $NaHCO_3$ chứa nước và chiết bằng DCM. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4, lọc rồi cô đặc. Tải phần cặn lên trên cột SCX 2g, rửa bằng MeOH, rửa giải bằng NH_3 2M trong MeOH. Cô đặc phần chứa sản phẩm để tạo ra 75mg chất rắn màu be mà được chứa trong hỗn hợp 1:1 gồm hợp chất nêu trong đề mục và dimetyl axetal tương ứng. Hòa tan hỗn hợp này vào DCM (1,5mL) và TFA (0,22mL) và khuấy ở RT trong 2 giờ. Cô đặc hỗn hợp, bazơ hóa bằng dung dịch $NaHCO_3$ chứa nước và chiết bằng DCM. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4, lọc rồi cô đặc để tạo ra 7-(benzyloxy)-6-(6-(metyl(1,2,2,6,6-pentametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-2-naphthaldehyt dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. Vật liệu thô được sử dụng mà không tinh chế thêm. MS (M+1) = 509,4.

Bước 3: 6-(3-(benzyloxy)-6-(diflometyl)naphtalen-2-yl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin

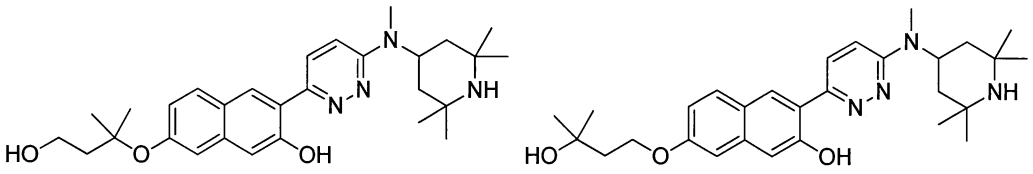
Thêm dietylaminosulfur triflorua (DAST) (0,058mL, 0,44mmol) vào hỗn hợp 7-(benzyloxy)-6-(6-(metyl(1,2,2,6,6-pentametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-2-naphtaldehyt (75mg, 0,147mmol) trong DCM (1,5mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp ở 0°C trong 10 phút sau đó làm ấm lên đến RT và khuấy trong hai ngày. Tôi hỗn hợp phản ứng bằng $NaHCO_3$ chứa nước ở 0°C và chiết bằng DCM. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4, lọc rồi cô đặc. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp HPLC để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (20,6mg, hiệu suất 26%). MS (M+1) = 531,1.

Bước 4: 7-(diflometyl)-3-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)naphtalen-2-ol

Từ hợp chất 6-(3-(benzyloxy)-6-(diflometyl)naphtalen-2-yl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin (15mg, 0,028mmol), sau phương pháp tổng

quát 4-1 đối với quá trình hydro phân nhóm benzyl, thu được hợp chất 7-(diflometyl)-3-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)naphtalen-2-ol sau quá trình tinh chế bằng phương pháp HPLC (6mg, hiệu suất 50%). LCMS Rt = 0,60 phút [Phương pháp Q], MS (M+1) = 441,3. ^{1}HnMR (METANOL-d_4 δ 8,37 (s, 1H), 8,29 (d, *J*=9,6 Hz, 1H), 7,96 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,41 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,34(d, *J*=9,6 Hz, 1H), 6,87 (t, *J*=58,0 Hz, 1H), 5,23 (t, *J*=12,1 Hz, 1H), 3,03 (s, 3H), 1,74-1,83 (m, 2H), 1,64-1,74 (m, 2H), 1,47 (s, 6H), 1,28-1,37 (m, 6H).

Ví dụ 24-11 và 24-12: Tổng hợp 7-((4-hydroxy-2-metylbutan-2-yl)oxy)-3-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)naphtalen-2-ol và 7-(3-hydroxy-3-metylbutoxy)-3-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)naphtalen-2-ol



Bước 1: 3-((7-(benzyloxy)-6-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)naphtalen-2-yl)oxy)-3-metylbutan-1-ol và 4-((7-(benzyloxy)-6-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)naphtalen-2-yl)oxy)-2-metylbutan-2-ol

Thêm vào bình thót cổ đáy tròn dung tích 50mL hợp chất 7-(benzyloxy)-6-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)naphtalen-2-ol (Ví dụ 20-2, bước 1, 640mg, 1,289mmol) và 3-metylbutan-1,3-diol (550µL, 5,15mmol) trong THF (8,6mL) để tạo ra dung dịch nhạt màu. Thêm triphenylphosphin (744mg, 2,84 mmol) và DIAD (560µl, 2,71mmol) vào, và khuấy hỗn hợp trong điều kiện nitơ ở nhiệt độ phòng. Sau khi khuấy qua đêm, cô đặc phản ứng đến khi khô, sau đó thêm nước và EtOAc vào, rồi tách lớp hữu cơ ra. Chiết lớp hữu cơ bằng HCl 0,2N, sau đó làm bão hòa. Thêm $NaHCO_3$ vào để làm trung hòa lớp chứa nước, sau đó chiết lớp này bằng EtOAc (2x). Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp bằng $MgSO_4$, lọc rồi cô đặc trong chân không. Vật liệu

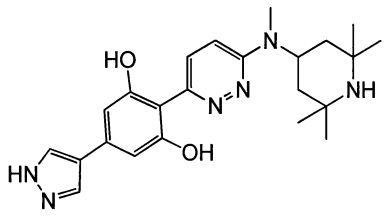
thô (hỗn hợp ~1:1 các chất đồng phân vùng) được đưa sang bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

Bước 2: Điều chế 7-((4-hydroxy-2-metylbutan-2-yl)oxy)-3-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)naphtalen-2-ol (43mg, 0,097mmol, hiệu suất 12%, 2 bước) và 7-(3-hydroxy-3-metylbutoxy)-3-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)naphtalen-2-ol (29mg, 0,058mmol, hiệu suất 9%, 2 bước) từ sản phẩm cộng benzyl theo phương pháp tổng quát 4-1 đối với quá trình hydro phân. Quá trình tinh chế và tách bằng phương HPLC thu sản phẩm (Waters Sunfire 30 mm ID x 50 mm, 0,1% TFA, 25-50% ACN/H_2O) đã tạo ra các sản phẩm đồng phân vùng.

7-((4-hydroxy-2-metylbutan-2-yl)oxy)-3-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)naphtalen-2-ol: LCMS Rt = 0,52 phút [Phương pháp Q], M+1 = 493,4. ^{1}HnMR (400 MHz, CLOROFOM-d) δ 8,04 (s, 1H), 8,00 (d, *J*=10,04 Hz, 1H), 7,68 (d, *J*=9,03 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,23-7,27 (m, 2H), 7,04 (d, *J*=10,04 Hz, 1H), 6,98 (dd, *J*=2,26, 8,78 Hz, 1H), 4,98 (br. s., 1H), 4,00 (t, *J*=5,90 Hz, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,04 (t, *J*=5,90 Hz, 2H), 1,73 (dd, *J*=3,39, 12,42 Hz, 2H), 1,40-1,47 (m, 8H), 1,38 (s, 6H), 1,21 (s, 6H).

7-(3-hydroxy-3-metylbutoxy)-3-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)naphtalen-2-ol: LCMS Rt = 0,54 phút [Phương pháp Q], M+1 = 493,4. ^{1}HnMR (400 MHz, CLOROFOM-d) δ 7,95-8,03 (m, 2H), 7,66 (d, *J*=8,78 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,99-7,07 (m, 2H), 6,93 (dd, *J*=2,38, 8,91 Hz, 1H), 4,96 (br. s., 1H), 4,31 (t, *J*=6,27 Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,07 (t, *J*=6,15 Hz, 2H), 1,72 (dd, *J*=3,39, 12,42 Hz, 2H), 1,38 (m, 8H), 1,35 (s, 6H), 1,21 (s, 6H).

Ví dụ 25-1: Tổng hợp 2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)benzen-1,3-diol



Bước 1: 6-(2,6-dimetoxyphenyl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin

Cho hợp chất trung gian 1-1 (566mg, 2,0mmol) và axit 2,6-dimetoxyphenylboronic (437mg, 2,4mmol) tác dụng với nhau sau phương pháp tổng quát 1-5 đối với phản ứng liên hợp Suzuki. 6-(2,6-dimetoxyphenyl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin thu được dưới dạng chất rắn màu be (375mg, hiệu suất 49%) sau quá trình tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh. MS (M+1) = 385,4.

Bước 2: 6-(4-bromo-2,6-dimetoxyphenyl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin

6-(4-bromo-2,6-dimetoxyphenyl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin (240mg, 0,624mmol), bis(pinacolato)diboron (238mg, 0,936mmol), 4,4'-di-*tert*-butyl-bipyridin(dtbpy, 3,4mg, 0,012mmol) và [Ir(COD)(OMe)]2 (4,1mg, 6,2µmol) phản ứng sau phương pháp tổng quát 7-1 đối với sự boryl hóa/brom hóa, và 6-(4-bromo-2,6-dimetoxyphenyl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin thu được dưới dạng chất rắn màu vàng (176mg, hiệu suất 60%) sau quá trình tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh và HPLC. MS (M+1) = 465,4.

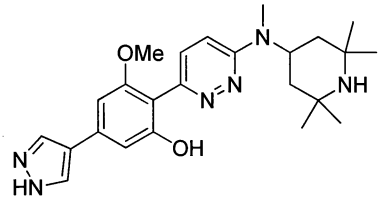
Bước 3: 6-(2,6-dimetoxy-4-(1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin

6-(4-bromo-2,6-dimetoxyphenyl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin (63mg, 0,136mmol) và 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (52,8mg, 0,272mmol) phản ứng sau phương pháp tổng quát 1-5 đối với phản ứng liên hợp Suzuki. Hợp chất nêu trong đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng sau quá trình sắc ký cột (43mg, hiệu suất 70%). MS (M+1) = 451,5.

Bước 4: 2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)benzen-1,3-diol

Từ hợp chất 6-(2,6-dimetoxy-4-(1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin (43mg, 0,095mmol), sau phương pháp tổng quát 3-1 đối với sự khử bảo vệ metoxy sử dụng thiophenol (22,1mg, 0,2mmol), đã tạo ra hợp chất 2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)benzen-1,3-diol dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (20mg, hiệu suất 45%) sau quá trình tinh chế bằng phương pháp HPLC. LCMS Rt = 0,41 phút [Phương pháp Q], MS (M+1) = 423,3. ^{1}HnMR (METANOL-d_4) δ 8,60 (d, *J*=10,1 Hz, 1H), 7,91 (s, 2H), 7,20 (d, *J*=10,1 Hz, 1H), 6,66 (s, 2H), 5,01 (t, *J*=12,4 Hz, 1H), 2,90-3,01 (m, 3H), 1,64-1,73 (m, 2H), 1,52-1,61 (m, 2H), 1,38 (s, 6H), 1,23 (s, 6H).

Ví dụ 25-2: Tổng hợp 3-metoxy-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)phenol



Bước 1: 1-(benzyloxy)-2-bromo-3-metoxybenzen

Thêm K_2CO_3 (1,894g, 13,70mmol) và MeI (0,63mL, 10,05mmol) vào hỗn hợp 3-(benzyloxy)-2-bromophenol (2,55g, 9,14mmol) trong DMF (8mL) ở RT. Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm sau đó tôi bằng nước và pha loãng với EtOAc. Rửa pha hữu cơ bằng nước (3x), nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, rồi cô đặc trong chân không. Tinh chế phần dư bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (EtOAc/Heptan) để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục này dưới dạng dầu không màu (2,66g, hiệu suất 99%). ^{1}HnMR (CLOROFOM-d) δ 7,49 (d, J=7,1 Hz, 2H), 7,36-7,43 (m, 2H), 7,30-7,35 (m, 1H), 7,20 (t, J=8,3 Hz, 1H), 6,56-6,65 (m, 2H), 5,18 (s, 2H), 3,92 (s, 3H).

Bước 2: axit (2-(benzyloxy)-6-metoxyphenyl)boronic

Thêm từng giọt butylliti (2,5M trong THF, 4mL, 9,98mmol) vào hỗn hợp 1-(benzyloxy)-2-bromo-3-metoxybenzen (2,66g, 9,07mmol) trong THF (20 mL) ở -78°C trong hơn 15 phút. Khuấy hỗn hợp ở -78°C trong 30 phút, sau đó thêm trimetylborat (4,0mL, 36,3mmol) vào. Làm ấm hỗn hợp lên đến RT và khuấy qua đêm. Tôi hỗn hợp bằng HCl 1M chứa nước đến độ pH bằng 2 và chiết bằng DCM. Làm khô pha hữu cơ bằng Na_2SO_4 rồi cô đặc trong chân không. Tinh chế phần dư bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (EtOAc/Heptan) để tạo ra sản phẩm mong muốn dạng chất rắn màu trắng (1,07g, hiệu suất 46%). MS (M+1) = 259,4.

Bước 3: 6-(2-(benzyloxy)-6-metoxyphenyl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin

Cho hợp chất trung gian 1-1 (391mg, 1,384mmol) và axit (2-(benzyloxy)-6-metoxyphenyl)boronic (500mg, 1,94mmol) phản ứng với nhau sau phương pháp tổng quát 1-5 đối với phản ứng liên hợp Suzuki. Thu được 6-(2-(benzyloxy)-6-metoxyphenyl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin dưới dạng chất rắn màu be (358mg, hiệu suất 56%) sau quá trình tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh. MS (M+1) = 461,5.

Bước 4: 6-(2-(benzyloxy)-4-bromo-6-metoxyphenyl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin

Từ hợp chất 6-(2-(benzyloxy)-6-metoxyphenyl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin (300mg, 0,651mmol), sau phương pháp tổng quát 7-1 đối với sự boryl hóa/brom hóa, thu được 6-(2-(benzyloxy)-4-bromo-6-metoxyphenyl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin sau quá trình tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (170mg, độ tinh khiết 50%, hiệu suất 24%). MS (M+1) = 541,4.

Bước 5: 6-(2-(benzyloxy)-6-metoxy-4-(1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin

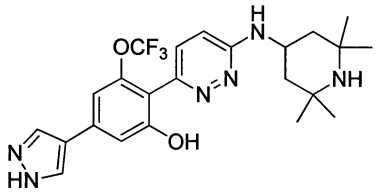
6-(2-(benzyloxy)-4-bromo-6-metoxyphenyl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin (129mg, độ tinh khiết 50%, 0,12mmol) và 4-

(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (46,4mg, 0,24mmol) phản ứng với nhau sau phương pháp tổng quát 1-5 đối với phản ứng liên hợp Suzuki. 6-(2-(benzyloxy)-6-metoxy-4-(1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin thu được dưới dạng chất rắn màu vàng (14mg, hiệu suất 22%) sau quá trình tinh chế bằng phương pháp HPLC. MS (M+1) = 527,4.

Bước 6: 3-metoxy-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)phenol

Từ hợp chất 6-(2-(benzyloxy)-6-metoxy-4-(1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin (14mg, 0,027mmol), sau phương pháp tổng quát 4-1 đối với quá trình hydro phân nhóm benzyl, thu được hợp chất 3-metoxy-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)phenol sau quá trình tinh chế bằng phương pháp HPLC (4,2mg, hiệu suất 35%). LCMS Rt = 0,43 phút [Phương pháp Q], MS (M+1) = 437,4. ^{1}HnMR (METANOL-d_4) δ 8,23 (d, *J*=10,1 Hz, 1H), 8,01 (br. s., 2H), 7,22 (d, *J*=10,1 Hz, 1H), 6,79-6,87 (m, 2H), 5,13 (t, *J*=12,4 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 1,72-1,82 (m, 2H), 1,60-1,72 (m, 2H), 1,45 (s, 6H), 1,30 (s, 6H).

Ví dụ 25-3: Tổng hợp 5-(1H-pyrazol-4-yl)-2-(6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-(triflometoxy)phenol



Bước 1: 4-(benzyloxy)-1-bromo-2-(triflometoxy)benzen

Thêm Cs_2CO_3 (5,65g, 17,3mmol) và benzyl clorua (1,46mL, 12,7mmol) vào hỗn hợp 4-bromo-3-(triflometoxy)phenol (2,97g, 11,6mmol) trong DMF (10mL) ở RT. Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm sau đó tôi bằng nước và pha loãng với EtOAc. Rửa pha hữu cơ bằng nước (3x), nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, rồi cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (EtOAc/Heptan) để tạo ra hợp chất nêu

trong đề mục dưới dạng dầu không màu (3,92g, hiệu suất 98%). ^{1}HnMR (METANOL-d_4) δ 7,51 (d, *J*=9,1 Hz, 1H), 7,40-7,45 (m, 4H), 7,34-7,40 (m, 1H), 6,97 (dd, *J*=2,5, 1,5 Hz, 1H), 6,82 (dd, *J*=9,1, 3,0 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H).

Bước 2: Axit (4-(benzyloxy)-2-(triflometoxy)phenyl)boronic

Thêm từng giọt butylliti (2,5M trong THF, 2,28mL, 5,70mmol) vào hỗn hợp chứa 4-(benzyloxy)-1-bromo-2-(triflometoxy)benzen (1,8g, 5,19mmol) trong THF (20mL) ở -78°C trong hơn 10 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở -78°C trong 1 giờ, sau đó thêm trimetylborat (1,73mL, 15,6mmol) vào. Làm ấm hỗn hợp lên đến nhiệt độ phòng và khuấy qua đêm. Cô đặc hỗn hợp từ dietyl ete ba lần và làm khô phần cặn trong điều kiện chân không cao để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục này dưới dạng chất rắn keo (2,2g, độ tinh khiết 61%, hiệu suất 83%). Vật liệu thô được sử dụng tiếp mà không tinh chế thêm. MS (M-1) = 311,3.

Bước 3: 6-(4-(benzyloxy)-2-(triflometoxy)phenyl)-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin

Cho axit (4-(benzyloxy)-2-(triflometoxy)phenyl)boronic (360mg, độ tinh khiết 61%, 0,692mmol) và hợp chất trung gian 1-2 (93mg, 0,346mmol) phản ứng với nhau theo phương pháp tổng quát 1-5 đối với phản ứng liên hợp Suzuki. 6-(4-(benzyloxy)-2-(triflometoxy)phenyl)-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (121mg, hiệu suất 70%) sau quá trình tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh. MS (M+1) = 501,3.

Bước 4: 4-(6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-(triflometoxy)phenol

Từ hợp chất 6-(4-(benzyloxy)-2-(triflometoxy)phenyl)-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin (120mg, 0,24mmol), sau phương pháp tổng quát 4-1 đối với quá trình hydro phân nhóm benzyl, thu được 4-(6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-(triflometoxy)phenol sau quá trình tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột SCX (98mg, hiệu suất 100%). MS (M+1) = 411,3.

Bước 5: 4-(6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-(triflometoxy)phenyl triflometansulfonat

Thêm Et_3N (0,083mL, 0,597mmol) và N-phenyltriflometansulfonimit (172mg, 0,48mmol) vào huyền phù chứa 4-(6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-(triflometoxy)phenol (98mg, 0,239mmol) trong DCM (2mL). Thêm DMF (0,5mL) vào nhằm mục đích hòa tan. Khuấy dung dịch ở nhiệt độ phòng qua đêm sau đó cô đặc. Tải phần cặn lên trên cột SCX 2g, rửa bằng MeOH, rửa giải bằng NH_3 2M trong MeOH. Cô đặc phần chứa sản phẩm, và tinh chế vật liệu thô bằng phương pháp sắc ký cột nhanh để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục dưới dạng chất rắn màu be (89mg, 69%). MS (M+1) = 543,3.

Bước 6: 3-hydroxy-4-(6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(triflometoxy)phenyl triflometansulfonat

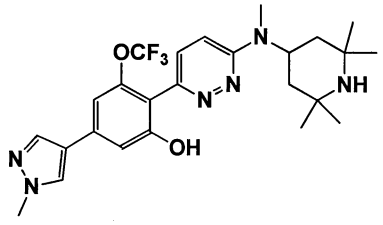
Gia nhiệt hỗn hợp gồm 4-(6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-(triflometoxy)phenyl triflometansulfonat (86mg, 0,16mmol), iodobenzen diaxetat (71,5mg, 0,222mmol) và $Pd(OAc)_2$ (3,6mg, 0,016mmol) trong AcOH (0,6mL) và Ac_2O (0,6mL) ở 75°C trong 3 giờ. Sau đó gia nhiệt hỗn hợp ở 80°C qua đêm sau khi thêm 40mg iodobenzen diaxetat khác vào. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng rồi cô đặc. Tải phần cặn lên trên cột SCX, rửa bằng MeOH và pha loãng với NH_3 2M trong MeOH. Cô đặc phần chứa sản phẩm. Xử lý phần cặn bằng NH_3/MeOH 7M và khuấy ở 40°C trong 4 giờ. Vật liệu thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục dưới dạng chất rắn màu be (32mg, 36,1%). MS (M+1) = 559,4.

Bước 7: 5-(1H-pyrazol-4-yl)-2-(6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-(triflometoxy)phenol

Cho 3-hydroxy-4-(6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(triflometoxy)phenyl triflometansulfonat(32mg, 0,043mmol) và 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (16,68mg, 0,086mmol) phản ứng với nhau sau phương pháp tổng quát 1-5 đối với phản ứng liên hợp Suzuki. 5-(1H-pyrazol-4-yl)-2-(6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-(triflometoxy)phenol thu được

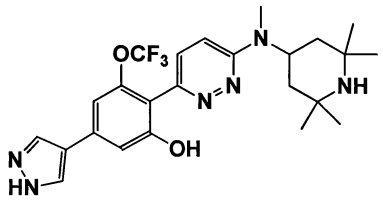
dưới dạng chất rắn màu vàng sau quá trình tinh chế bằng phương pháp HPLC. Sản phẩm được chuyển hóa thành muối HCl bằng cách thêm HCl chứa nước 1M (0,1mL, 2,3 đương lượng) sau đó làm khô lạnh (10mg, hiệu suất 45%). LCMS Rt = 0,48 phút [Phương pháp Q], MS (M+1) = 477,3. ^{1}HnMR (METANOL-d_4) δ 8,17 (s, 2H), 8,05 (d, *J*=9,6 Hz, 1H), 7,68 (d, *J*=9,6 Hz, 1H), 7,22-7,30 (m, 2H), 4,49 (t, *J*=12,1 Hz, 1H), 2,33 (dd, *J*=13,6, 3,5 Hz, 2H), 1,70 (t, *J*=12,9 Hz, 2H), 1,61 (s, 6H), 1,54 (s, 6H).

Ví dụ 25-4: Tổng hợp 2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-(triflometoxy)phenol



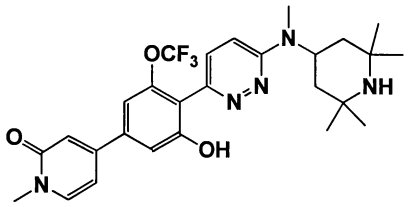
Cho hợp chất trung gian 6-**1** (40mg, 0,070mmol) và 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (29,1mg, 0,140mmol) tác dụng với nhau sau phương pháp tổng quát 1-5 đối với phản ứng liên hợp Suzuki, và thu được 2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-(triflometoxy)phenol dưới dạng chất rắn màu trắng (7,5mg, hiệu suất 21%). LCMS Rt = 0,52 phút [Phương pháp Q], MS (M+1) = 505,4. ^{1}HnMR (METANOL-d_4) δ 8,04 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,79 (d, *J*=9,6 Hz, 1H), 7,25 (d, *J*=9,6 Hz, 1H), 7,11-7,17 (m, 1H), 7,07 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 5,24 (t, *J*=11,4 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 1,72-1,82 (m, 2H), 1,60-1,72 (m, 2H), 1,44 (s, 6H), 1,29 (s, 6H).

Ví dụ 25-5: Tổng hợp 2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)-3-(triflometoxy)phenol



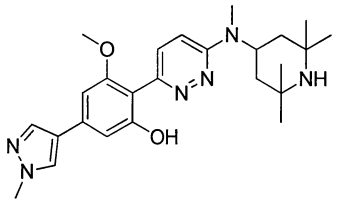
Cho hợp chất trung gian 6-1 (35mg, 0,061mmol) và 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (23,72mg, 0,122mmol) phản ứng với nhau sau phương pháp tổng quát 1-5 đối với phản ứng liên hợp Suzuki, và thu được 2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)-3-(triflometoxy)phenol dưới dạng chất rắn màu trắng (27mg, hiệu suất 90%). LCMS Rt = 0,50 phút [Phương pháp Q], MS (M+1) = 491,4. ^{1}HnMR (METANOL-d_4) δ 8,02 (br. s., 2H), 7,79 (d, *J*=9,6 Hz, 1H), 7,25 (d, *J*=9,6 Hz, 1H), 7,18 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 7,10-7,13 (m, 1H), 5,26 (t, *J*=11,9 Hz, 1H), 3,01 (s, 3H), 1,72-1,84 (m, 2H), 1,61-1,72 (m, 2H), 1,45 (s, 6H), 1,30 (s, 6H).

Ví dụ 25-6: Tổng hợp 4-(3-hydroxy-4-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(triflometoxy)phenyl)-1-metylpyridin-2(1H)-on



Cho hợp chất trung gian 6-1 (40mg, 0,070mmol) và pinacol este của axit 1-metylpyridin-2-on-4-boronic (32,8mg, 0,140mmol) phản ứng với nhau sau phương pháp tổng quát 1-5 đối với phản ứng liên hợp Suzuki, và thu được 4-(3-hydroxy-4-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(triflometoxy)phenyl)-1-metylpyridin-2(1H)-on dưới dạng chất rắn màu trắng. Sản phẩm được chuyển hóa thành muối HCl bằng cách thêm HCl 4M trong dioxan (0,1mL, 5,7 đương lượng), sau đó làm bay hơi dung môi (14,5mg, hiệu suất 36%). LCMS Rt = 0,50 phút [Phương pháp Q], MS (M+1) = 532,3. ^{1}HnMR (METANOL-d_4) δ 8,16-8,21 (m, 1H), 8,06-8,13 (m, 1H), 7,81 (d, *J*=7,1 Hz, 1H), 7,30 (s, 2H), 6,80 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 6,69 (dd, *J*=6,8, 2,3 Hz, 1H), 5,02 (br. s., 1H), 3,63 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 2,01-2,13 (m, 4H), 1,64 (s, 6H), 1,57 (s, 6H).

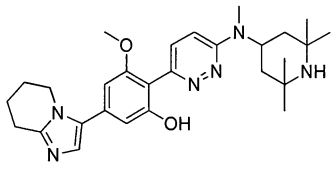
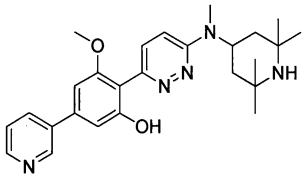
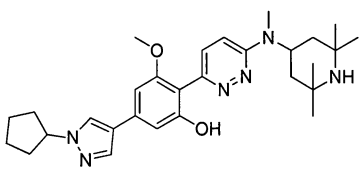
Ví dụ 26-1: Tổng hợp 3-metoxy-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)phenol

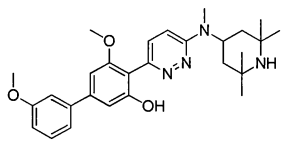


Khử khí hỗn hợp gồm 3-hydroxy-5-metoxy-4-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenyl triflometansulfonat (Hợp chất trung gian 6-2, 100 mg, 0,193 mmol), 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (120mg, 0,579mmol), và natri cacbonat (102mg, 0,964mmol) trong DME/nước 3:1 (1,9mL) bằng một dòng nitơ khô trong 5 phút. Thêm tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (16,7mg, 0,014mmol) vào và gia nhiệt hỗn hợp trong điều kiện chiếu xạ vi sóng ở 90°C trong một giờ. Phân bố hỗn hợp giữa lớp nước và diclometan và axit hóa pha hữu cơ bằng HCl trong MeOH (4 đương lượng) rồi cô đặc đến khi khô. Tải vật liệu thô lên trên cột SCX (1g, đã chứa sẵn MeOH), rửa bằng MeOH, và rửa giải bằng amoniac 7N trong MeOH. Cô đặc dung môi rửa giải đến khi khô và quá trình tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (12g silic oxit, 1-12% amoniac 7N trong MeOH gradien, trong DCM) đã tạo ra 3-metoxy-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-phenol dưới dạng chất rắn màu vàng sáng (55mg). LCMS Rt = 0,44 phút [Phương pháp Q], MS (M+1) = 451,5. ^{1}HnMR (400 MHz, METANOL-d4) δ 8,25 (d, J = 10,11 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,22 (d, J = 10,11 Hz, 1H), 6,74-6,85 (m, 2H), 5,05 (t, J = 12,38 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 1,65-1,75 (m, 2H), 1,50-1,64 (m, 2H), 1,39 (s, 6H), 1,24 (s, 6H).

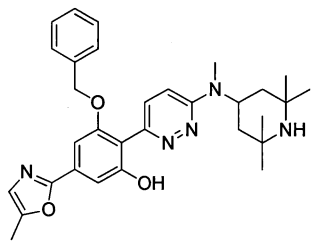
Các hợp chất sau được điều chế theo phương pháp tương tự với phương pháp của ví dụ 26-1,

Ví dụ	Hợp chất	LCMS Điều kiện Q	^{1}HnMR 400 MHz

26-2	 3-metoxy-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)phenol	M+1 = 491,4 Rt = 0,48 phút	(METANOL-d4) δ 8,25 (d, *J*= 10,11 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,23 (d, *J*= 10,11 Hz, 1H), 6,69 (dd, *J*= 1,52, 11,12 Hz, 2H), 5,07 (t, *J*= 12,38 Hz, 1H), 4,19 (t, *J*= 6,06 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,05 (t, *J*= 6,32 Hz, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,08-2,18 (m, 2H), 1,91-2,02 (m, 2H), 1,67-1,76 (m, 2H), 1,53-1,64 (m, 2H), 1,40 (s, 6H), 1,25 (s, 6H)
26-3	 3-metoxy-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(pyridin-3-yl)phenol	M+1 = 448,3 Rt = 0,47 phút	(METANOL-d4) δ 8,87 (d, *J*= 1,52 Hz, 1H), 8,56 (dd, *J*= 1,26, 4,80 Hz, 1H), 8,25 (d, *J*= 9,60 Hz, 1H), 8,12-8,20 (m, 1H), 7,55 (dd, *J*= 5,05, 8,08 Hz, 1H), 7,24 (d, *J*= 9,60 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 1,52 Hz, 1H), 6,88 (d, *J*= 1,52 Hz, 1H), 5,10 (t, *J*= 11,87 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 1,67-1,76 (m, 2H), 1,51-1,65 (m, 2H), 1,40 (s, 6H), 1,25 (s, 6H)
26-4	 5-(1-xyclopentyl-1H-	M+1 = 505,5 Rt = 0,52 phút	(METANOL-d4) δ 8,26 (d, *J*= 9,60 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,23 (d, *J*= 10,11 Hz, 1H), 6,77-6,86 (m,

	pyrazol-4-yl)-3-metoxy-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol		2H), 5,08 (t, *J*= 12,38 Hz, 1H), 4,75 (quin, *J*= 7,33 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 2,17-2,31 (m, 2H), 2,01-2,13 (m, 2H), 1,88 - 2,01 (m, 2H), 1,68-1,85 (m, 4H), 1,54-1,67 (m, 2H), 1,42 (s, 6H), 1,26 (s, 6H)
26-5	 3',5-dimetoxy-4-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-ol	M+1 = 477,4 Rt = 0,44 phút	(METANOL-d4) δ ppm 8,25 (d, *J*= 10,1 Hz, 1H), 7,33-7,43 (m, 1H), 7,16-7,30 (m, 3H), 6,91-7,00 (m, 1H), 6,85 (dd, *J*= 15,9, 1,8 Hz, 2H), 5,10 (t, *J*= 12,1 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 1,67-1,77 (m, 2H), 1,54-1,65 (m, 2H), 1,41 (s, 6H), 1,25 (s, 6H)

Ví dụ 27-1: Tổng hợp 3-(benzyloxy)-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(5-metyloxazol-2-yl)phenol



Bước 1: axit 3-(benzyloxy)-4-bromo-5-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metoxy)benzoic

Thêm (2-(Trimetylsilyl)etoxymetyl clorua (SEM-Cl, 3,10mL, 17,5mmol) vào hỗn hợp gồm metyl 3-(benzyloxy)-4-bromo-5-hydroxybenzoat (Ví dụ 22-1 Bước 1, 5,36g, 15,9mmol) và kali cacbonat (5,49g, 39,7mmol) trong DMF (53,0mL), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong hai ngày. Thêm phần bổ sung SEM-Cl (3,10mL, 17,5mmol) vào và khuấy hỗn hợp trong 4 giờ nữa. Phân bố hỗn hợp phản ứng giữa natri bicacbonat bão hòa và etyl axetat/dietyl ete 1:1. Rửa pha hữu cơ bằng nước (5x), nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, rồi cô đặc thành dầu màu cam sáng. Hòa tan sản phẩm thô vào tetrahydrofuran/metanol 2:1 (100mL) và thêm dung dịch natri hydroxit chứa nước (2,0M, 63,6mL, 127mmol) vào. Khuấy dung dịch trong 1 giờ sau đó loại bỏ các chất dễ bay hơi nhờ sự bay hơi quay. Axit hóa dung dịch còn lại đến độ pH bằng 3 bằng cách thêm từ từ axit clohydric đậm đặc, chiết bằng diclometan (1x), sau đó bằng ete/etyl axetat 1:1 (4x). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$ rồi cô đặc thành chất rắn. Nghiền nhỏ sản phẩm thô với heptan và làm khô trong chân không để tạo ra axit 3-(benzyloxy)-4-bromo-5-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metoxy)benzoic (6,36g) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (M+1) = 453,4. ^{1}HnMR (400 MHz, CLOROFOM-d) δ ppm 7,28-7,59 (m, 7H) 5,36 (s, 2H) 5,18-5,28 (m, 2H) 3,75-3,90 (m, 2H) 0,92-1,03 (m, 2H) 0,00 (s, 9H).

Bước 2: 3-(benzyloxy)-4-bromo-N-(prop-2-ynyl)-5-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metoxy)benzamit

Thêm trietylamin (7,55mL, 54,2mmol) vào hỗn hợp gồm axit 3-(benzyloxy)-4-bromo-5-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metoxy)benzoic (6,142g, 13,55mmol) và chất phản ứng Mukaiyama (2-clo-1-metylpyridini iodua, 5,19g, 20,3mmol) trong diclometan (135mL). Khuấy dung dịch trong 10 phút sau đó thêm propargylamin (1,74mL, 27,1mmol) vào. Khuấy dung dịch qua đêm. Pha loãng dung dịch với 1:1 etyl axetat/dietyl ete và rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$ rồi cô đặc. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký nhanh (40g silicagel, gradien của etyl axetat trong diclometan) tạo ra 3-(benzyloxy)-4-bromo-N-(prop-2-ynyl)-5-((2-(trimetylsilyl)etoxy)-metoxy)-benzamit dưới dạng dầu màu cam (6,49g). MS (M+1) = 492,2. ^{1}HnMR (400 MHz, CLOROFOM-d) δ ppm 7,28-7,55 (m, 5H) 7,13 (dd, *J*=11,37, 1,77 Hz, 2H) 6,23 (br. s., 1H) 5,34 (s, 2H) 5,20 (s, 2H) 4,22 (dd, *J*=5,05, 2,53 Hz, 2H) 3,81 (dd, *J*=9,09, 7,58 Hz, 2H) 2,28 (t, *J*=2,78 Hz, 1H) 0,91-1,00 (m, 2H) -0,03-0,03 (m, 9H).

Bước 3: 2-(3-(benzyloxy)-4-bromo-5-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metoxy)phenyl)-5-metyloxazol

Thêm natri hydrua (0,953g, 39,7mmol) vào dung dịch 3-(benzyloxy)-4-bromo-N-(prop-2-ynyl)-5-((2-(trimetylsilyl)etoxy)-metoxy)benzamit (6,49g, 13,2mmol) trong dioxan (100mL) và gia nhiệt hỗn hợp tại điểm hồi lưu qua đêm. Làm nguội dung dịch đến nhiệt độ phòng và tôi bằng cách thêm từ từ dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Pha loãng dung dịch với etyl axetat/dietyl ete và rửa bằng nước (5x), $NaHCO_3$ bão hòa, nước muối, làm khô bằng natri sulfat rồi cô đặc thành chất lỏng màu nâu đặc. Quá trình sắc ký nhanh (80g silicagel, 5-40% EtOAc trong heptan) đã tạo ra 2-(3-(benzyloxy)-4-bromo-5-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metoxy)phenyl)-5-metyloxazol dưới dạng dầu màu cam (3,33g). MS (M+1) = 492,21. ^{1}HnMR (400 MHz, CLOROFOM-*d*) δ ppm 7,30-7,58 (m, 7H), 6,86 (d, *J*=1,0 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 5,25 (s, 2H), 3,80-3,92 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 0,95-1,04 (m, 2H), 0,02 (s, 10H).

Bước 4: axit (2-(benzyloxy)-6-hydroxy-4-(5-metyloxazol-2-yl)phenyl)boronic

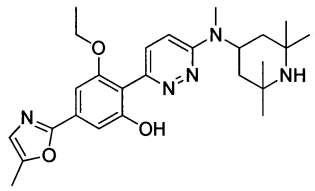
Thêm từng giọt *n*-butyl liti (2,5M trong heptan, 1,17mL, 2,94mmol) vào dung dịch đã khuấy 2-(3-(benzyloxy)-4-bromo-5-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metoxy)phenyl)-5-metyloxazol (1,2g, 2,447mmol) trong THF (6mL) đã làm lạnh đến -78°C. Khuấy dung dịch trong 30 phút sau đó thêm trimetyl borat (0,82mL, 7,34mmol) vào từng giọt một. Khử dung dịch lạnh và làm ấm dung dịch lên đến nhiệt độ phòng trong hơn hai giờ. Thêm HCl (0,1M) chứa nước vào sau đó là 1:1 etyl axetat/dietyl ete. Rửa dung dịch bằng HCl 0,1M, nước, nước muối, làm khô bằng magie sulfat rồi cô đặc. Rửa chất rắn tạo ra bằng DCM để tạo ra 105mg hỗn hợp 3:1 gồm axit (2-(benzyloxy)-6-hydroxy-4-(5-metyloxazol-2-yl)phenyl)boronic (MS (M+1) = 326,2) và 3-(benzyloxy)-5-(5-metyloxazol-2-yl)phenol (MS (M+1) = 282,2) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. Hỗn hợp này được sử dụng tiếp mà không tinh chế thêm.

Bước 5: 3-(benzyloxy)-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(5-metyloxazol-2-yl)phenol

Khử khí hỗn hợp gồm 6-clo-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin (Hợp chất trung gian 1-1, 45mg, 0,16mmol), axit (2-(benzyloxy)-6-

hydroxy-4-(5-metyloxazol-2-yl)phenyl)boronic thô (103mg, 0,239mmol theo độ tinh khiết 75%), và natri cacbonat (51mg, 0,48mmol) trong DME/nước 3:1 bằng một dòng nitơ khô trong năm phút. Thêm tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (18,39mg, 0,016mmol) vào và gia nhiệt hỗn hợp trong điều kiện chiếu xạ vi sóng ở 140°C trong 30 phút. Pha loãng hỗn hợp với diclometan và rửa bằng nước. Axit hóa pha hữu cơ bằng HCl trong MeOH (3 đương lượng) và cô đặc đến khi khô. Tải vật liệu thô lên trên cột SCX (1g, đã chứa sẵn MeOH), rửa bằng MeOH, và rửa giải bằng amoniac 7N trong MeOH. Cô đặc dung môi rửa giải đến khi khô và quá trình tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (12g silic oxit, 2-20% amoniac 7N trong MeOH gradien, trong DCM) đã tạo ra 3-(benzyloxy)-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(5-metyloxazol-2-yl)phenol dưới dạng chất rắn màu vàng sáng. LCMS Rt = 0,61 phút [Phương pháp Q], MS (M+1) = 528,5. ^{1}HnMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 8,18 (d, *J*=10,10 Hz, 1H), 7,28-7,51 (m, 6H), 7,23 (d, *J*=1,52 Hz, 1H), 7,13 (d, *J*=10,11 Hz, 1H), 6,95 (d, *J*=1,52 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 5,14 (t, *J*=11,87 Hz, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,45 (d, *J*=1,01 Hz, 3H), 1,66-1,75 (m, 2H), 1,53-1,64 (m, 2H), 1,40 (s, 6H), 1,25 (s, 6H).

Ví dụ 27-2: Tổng hợp 3-etoxy-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(5-metyloxazol-2-yl)phenol



Bước 1: 3-(benzyloxy)-2-bromo-5-(5-metyloxazol-2-yl)phenol

Thêm axit clohydric đậm đặc vào dung dịch 2-(3-(benzyloxy)-4-bromo-5-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metoxy)phenyl)-5-metyloxazol (0,60g, 1,22mmol) trong THF (8mL) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong ba giờ. Pha loãng dung dịch với nước và chiết bằng etyl axetat/dietyl ete 1:1 (4x). Rửa phần dịch chiết bằng natri bicacbonat bão hòa, nước muối, làm khô bằng magie sulfat rồi cô đặc thành chất rắn. Nghiền nhỏ chất rắn này với heptan (2x) và làm khô trong chân không để tạo ra 3-(benzyloxy)-2-bromo-5-(5-metyloxazol-2-yl)phenol dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (412mg). MS (M+1) = 360,2. ^{1}HnMR (400

MHz, CLOROFOM-d) δ ppm 7,52 (d, *J*=7,07 Hz, 2H), 7,36-7,43 (m, 2H), 7,28-7,35 (m, 2H), 7,23 (d, *J*=1,52 Hz, 1H), 6,86 (d, *J*=1,52 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,21 (q, *J*=6,74 Hz, 2H), 2,41 (d, *J*=1,01 Hz, 3H), 1,50 (t, *J*=6,82 Hz, 3H).

Bước 2: 2-(3-(benzyloxy)-4-bromo-5-etoxyphenyl)-5-metyloxazol

Thêm iodoetan (111uL, 1,37mmol) vào hỗn hợp gồm 3-(benzyloxy)-2-bromo-5-(5-metyloxazol-2-yl)phenol (412mg, 1,14mmol) và kali cacbonat (632mg, 4,58mmol) trong DMF (2,8mL). Sau khi khuấy trong hai giờ, pha loãng dung dịch với etyl axetat/dietyl ete 1:1, rửa bằng nước (5x), nước muối, làm khô bằng magie sulfat rồi cô đặc để tạo ra 2-(3-(benzyloxy)-4-bromo-5-etoxyphenyl)-5-metyloxazol dưới dạng chất rắn tinh thể màu trắng (421mg). MS (M+1) = 388,2. ^{1}HnMR (400 MHz, CLOROFOM-d) δ ppm 7,52 (d, *J*=7,07 Hz, 2H), 7,36-7,43 (m, 2H), 7,28-7,35 (m, 2H), 7,23 (d, *J*=1,52 Hz, 1H), 6,86 (d, *J*=1,52 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,21 (q, *J*=6,74 Hz, 2H), 2,41 (d, *J*=1,01 Hz, 3H), 1,50 (t, *J*=6,82 Hz, 3H).

Bước 3: axit (2-(benzyloxy)-6-etoxy-4-(5-metyloxazol-2-yl)phenyl)boronic

Điều chế hợp chất nêu trong đề mục này theo phương pháp tương tự với ví dụ 22-1, Bước 6. MS (M+1) = 354,3. ^{1}HnMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 7,27-7,46 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,90 (d, *J*=1,0 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,11 (q, *J*=7,1 Hz, 2H), 2,40 (d, *J*=1,0 Hz, 3H), 1,37 (t, *J*=6,8 Hz, 3H).

Bước 4: 6-(2-(benzyloxy)-6-etoxy-4-(5-metyloxazol-2-yl)phenyl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametyl-piperidin-4-yl)pyridazin-3-amin

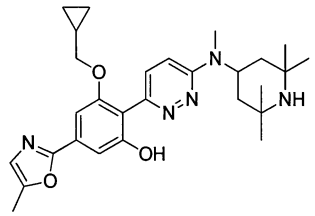
Điều chế hợp chất nêu trong đề mục này theo phương pháp tương tự với ví dụ 22-1, Bước 7. MS (M+1) = 556,5

Bước 5: 3-etoxy-2-(6-(metyl(2,2,6-trimetylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(5-metyloxazol-2-yl)phenol.

Điều chế hợp chất nêu trong đề mục này theo phương pháp tương tự với ví dụ 22-1, **bước** 8. LCMS Rt = 0,53 phút [Phương pháp Q], MS (M+1) = 466,4. ^{1}HnMR (400 MHz, METANOL-d4) δ 8,30 (d, *J* = 9,60 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 9,60 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 4,04 Hz, 2H), 6,95 (s, 1H), 5,17 (br. s., 1H), 4,23 (q, *J* = 6,91 Hz, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,45

(s, 3H), 1,72-1,81 (m, 2H), 1,59-1,71 (m, 2H), 1,49 (t, *J* = 6,82 Hz, 3H), 1,44 (s, 6H), 1,29 (s, 6H).

Ví dụ 27-3: Tổng hợp 3-(xyclopropylmetoxy)-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)-pyridazin-3-yl)-5-(5-metyloxazol-2-yl)phenol



Bước 1: 2-(3-(benzyloxy)-4-bromo-5-(xyclopropylmetoxy)phenyl)-5-metyloxazol

Tổng hợp hợp chất nêu trong đề mục này từ 3-(benzyloxy)-2-bromo-5-(5-metyloxazol-2-yl)phenol (Ví dụ 27-2, Bước 1) và bromometyl)xyclopropan theo phương pháp tương tự với ví dụ 27-2, Bước 2. MS (M+1) = 416,2. ^{1}HnMR (400 MHz, CLOROFOM-d) δ 7,23-7,52 (m, 7H), 6,83 (d, J = 1,01 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,94 (d, *J* = 6,70 Hz, 2H), 2,36 (d, *J* = 1,01 Hz, 3H), 1,23 - 1,35 (m, 1H), 0,53-0,65 (m, 2H), 0,31-0,42 (m, 2H).

Bước 2: axit (2-(benzyloxy)-6-(xyclopropylmetoxy)-4-(5-metyloxazol-2-yl)phenyl)boronic

Điều chế hợp chất nêu trong đề mục này theo phương pháp tương tự với ví dụ 22-1, Bước 6. MS (M+1) = 380,3. ^{1}HnMR (400 MHz, CLOROFOM-*d*) δ ppm 7,30-7,50 (m, 8H), 7,26 (s, 1H), 6,92 (d, *J*=1,0 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,02 (d, *J*=7,1 Hz, 2H), 2,45 (d, *J*=1,0 Hz, 3H), 1,30 - 1,43 (m, 1H), 0,68-0,78 (m, 2H), 0,38-0,45 (m, 2H).

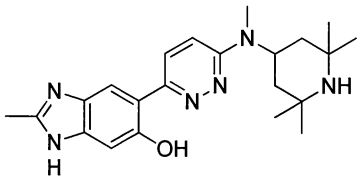
Bước 3: 6-(2-(benzyloxy)-6-(xyclopropylmetoxy)-4-(5-metyloxazol-2-yl)phenyl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin

Điều chế hợp chất nêu trong đề mục này theo phương pháp tương tự với ví dụ 22-1, Bước 7. MS (M+1) = 582,5.

Bước 4: 3-(xyclopropylmetoxy)-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)-pyridazin-3-yl)-5-(5-metyloxazol-2-yl)phenol

Điều chế hợp chất nêu trong đề mục này theo phương pháp tương tự với ví dụ 22-1, Bước 8. LCMS Rt = 0,55 phút [Phương pháp Q], MS (M-1) = 489,9. ^{1}HnMR (400 MHz, METANOL-d4) δ 8,43 (d, *J* = 10,11 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 10,11 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 1,52 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 1,52 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 1,01 Hz, 1H), 5,13 (t, *J* = 12,13 Hz, 1H), 4,01 (d, *J* = 7,07 Hz, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,45 (d, *J* = 1,01 Hz, 3H), 1,66 - 1,75 (m, 2H), 1,52-1,63 (m, 2H), 1,40 (s, 6H), 1,30-1,37 (m, 1H), 1,24 (s, 6H), 0,62-0,74 (m, 2H), 0,35-0,46 (m, 2H).

Ví dụ 28-1: Tổng hợp 2-metyl-5-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-6-ol



Bước 1: 5-bromo-6-metoxy-2-metyl-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-benzo[d]imidazol

Thêm NaH 60% theo trọng lượng (80mg, 1,991mmol) vào hỗn hợp 5-bromo-6-metoxy-2-metyl-1H-benzo[d]imidazol (400 mg, 1,659 mmol) trong DMF (3 mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp từ 0°C đến nhiệt độ phòng trong 0,5 giờ, sau đó thêm từng giọt 2-trimetylsilyletyoxymetyl clorua (SEMCl, 0,352mL, 1,991mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ sau đó tôi bằng nước và chiết bằng DCM. Làm khô pha hữu cơ bằng Na_2SO_4 rồi cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (10-100% EtOAc/Heptan sau đó 0-10% DCM/MeOH) để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục này (310mg, hiệu suất 50,3%) dưới dạng dầu. MS (M+1) = 373,1.

Bước 2: 6-metoxy-2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-benzo[d]imidazol, và axit (6-metoxy-2-metyl-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)boronic

Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đã khử khí gồm 5-bromo-6-metoxy-2-metyl-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-benzo[d]imidazol (145mg, 0,390mmol), bis(pinacolato) diboron (218mg, 0,859mmol), Pd(dppf)Cl_2 (31,9mg, 0,039mmol), dppf (21,7mg, 0,039mmol) và kali axetat (192mg, 1,95mmol) trong dioxan (1,5mL) ở 90°C qua đêm. Lọc hỗn hợp phản ứng qua xelit và rửa bằng EtOAc. Cô đặc dịch lọc thành dầu màu nâu. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (10-100% EtOAc/Heptan) để tạo ra hỗn hợp gồm 6-metoxy-2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-benzo[d]imidazol và axit (6-metoxy-2-metyl-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)boronic (126,8mg, hiệu suất tổng 89,3%), được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm. MS (M+1) = 419,4 và 337,2, tương ứng.

Bước 3: 6-(6-metoxy-2-metyl-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin

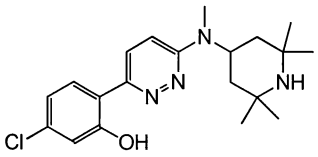
Hỗn hợp gồm axit (6-metoxy-2-metyl-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)boronic và pinacol este (78mg, 0,139mmol), và hợp chất trung gian 1-1 (26mg, 0,092mmol) phản ứng với nhau sau phương pháp tổng quát 1-5 đối với phản ứng liên hợp Suzuki. 6-(6-metoxy-2-metyl-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin thu được sau quá trình tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (44mg, hiệu suất 89%). MS (M+1) = 539,7.

Bước 4: 2-metyl-5-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-6-ol

Từ 6-(6-metoxy-2-metyl-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin (44mg, 0,082mmol), sau phương pháp tổng quát 3,2 đối với sự khử bảo vệ metoxy sử dụng BBr_3, thu được 2-metyl-5-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-6-ol dưới dạng chất rắn màu trắng sau quá trình tinh chế bằng phương pháp HPLC (16mg, hiệu suất 50%). LCMS Rt = 0,40 phút [Phương pháp Q], MS (M+1) = 395,4. ^{1}HnMR (METANOL-d_4) δ 8,15 (d, *J*=10,1 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,34 (d, *J*=9,6

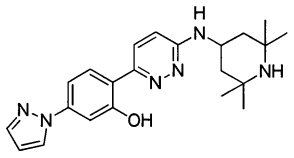
Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,07 (t, *J*=11,9 Hz, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,65-1,77 (m, 2H), 1,51-1,65 (m, 2H), 1,41 (s, 6H), 1,25 (s, 6H).

Ví dụ 29-1: Tổng hợp 5-clo-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol



Cho hợp chất trung gian 1-1 và 5-clo-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol phản ứng sau phương pháp tổng quát 1-5 đối với phản ứng liên hợp Suzuki. 5-clo-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol thu được dưới dạng chất rắn màu vàng sau quá trình tinh chế bằng phương pháp HPLC. LCMS Rt = 0,54 phút [Phương pháp Q], MS (M+1) = 375,2. ^{1}HnMR (METANOL-d_4) δ 8,16 (d, *J*=9,6 Hz, 1H), 7,74 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,45 (d, *J*=10,1 Hz, 1H), 6,91-7,05 (m, 2H), 5,28-5,44 (m, 1H), 3,06 (s, 3H), 1,88-2,05 (m, 4H), 1,65 (s, 6H), 1,52 (s, 6H).

Ví dụ 30-1: Tổng hợp 5-(1H-pyrazol-1-yl)-2-(6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol



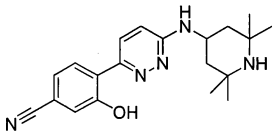
Bước 1: Điều chế 6-(2-metoxy-4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl)-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin (148mg, 0,353mmol, hiệu suất 48%) theo phương pháp tổng quát 1-4 đối với phản ứng liên hợp Suzuki từ 1-(3-metoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl-1H-pyrazol (Hợp chất trung gian 2-1, Bước 3, 447mg, 1,49mmol) và hợp chất trung gian 1-2 (200mg, 0,744mmol). LCMS Rt = 0,95 phút (LCMS điều kiện B); MS (M+1) = 407,3. ^{1}HnMR (400 MHz, CLOROFOM-d) δ 7,97-8,06 (m, 2H), 7,73-7,82 (m, 2H), 7,52 (d, *J*=2,01 Hz, 1H), 7,24-7,31 (m, 1H), 6,64 (d, *J*=9,29 Hz, 1H), 6,47-6,54 (m, 1H), 4,49 (d, *J*=8,03 Hz, 1H), 4,27-4,42 (m, 1H), 3,95

(s, 3H), 2,12 (dd, *J*=3,76, 12,55 Hz, 2H), 1,33 (s, 6H), 1,17 (s, 6H), 1,03 (t, J=12,05 Hz, 2H).

Bước 2: 5-(1H-pyrazol-1-yl)-2-(6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol

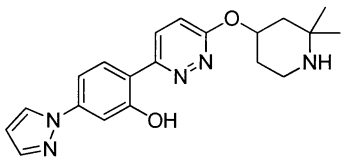
Sau phương pháp tổng quát 3-1 đối với sự khử bảo vệ metoxy sử dụng thiophenol đã tạo ra hợp chất nêu trong đề mục này dưới dạng bột màu vàng nhạt (8 mg). LCMS Rt = 0,48 phút [Phương pháp Q]; MS (M+1) = 393,3. ^{1}HnMR (400 MHz, METANOL-d4) δ 8,29 (d, *J*=2,51 Hz, 1H), 8,05 (d, *J*=9,79 Hz, 1H), 7,89 (d, *J*=8,53 Hz, 1H), 7,76 (d, *J*=1,51 Hz, 1H), 7,32-7,40 (m, 2H), 7,06 (d, *J*=9,79 Hz, 1H), 6,56 (t, *J*=2,13 Hz, 1H), 4,41-4,56 (m, 1H), 2,08 (dd, *J*=3,51, 12,80 Hz, 2H), 1,40 (s, 6H), 1,16-1,27 (m, 8H).

Ví dụ 30-2: Tổng hợp 3-hydroxy-4-(6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)benzonitril



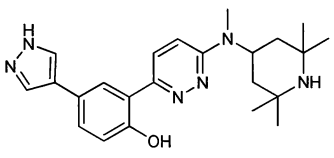
Thêm vào lọ vi sóng 3-metoxy-4-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)benzonitril (Ví dụ 5-1, bước 1, 100mg, 0,264mmol) và pyridin hydroclorua (610mg, 5,27mmol), và gia nhiệt hỗn hợp ở 150°C trong 90 phút trong lò vi sóng. Hòa tan hỗn hợp phản ứng trong MeOH/DMSO, và tinh chế bằng phương pháp HPLC thu sản phẩm (Waters Sunfire 30 mm ID x 50 mm, 0,1% TFA, 15-40% ACN/H_2O) để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục dưới dạng sản phẩm phụ (3mg, 0,008mmol). LCMS Rt = 0,47 phút (Phương pháp Q); MS (M+1) = 352,2. ^{1}HnMR (400 MHz, CLOROFOM-d) δ 7,81 (d, *J*=9,54 Hz, 1H), 7,65 (d, *J*=8,03 Hz, 1H), 7,34 (d, *J*=1,51 Hz, 1H), 7,18 (dd, *J*=1,76, 8,28 Hz, 1H), 6,87 (d, *J*=9,54 Hz, 1H), 4,83 (br. s., 1H), 4,40 (d, *J*=7,53 Hz, 1H), 2,11 (dd, *J*=3,64, 12,67 Hz, 2H), 1,59 (td, *J*=7,72, 15,18 Hz, 1H), 1,33-1,43 (m, 7H), 1,25 (br. s., 6H).

Ví dụ 31-1: Tổng hợp 2-(6-((2,2-dimetylpiperidin-4-yl)oxy)pyridazin-3-yl)-5-(1H-pyrazol-1-yl)phenol



Thêm kali *tert*-butoxit (1,0M trong THF, 2,2mL, 2,2mmol) vào 2,2-dimetylpiperidin-4-ol (0,22g, 1,66mmol) trong THF (2,2mL) và DMF (0,6mL) và khuấy hỗn hợp trong 10 phút ở 50°C. Thêm hợp chất trung gian **2-2** (0,15 g, 0,55 mmol) vào phản ứng ở 0°C và khuấy hỗn hợp trong 4 giờ ở RT. Thêm dung dịch natri bicacbonat vào và chiết pha nước bằng 3:1 CLOROFOM propan-2-ol (2x). Làm khô các pha hữu cơ kết hợp bằng Na_2SO_4 khan, lọc rồi cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Vật liệu thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC thu sản phẩm (10 đến 60% axetonitril trong nước, 0,1% axit trifloaxetic làm chất điều chỉnh). Các phần thích hợp chứa sản phẩm được bazơ hóa tự do bằng phương pháp thu gom và giải phóng sử dụng Axit® Silia*Bond* Tosic (5g, MeOH làm dung môi rửa giải và dung dịch amoniac 2N trong MeOH để giải phóng vật liệu). Sự bay hơi trong điều kiện áp suất giảm đã tạo ra 2-(6-((2,2-dimetylpiperidin-4-yl)oxy)pyridazin-3-yl)-5-(1H-pyrazol-1-yl)phenol dưới dạng chất rắn màu be (0,11g, 53%). LCMS Rt = 0,52 phút [Phương pháp Q]; [M+H]: 366,2; ^{1}HnMR (400 MHz, DMSO) δ 13,30 (bs, 1H), 8,60 (d, *J*= 2,5 Hz, 1H), 8,44 (d, *J*= 9,5 Hz, 1H), 8,07 (d, *J*= 8,5 Hz, 1H), 7,78 (d, *J*= 2,0 Hz, 1H), 7,50 (d, *J*= 2,0 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J*= 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,40 (d, *J*= 9,5 Hz, 1H), 6,61–6,54 (m, 1H), 5,45 (td, *J*= 10,5, 5,0 Hz, 1H), 2,94–2,76 (m, 2H), 2,16–2,05 (m, 1H), 2,03–1,96 (m, 1H), 1,49–1,30 (m, 2H), 1,13 (s, 3H), 1,10 (s, 3H).

Ví dụ 32-1: Tổng hợp 2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-4-(1H-pyrazol-4-yl)phenol



Bước 1: 4-metoxy-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol

Sau phương pháp tổng quát 2-1 đối với sự tạo ra boronat este, sử dụng 3-bromo-4-metoxyphenol (1,0g, 4,90mmol) tạo ra 4-metoxy-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol (1,23mg) MS $[M+H^+]$ = 251,1.

Bước 2: 4-metoxy-3-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol

Thêm vào lọ vi sóng 4-metoxy-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol (400mg, 1,60mmol), 6-clo-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin (Hợp chất trung gian 1-1, 452mg, 1,60mmol), kali phosphat (1,4g, 6,40mmol), $Pd_2(dba)_3$ (146mg, 0,16mmol), và SPhos (65,7mg, 0,16mmol), sau đó thêm vào 1,4-dioxan (4 mL)/H_2O (0,8mL). Làm sạch lọ bằng N_2 trong 5 phút và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 100°C trong lò vi sóng trong 2 giờ. Cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không. Điều chỉnh vật liệu thô đến độ pH bằng 3 bằng cách sử dụng dung dịch HCl 12M chứa nước và tải lên trên cột SCX. Rửa vật liệu thô bằng metanol sau đó rửa giải bằng amoniac 2N trong metanol. Cô đặc phần chứa sản phẩm để tạo ra 4-metoxy-3-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol (491mg). MS $[M+H^+]$ = 371,2.

Bước 3: 4-metoxy-3-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenyl triflometansulfonat

Thêm trietylamin (0,461mL, 3,31mmol) vào dung dịch 4-metoxy-3-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol (490mg, 1,32 mmol) trong DCM (8mL) ở RT. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến 0°C, sau đó thêm N-phenyltriflometansulfonimit (472 mg, 1,32 mmol) vào. Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến RT và khuấy trong hai giờ sau đó tôi bằng dung dịch natri bicacbonat chứa nước và chiết bằng DCM. Làm khô lớp hữu cơ bằng natri sulfat, lọc rồi cô đặc để tạo ra sản phẩm thô mà được điều chỉnh độ pH đến 3 bằng cách sử dụng dung dịch HCl 1M chứa nước và tải lên trên cột SCX. Rửa sản phẩm thô bằng metanol sau đó rửa giải bằng amoniac 2N trong metanol. Thu lại các phần sản phẩm và làm khô để tạo ra 4-metoxy-3-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenyl triflometansulfonat (665 mg) MS $[M+H^+]$ = 503,2.

Bước 4: 6-(2-metoxy-5-(1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin

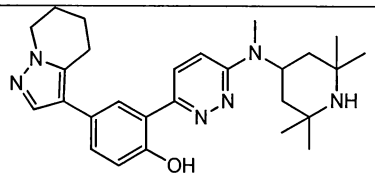
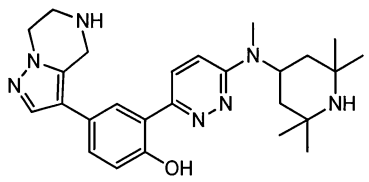
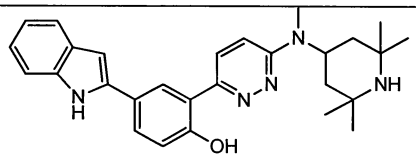
Thêm vào lọ vi sóng 4-metoxy-3-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenyl triflometansulfonat (100mg, 0,20mmol), axit 1H-pyrazol-4-ylboronic (33,4mg, 0,30mmol), kali phosphat (127mg, 0,60mmol), $Pd_2(dba)_3$ (18,22mg, 0,02mmol), và SPhos (16,4mg, 0,04mmol), sau đó thêm 1,4-dioxan (1,6 mL)/H_2O (0,4mL) vào. Làm sạch lọ bằng N_2 trong 5 phút và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 100°C trong lò vi sóng trong 1 giờ. Cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không. Điều chỉnh vật liệu thô đến độ pH bằng 3 bằng cách sử dụng dung dịch HCl chứa nước 1M và tải lên cột SCX. Rửa vật liệu thô bằng metanol sau đó rửa giải bằng amoniac 2N trong metanol. Cô đặc phần chứa sản phẩm để tạo ra 6-(2-metoxy-5-(1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin (68mg) MS $[M+H^+]$ = 421,3.

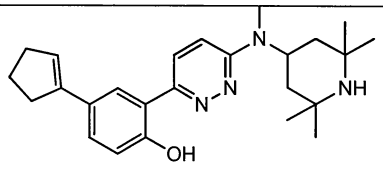
Bước 5: 2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-4-(1H-pyrazol-4-yl)phenol

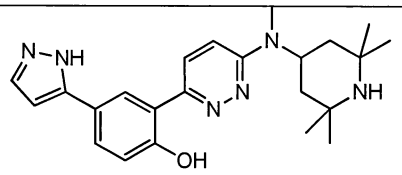
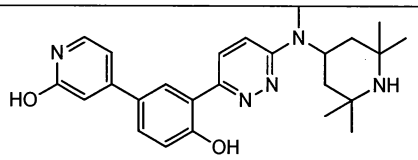
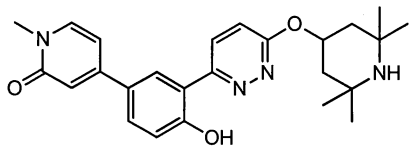
Sau phương pháp tổng quát 3-2 tiêu chuẩn đối với sự khử bảo vệ metoxy, đã tạo ra hợp chất nêu trong đề mục này. MS $[M+H^+]$ = 407,3, LCMS Rt = 0,51 phút [Phương pháp Q]; ^{1}HnMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,42 (d, *J*=9,79 Hz, 1H), 7,99-8,12 (m, 3H), 7,48 (d, *J*=7,78 Hz, 1H), 7,35 (d, *J*=9,79 Hz, 1H), 6,90 (d, *J*=8,28 Hz, 1H), 4,84-5,10 (m, 1H), 2,97 (s, 3 H), 1,49-1,58 (m, 2H), 1,37-1,49 (m, 2H), 1,23-1,28 (m, 7H), 1,09 (s, 6H).

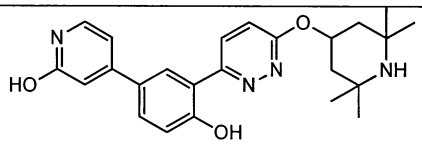
Các hợp chất sau được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự như mô tả trong ví dụ 32-1, sau đó là khử bảo vệ metoxy như đã chỉ ra trong phuwowng phaps toongr quát 3-1 và 3-2 khi thích hợp,

Ví dụ	Hợp chất	LCMS Phương pháp Q	^{1}HNMR 400 MHz

32-2	 2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-4-(4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)phenol	M+1 = 461,4 Rt = 0,52 phút	(DMSO-d_6) δ ppm 13,48 (br. s., 1H), 8,30 (d, J=10,04 Hz, 1H), 7,83 (d, J=2,01 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,27-7,41 (m, 2H), 6,96 (d, J=8,53 Hz, 1H), 4,74-5,12 (m, 1H), 4,10 (t, J=6,02 Hz, 2H), 2,84-3,09 (m, 5H), 1,92-2,09 (m, 2H), 1,75-1,90 (m, 2H), 0,89-1,67 (m, 17H)
32-3	 2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-4-(4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl)phenol	M+1 = 462,4 Rt = 0,38 phút	(DMSO-d_6) δ ppm 13,44-13,57 (m, 1H), 8,28-8,38 (m, 1H), 7,76-7,86 (m, 2H), 7,31-7,41 (m, 1H), 7,20-7,29 (m, 1H), 6,92-7,02 (m, 1H), 4,84-5,08 (m, 1H), 3,90-4,29 (m, 5H), 3,09-3,19 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 1,39-1,58 (m, 4H), 1,24-1,30 (m, 7H), 1,09 (s, 6H)
32-4	 4-(1H-indol-2-yl)-2-(6-	M+1 = 456,4 Rt = 0,58 phút	(DMSO-d_6) δ ppm 13,77 (s, 1H), 11,48 (s, 1H), 8,41 (d, J=10,04 Hz, 1H), 8,35 (d, J=2,01 Hz, 1H), 7,78 (dd,

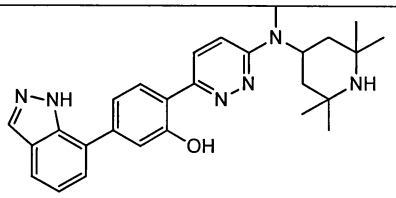
	(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol		*J*=8,53, 2,01 Hz, 1H), 7,33-7,57 (m, 3H), 6,94-7,14 (m, 3H), 6,85-6,92 (m, 1H), 4,74-5,29 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 1,38-1,66 (m, 4H), 1,27 (s, 6H), 1,10 (s, 6H)
32-5	 4-(xyclopent-1-en-1-yl)-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol	M+1 = 407,4 Rt = 0,59 phút	(METANOL-d_4) δ ppm 8,15 (d, *J*=10,04 Hz, 1H), 7,79 (d, *J*=2,01 Hz, 1H), 7,42 (dd, *J*=8,53, 2,01 Hz, 1H), 7,32 (d, *J*=9,79 Hz, 1H), 6,92 (d, *J*=8,53 Hz, 1H), 6,15 (t, *J*=1,88 Hz, 1H), 5,02-5,19 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,70-2,83 (m, 2H), 2,49-2,61 (m, 2H), 1,98-2,15 (m, 2H), 1,67-1,79 (m, 2H), 1,52-1,66 (m, 2H), 1,42 (s, 6H), 1,26 (s, 6H)

32-6	 2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-4-(1H-pyrazol-3-yl)phenol	M+1= 407,4 Rt = 0,48 phút	(METANOL-d4) δ ppm 8,22 (d, *J*=9,79 Hz, 2H), 7,68 (d, *J*=7,28 Hz, 2H), 7,36 (d, *J*=9,79 Hz, 1H), 7,03 (d, *J*=8,53 Hz, 1H), 6,69 (d, *J*=1,25 Hz, 1H), 5,18 (t, *J*=11,29 Hz, 1H), 3,03 (s, 3H), 1,59-1,85 (m, 4H), 1,46 (s, 6H), 1,31 (s, 6H)
32-7	 4-(4-hydroxy-3-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenyl)pyridin-2-ol	M+1 = 434,4 Rt = 0,47 phút	(METANOL-d_4) δ ppm 8,13 (d, *J*=10,1 Hz, 1H), 7,95 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J*=8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,35-7,41 (m, 1H), 7,20 (d, *J*=10,1 Hz, 1H), 6,98 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 6,58-6,76 (m, 2H), 5,01 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 1,64 (dd, *J*=12,6, 3,5 Hz, 2H), 1,50 (t, *J*=12,4 Hz, 2H), 1,32 (s, 6H), 1,16 (s, 6H)
32-8	 4-(4-hydroxy-3-(6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-	M+1 = 435,4 Rt = 0,48 phút	^{1}HnMR (DMSO-d_6) δ ppm 13,01 (br. s., 1H), 8,58 (d, *J*=9,1 Hz, 1H), 8,19 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 7,63-7,72 (m, 2H), 7,33 (d, *J*=9,1 Hz, 1H), 7,02

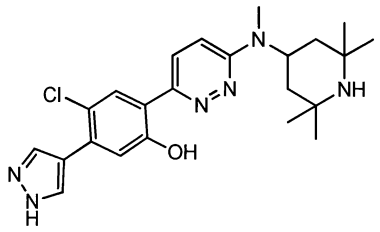
	yl)oxy)pyridazin-3-yl)phenyl)-1-metylpyridin-2(1H)-on		(d, *J*=8,6 Hz, 1H), 6,72 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 6,62 (dd, *J*=7,3, 2,3 Hz, 1H), 5,61 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,03 (dd, *J*=11,9, 3,8 Hz, 2H), 1,18-1,26 (m, 2H), 1,17 (s, 6H), 1,04 (s, 6H)
32-9	 4-(4-hydroxy-3-(6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)oxy)pyridazin-3-yl)phenyl)pyridin-2-ol	M+1 = 421,4 Rt= 0,47 phút	(METANOL-d_4) δ ppm 8,36 (d, *J*=9,1 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,59 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,40 (d, *J*=6,1 Hz, 1H), 7,18 (d, *J*=9,1 Hz, 1H), 7,01 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 6,68-6,77 (m, 2H), 5,67 (m, 1H), 2,15 (dd, *J*=12,6, 4,0 Hz, 2H), 1,35 (t, *J*=11,9 Hz, 2H), 1,28 (s, 6H), 1,16 (s, 6H)

Các hợp chất sau được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự như mô tả trong ví dụ 14-1, sử dụng sự khử bảo vệ metoxy như đã chỉ ra trong phương pháp tổng quát 3-2:

NVP	Hợp chất	LCMS Phương pháp Q	^{1}HNMR 400 MHz

33-1	 5-(1H-indazol-7-yl)-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol	M+1 = 457,4 Rt = 0,58 phút	(DMSO-d_6) δ ppm 13,84 (s, 1H), 13,28 (br. s., 1H), 8,31 (d, *J*=10,04 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,04 (d, *J*=8,28 Hz, 1H), 7,79 (d, *J*=8,03 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J*=7,15, 0,63 Hz, 1H), 7,40 (d, *J*=9,79 Hz, 1H), 7,18-7,30 (m, 3H), 4,84-5,11 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 1,39-1,62 (m, 4H), 1,27 (s, 7H) 1,07-1,12 (m, 6H)

Ví dụ 34-1: Tổng hợp 4-clo-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)phenol



Bước 1: 4-(4-bromo-2-clo-5-metoxyphenyl)-1H-pyrazol

Sau phương pháp tổng quát 1-4 tiêu chuẩn đối với phản ứng liên hợp Suzuki, sử dụng (1H-pyrazol-4-yl)boronic acid (161 mg, 1,44 mmol) và 1-bromo-5-clo-4-iodo-2-metoxybenzen (500mg, 1,44mmol) đã tạo ra 4-(4-bromo-2-clo-5-metoxyphenyl)-1H-pyrazol (300 mg) MS [M+H$^+$] = 286,8.

Bước 2: 4-(2-clo-5-metoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol

Sau phương pháp tổng quát 2-1 đối với sự tạo ra boronat este sử dụng 4-(4-bromo-2-clo-5-metoxyphenyl)-1H-pyrazol (300mg, 1,04mmol) đã tạo ra 4-(2-clo-5-metoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol (178mg) MS [M+H$^+$] = 335,2.

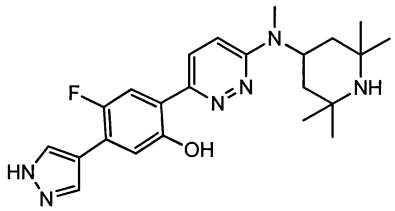
Bước 3: 6-(5-clo-2-metoxy-4-(1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin

Sau phương pháp tổng quát 1-4 tiêu chuẩn đối với phản ứng liên hợp Suzuki, sử dụng 4-(2-clo-5-metoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol (118mg, 0,35mmol) và 6-clo-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin (Hợp chất trung gian 1-1, 100mg, 0,35mmol) đã tạo ra 6-(5-clo-2-metoxy-4-(1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin (138mg) MS [M+H$^+$] = 455,0.

Bước 4: 4-clo-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)phenol

Sau phương pháp tổng quát 3-2 tiêu chuẩn đối với sự khử bảo vệ metoxy, hợp chất nêu trong đề mục này được điều chế. MS [M+H$^+$] = 441,3, LCMS Rt = 0,54 phút [Phương pháp Q]; ^{1}HnMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,72 (br. s., 1H), 13,13 (br. s., 1H), 8,29 (d, J=10,04 Hz, 1H), 8,04-8,26 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,35 (d, J=9,79 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 4,81-5,23 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 1,36-1,63 (m, 4H), 0,96-1,32 (m, 12H).

Ví dụ 34-2: Tổng hợp 4-flo-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)phenol



Bước 1: tert-butyl 4-(2-flo-4-hydroxy-5-metoxyphenyl)-1H-pyrazol-1-carboxylat

Thêm 4-bromo-5-flo-2-metoxyphenol (500mg, 2,26mmol), *tert*-butyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-carboxylat (998mg, 3,39mmol), kali phosphat (1,4g, 6,79mmol), và XPhosPalladacycle (178mg, 0,23mmol) vào bình thót cổ phản ứng, sau đó thêm vào DMF (11mL) vào. Làm sạch bình bằng N_2 trong 5 phút và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 50°C trong lò vi sóng trong 16 h. Cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không và tinh chế sản phẩm thô bằng silicagel để tạo ra *tert*-butyl 4-(2-flo-4-hydroxy-5-metoxyphenyl)-1H-pyrazol-1-carboxylat (700mg) MS $[M+H^+]$= 307,5.

Bước 2: tert-butyl 4-(2-flo-5-metoxy-4-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)phenyl)-1H-pyrazol-1-carboxylat

Thêm trietylamin (01,27mL, 9,08mmol) vào dung dịch *tert*-butyl 4-(2-flo-4-hydroxy-5-metoxyphenyl)-1H-pyrazol-1-carboxylat (700mg, 2,27mmol) trong DCM (11,4mL) ở RT. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến 0°C, sau đó thêm N-phenyltriflometansulfonimit (973mg, 2,72mmol) vào. Làm ấm hỗn hợp phản ứng lên đến RT và khuấy trong hai giờ. Tôi phản ứng bằng dung dịch natri bicacbonat chứa nước và chiết bằng DCM. Làm khô lớp hữu cơ bằng natri sulfat, lọc rồi cô đặc để tạo ra sản phẩm thô, mà được tinh chế trên silicagel để tạo ra *tert*-butyl 4-(2-flo-5-metoxy-4-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)phenyl)-1H-pyrazol-1-carboxylat (724mg) MS $[M+H^+$-BOC] = 341,0.

Bước 3: tert-butyl 4-(2-flo-5-metoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-1-carboxylat

Sau phương pháp tổng quát 2-1 đối với sự tạo ra boronat este sử dụng *tert*-butyl 4-(2-flo-5-metoxy-4-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)phenyl)-1H-pyrazol-1-carboxylat (635mg, 1,44mmol) đã tạo ra hợp chất nêu trong đề mục này (170mg). MS $[M+H^+]$ = 419,3.

Bước 4: tert-butyl 4-(2-flo-5-metoxy-4-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenyl)-1H-pyrazol-1-carboxylat

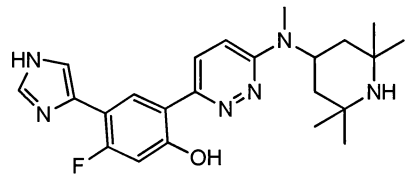
Thêm vào lọ vi sóng *tert*-butyl 4-(2-flo-5-metoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-1-carboxylat (98mg, 0,23mmol), 6-clo-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4- yl)pyridazin-3-amin (Hợp chất trung gian 1-1, 66,3mg,

0,23mmol), kali phosphat (199mg, 0,94mmol), $Pd_2(dba)_3$ (21,5mg, 0,02mmol), và SPhos (9,62mg, 0,02mmol), sau đó thêm 1,4-dioxan (0,4mL)/H_2O (0,9mL) vào. Làm sạch bình bằng N_2 trong 5 phút và sau đó gia nhiệt ở 100°C trong lò vi sóng trong một giờ. Cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không. Điều chỉnh vật liệu thô đến độ pH bằng 3 bằng cách sử dụng dung dịch HCl 1M chứa nước và tải lên cột SCX. Rửa vật liệu thô bằng metanol sau đó rửa giải bằng amoniac 2N trong metanol. Cô đặc phần chứa sản phẩm để tạo ra *tert*-butyl 4-(2-flo-5-metoxy-4-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenyl)-1H-pyrazol-1-carboxylat (126mg) MS [M+H$^+$] = 539,2.

Bước 5: 4-flo-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)phenol

Sau phương pháp tổng quát 3-2 tiêu chuẩn đối với sự khử bảo vệ metoxy, đã tạo ra hợp chất nêu trong đề mục này. MS [M+H$^+$] = 425,3, LCMS Rt = 0,48 phút [Phương pháp Q]; ^{1}HnMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,58 (s, 1H), 13,15 (br. s., 1H), 7,90-8,39 (m, 3H), 7,83 (d, *J*=12,55 Hz, 1H), 7,24-7,41 (m, 2H), 4,80-5,17 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 1,38-1,56 (m, 4H), 1,25 (s, 6H), 1,09 (s, 6H).

Ví dụ 34-3: Tổng hợp 5-flo-4-(1H-imidazol-4-yl)-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol



Bước 1: 6-(4-flo-2-metoxyphenyl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin

Thêm vào lọ vi sóng 2-(4-flo-2-metoxyphenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (535mg, 2,12mmol), 6-clo-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin (Hợp chất trung gian 1-1, 500mg, 1,77mmol), kali phosphat (1,5g, 7,07mmol), $Pd_2(dba)_3$ (162mg, 0,18mmol), và SPhos (72,6mg, 0,18mmol), sau đó thêm 1,4-dioxan (3,7mL)/H_2O (0,7mL) vào. Làm sạch lọ bằng N_2 trong 5 phút và gia nhiệt hỗn

hợp phản ứng ở 100°C trong lò vi sóng trong một giờ. Cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không. Điều chỉnh vật liệu thô đến độ pH bằng 3 bằng cách sử dụng dung dịch HCl 1M chứa nước, tải lên cột SCX và rửa bằng metanol, sau đó rửa giải bằng amoniac 2N trong metanol. Cô đặc phần chứa sản phẩm để tạo ra 6-(4-flo-2-metoxyphenyl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin (620mg) MS [M+H$^+$] = 373,3.

Bước 2: axit (2-flo-4-metoxy-5-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenyl)boronic

Sau phương pháp tổng quát 7-1 đối với sự boryl hóa Ir sử dụng 6-(4-flo-2-metoxyphenyl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin (100mg, 0,23mmol) đã tạo ra axit (2-flo-4-metoxy-5-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenyl)boronic (101mg) MS [M+H$^+$] = 417,3.

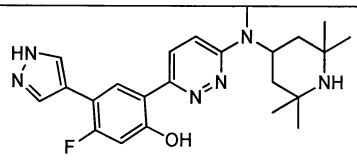
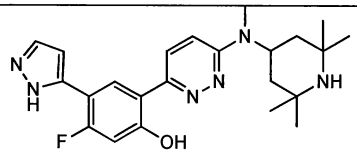
Bước 3: 6-(4-flo-5-(1H-imidazol-4-yl)-2-metoxyphenyl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin

Sau phương pháp tổng quát 1-4 tiêu chuẩn đối với phản ứng liên hợp Suzuki sử dụng axit (2-flo-4-metoxy-5-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenyl)boronic (50mg, 0,12mmol) và 4-bromo-1H-imidazol (35,3mg, 0,24mmol) đã tạo ra 6-(4-flo-5-(1H-imidazol-4-yl)-2-metoxyphenyl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin (52,7mg) MS [M+H$^+$] = 439,3.

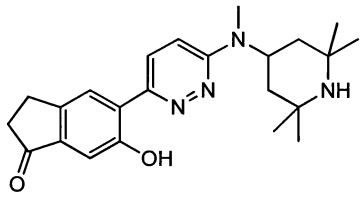
Bước 4: 5-flo-4-(1H-imidazol-4-yl)-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol

Sau phương pháp tổng quát 3-2 tiêu chuẩn đối với sự khử bảo vệ metoxy, hợp chất nêu trong đề mục này được điều chế. MS [M+H$^+$] = 425,3, LCMS Rt = 0,42 phút [Phương pháp Q]; ^{1}HnMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 8,18-8,27 (m, 2H), 8,12 (d, *J*=10,04 Hz, 1H), 7,49 (d, *J*=2,26 Hz, 1H), 7,32 (d, *J*=10,04 Hz, 1H), 6,73 (d, *J*=12,55 Hz, 1H), 5,23-5,43 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 1,84-1,95 (m, 4H), 1,56 (s, 6H), 1,42 (s, 6H).

Các hợp chất cuối sau được điều chiều bằng cách sử dụng quy trình tương tự như mô tả trong ví dụ 34-3:

NVP	Hợp chất	LCMS Điều kiện Q	^{1}HNMR 400 MHz
34-4	 5-flo-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-4-(1H-pyrazol-4-yl)phenol	M+1 = 425,3 Rt = 0,49 phút	(METANOL-d_4) δ ppm 8,13-8,30 (m, 1H), 7,94-8,12 (m, 3H) 7,28-7,39 (m, 1H), 6,77 (d, *J*=12,30 Hz, 1H), 5,04-5,18 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 1,53-1,74 (m, 5H), 1,40 (s, 7H), 1,25 (s, 7H)
34-5	 5-flo-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-4-(1H-pyrazol-5-yl)phenol	M+1 = 425,3 Rt= 0,52	(METANOL-d_4) δ ppm 8,27 (d, *J*=7,53 Hz, 1H), 8,16 (d, *J*=10,04 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,36 (d, *J*=10,04 Hz, 1H), 6,79 (d, *J*=12,80 Hz, 1H), 6,69 (dd, *J*=3,51, 2,26 Hz, 1H), 5,05-5,20 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 1,66-1,80 (m, 2H), 1,52-1,66 (m, 2H), 1,41 (s, 6H), 1,25 (s, 6H)

Ví dụ 35-1: Tổng hợp 6-hydroxy-5-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-on



Bước 1: 6-metoxy-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-on

Sau phương pháp tổng quát 2-1 đối với sự tạo ra boronat este sử dụng 5-bromo-6-metoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-one (1,0 mg, 4,15 mmol) đã tạo ra 6-metoxy-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-on (1,16g) MS [M+H$^+$] = 289,2.

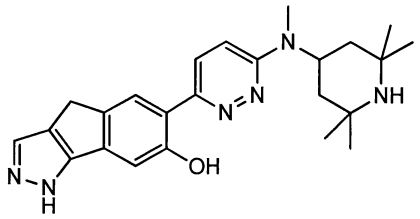
Bước 2: 6-metoxy-5-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-on: Hợp chất trung gian 7-1

Sau phương pháp tổng quát 1-4 tiêu chuẩn đối với phản ứng liên hợp Suzuki sử dụng 6-metoxy-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-on (300mg, 1,06mmol) và 6-clo-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin (Hợp chất trung gian 1-1, 611mg, 2,12mmol) đã tạo ra 6-metoxy-5-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-on (433mg) MS [M+H$^+$] = 409,7.

Bước 3: 6-hydroxy-5-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-on

Sau phương pháp tổng quát 3-2 tiêu chuẩn đối với sự khử bảo vệ metoxy, hợp chất nêu trong đề mục này được điều chế. MS [M+H$^+$] = 395,2, LCMS Rt = 0,47 phút [Phương pháp Q]; ^{1}HnMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,50 (s, 1H), 8,29 (d, J=10,04 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,37 (d, J=10,04 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,86-5,27 (m, 1H), 3,02-3,11 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,62-2,72 (m, 2H), 1,37-1,59 (m, 4H), 1,25 (s, 6H), 1,09 (s, 6H).

Ví dụ 35-2: Tổng hợp 6-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-1,4-dihydroindeno[1,2-c]pyrazol-7-ol



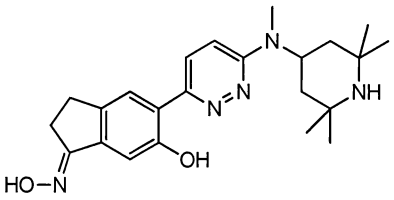
Bước 1: 6-(7-metoxy-1,4-dihydroindeno[1,2-c]pyrazol-6-yl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin

Thêm 6-metoxy-5-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-on (Hợp chất trung gian 7-1, 330mg, 0,81mmol), etyl format (0,13mL, 1,62mmol), và natri hydrua (97mg, 2,42mmol) vào bình thót cổ đáy tròn dung tích 100 mL chứa toluen (1,0mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở RT trong 16 giờ sau đó cô đặc trong chân không. Thêm etanol (5,0mL), axit axetic (0,51mL, 8,89mmol) và hydrazin hydrat (0,53mL, 10,50mmol) vào. Hồi lưu hỗn hợp ở 80°C trong 3 giờ rồi cô đặc trong chân không. Điều chỉnh vật liệu thô đến độ pH bằng 3 bằng cách sử dụng dung dịch HCl 1M chứa nước và tải lên trên cột SCX. Rửa vật liệu thô bằng metanol sau đó rửa giải bằng amoniac 2N trong metanol. Cô đặc phần chứa sản phẩm để tạo ra 6-(7-metoxy-1,4-dihydroindeno[1,2-c]pyrazol-6-yl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin (75mg) MS $[M+H^+]$ = 433,5.

Bước 2: 6-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-1,4-dihydroindeno[1,2-c]pyrazol-7-ol

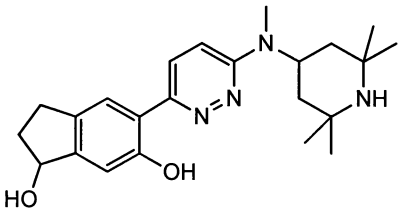
Theo tiêu chuẩn phương pháp tổng quát 3-2 đối với sự khử bảo vệ metoxy, đã tạo ra hợp chất nêu trong đề mục này. MS $[M+H^+]$ = 419,2, LCMS Rt = 0,47 phút [Phương pháp Q]; ^{1}HnMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,86 (s, 1H), 12,82 (br. s., 1H), 8,24 (d, J=10,04 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,37 (d, J=10,04 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,78-5,12 (m, 1H), 3,60 (s, 2H), 2,96 (s, 3H), 1,36-1,64 (m, 4H), 1,18-1,35 (m, 7H), 1,09 (br. s., 6H).

Ví dụ 35-3: Tổng hợp muối 6-hydroxy-5-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-on oxim hydroclorua



Thêm vào lọ vi sóng 6-hydroxy-5-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-on (Ví dụ 35-1,150mg, 0,38mmol), hydroxylamin hydroclorua (264mg, 3,80mmol), pyridin (0,25mL, 3,04mmol) và MeOH (1,0mL). Khuấy huyền phù tạo ra ở RT trong 1,5 giờ. Axit hóa hỗn hợp phản ứng bằng lượng dư axit axetic và tải lên trên cột SCX. Rửa vật liệu thô bằng metanol sau đó rửa giải bằng amoniac 2N trong metanol. Cô đặc phần chứa sản phẩm để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục này. MS [M+H$^+$] = 410,2, LCMS Rt = 0,48 phút [Phương pháp Q]; ^{1}HnMR (400 MHz, DMSO-d_6) δppm 10,94-11,13 (m, 1H), 8,91-9,21 (m, 1H), 8,29 (d, J=10,04 Hz, 1H), 8,09-8,21 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,52-7,73 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,83-5,31 (m, 1H), 2,91-3,04 (m, 5H), 2,74-2,85 (m, 2H), 1,91-2,09 (m, 2H), 1,79 (d, J=10,79 Hz, 2H), 1,53 (s, 6H), 1,47 (s, 6H).

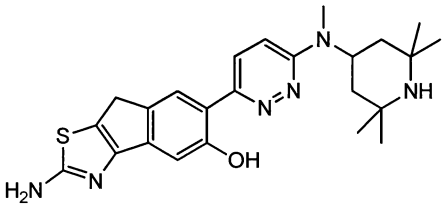
Ví dụ 35-4: Tổng hợp 5-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1,6-diol



Thêm vào bình vi sóng 6-hydroxy-5-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-on (Ví dụ 35-1, 50mg, 0,13mmol), natri bohydrua (9,59mg, 0,25mmol) và MeOH (1,5mL). Khuấy huyền phù tạo ra ở RT trong hai giờ. Axit hóa hỗn hợp phản ứng bằng lượng dư axit axetic và tải lên trên cột SCX. Rửa vật liệu thô bằng metanol sau đó rửa giải bằng amoniac 2N trong metanol. Cô đặc phần chứa sản phẩm để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục này. MS [M+H$^+$] = 397,3, LCMS Rt = 0,46 phút [LCMS Phương pháp Q]; ^{1}HnMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ

ppm 8,11 (d, *J*=9,54 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,31 (d, *J*=9,54 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,16 (t, *J*=6,53 Hz, 1H), 5,01-5,13 (m, 1H), 2,95-3,08 (m, 4H), 2,73-2,86 (m, 1H), 2,41-2,54 (m, 1H), 1,91 (s, 1H), 1,53-1,78 (m, 4H), 1,41 (s, 6H), 1,26 (s, 6H).

Ví dụ 35-5: Tổng hợp muối 2-amino-6-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-8H-indeno[1,2-d]thiazol-5-ol hydroclorua



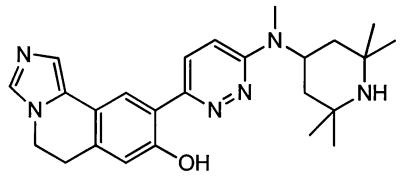
Bước 1: 5-metoxy-6-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-8H-indeno[1,2-d]thiazol-2-amin

Thêm 6-metoxy-5-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-on (Hợp chất trung gian 7-1, 100mg, 0,25mmol), thiourea (55,9mL, 0,73mmol), và iodin (124mg, 0,49mmol) vào lọ vi sóng chứa etanol (1,2mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 100°C trong 3 giờ. Pha loãng hỗn hợp với MeOH và tải lên trên cột SCX. Rửa vật liệu thô bằng metanol sau đó rửa giải bằng amoniac 2N trong metanol. Cô đặc phần chứa sản phẩm để tạo ra 5-metoxy-6-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-8H-indeno[1,2-d]thiazol-2-amin (114mg) MS [M+H$^+$] = 465,0.

Bước 2: 2-amino-6-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-8H-indeno[1,2-d]thiazol-5-ol

Sau phương pháp tổng quát 3-2 tiêu chuẩn đối với sự khử bảo vệ metoxy, hợp chất nêu trong đề mục này được điều chế. MS [M+H$^+$] = 451,2, LCMS Rt = 0,46 phút [Phương pháp Q]; ^{1}HnMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,25-9,36 (m, 1H), 8,36-8,44 (m, 1H), 8,33 (d, *J*=9,85 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,75-7,85 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 4,76-5,12 (m, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,08 (t, *J*=12,88 Hz, 2H), 1,72-1,88 (m, 2H), 1,44-1,60 (m, 12H).

Ví dụ 35-6: Tổng hợp muối 9-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5,6-dihydroimidazo[5,1-a]isoquinolin-8-ol hydroclorua



Bước 1: tert-butyl 4-hydroxy-3-metoxyphenetylcarbamat

Thêm 4-(2-aminoetyl)-2-metoxyphenol hydroclorua (3,5g, 17,19mmol), TEA (7,2mL, 51,6mmol) và Boc-anhydrit (3,94mg, 18,04mmol) vào bình thót cổ đáy tròn dung tích 250mL chứa DCM (86mL). Khuấy hỗn hợp tạo ra ở RT trong 18 giờ sau đó pha loãng với DCM, rửa bằng H_2O, HCl chứa nước 1N, và nước muối, sau đó làm khô lớp hữu cơ bằng natri sulfat rồi cô đặc trong chân không để tạo ra *tert*-butyl 4-hydroxy-3-metoxyphenetylcarbamat (4,59g). ^{1}HnMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,71 (s, 1H), 6,85 (t, *J*=5,52 Hz, 1H), 6,72 (d, *J*=1,76 Hz, 1H), 6,63-6,68 (m, 1H), 6,55 (dd, *J*=8,03, 1,76 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,01-3,13 (m, 2H), 2,53-2,62 (m, 2H), 1,37 (s, 9H).

Bước 2: tert-butyl 4-isopropoxy-3-metoxyphenetylcarbamat

Thêm *tert*-butyl 4-hydroxy-3-metoxyphenetylcarbamat (1,0g, 3,74mmol), 2-bromopropan (0,51g, 4,11mmol), và kali cacbonat (1,5g, 11,22mmol) vào bình thót cổ đáy tròn dung tích 250 mL chứa axetonitril (18,7mL). Khuấy huyền phù tạo ra ở 65°C trong 18 giờ. Thực hiện thêm 2-bromopropan (0,51g, 4,11mmol) lần thứ hai và tiếp tục gia nhiệt trong 18 giờ nữa. Cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không. Hòa tan dầu tạo ra trong EtOAc và rửa bằng H_2O, natri bicacbonat bão hòa chứa nước và nước muối, sau đó làm khô bằng natri sulfat rồi cô đặc trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký silicagel (0-100% EtOAc trong heptan) để tạo ra *tert*-butyl 4-isopropoxy-3-metoxyphenetylcarbamat (0,81g). ^{1}HnMR (400 MHz, CLOROFOM-d) δ ppm 6,84 (d, *J*=8,03 Hz, 1H), 6,67-6,75 (m, 2H), 4,37-4,70 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,27-3,46 (m, 2H), 2,68-2,81 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,37 (d, *J*=6,02 Hz, 6H).

Bước 3: 2-(4-isopropoxy-3-metoxyphenyl)etanamin hydroclorua

Trong một bình thót cổ đáy tròn dung tích 50mL, kết hợp *tert*-butyl 4-isopropoxy-3-metoxyphenetylcarbamat (810mg, 2,62mmol) và HCl (4M trong 1,4-dioxan) (6,5mL, 26,2mmol) với nhau. Khuấy huyền phù tạo ra ở RT trong hai giờ sau đó cô đặc trong chân không để tạo ra 2-(4-isopropoxy-3-metoxyphenyl)etanamin hydroclorua (643mg) MS $[M+H^+]$ = 210,3.

Bước 4: 2-formamido-N-(4-isopropoxy-3-metoxyphenetyl)axetamit

2-(4-isopropoxy-3-metoxyphenyl)etanamin hydroclorua (487mg, 2,33mmol) được hấp thụ trong MeOH và tải lên trên cột SCX. Rửa vật liệu thô bằng metanol sau đó rửa giải bằng amoniac 2N trong metanol. Cô đặc phần chứa sản phẩm để tạo ra bazơ tự do 2-(4-isopropoxy-3-metoxyphenyl)etanamin. Hòa tan vật liệu này trong THF (23,3mL) và thêm axit 2-formamidoaxetic (360mg, 3,49mmol), DCC (528mg, 2,56mmol), HOBt (392mg, 2,56mmol), vànMM (1,02mL, 9,31mmol) vào. Khuấy huyền phù tạo ra ở RT trong 3 giờ, pha loãng với ete và lọc qua xelit. Tinh chế dịch lọc bằng phương pháp sắc ký silicagel (25%-50% AcOH trong DCM) để tạo ra 2-formamido-N-(4-isopropoxy-3-metoxyphenetyl)axetamit (650mg) MS $[M+H^+]$ = 295,3.

Bước 5: 9-isopropoxy-8-metoxy-5,6-dihydroimidazo[5,1-a]isoquinolin

Thêm 2-formamido-N-(4-isopropoxy-3-metoxyphenetyl)axetamit (600mg, 2,04mmol) sau đó là axetonitril (10,2mL) và $POCl_3$ (0,57mL, 6,12mmol) vào một bình thót cổ đáy tròn dung tích 50mL. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 80°C trong một giờ sau đó cô đặc trong chân không. Thêm H_2O và natri cacbonat vào dầu tạo ra, sau đó chiết dung dịch bằng EtOAc (2x). Kết hợp các phần dịch chiết hữu cơ, làm khô bằng natri sulfat rồi cô đặc trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký silicagel (0-10% MeOH trong DCM) để tạo ra 9-isopropoxy-8-metoxy-5,6-dihydroimidazo[5,1-a]isoquinolin (182 mg) MS $[M+H^+]$= 259,2.

Bước 6: 8-metoxy-5,6-dihydroimidazo[5,1-a]isoquinolin-9-ol

Thêm 9-isopropoxy-8-metoxy-5,6-dihydroimidazo[5,1-a]isoquinolin (180mg, 0,70mmol), CLOROFOM (13mL), và axit metansulfonic (1,3mL, 20,02mmol) vào một bình thót cổ đáy tròn dung tích 50mL. Gia nhiệt hỗn hợp tạo ra ở 63°C trong 2 giờ sau đó

làm lạnh đến RT rồi cô đặc trong chân không. Thêm H_2O và natri cacbonat vào dầu tạo ra. Chiết dung dịch bằng EtOAc (2x), và kết hợp các phần dịch chiết hữu cơ, làm khô bằng natri sulfat rồi cô đặc trong chân không để tạo ra 8-metoxy-5,6-dihydroimidazo[5,1-a]isoquinolin-9-ol,(151 mg) MS $[M+H^+]$ = 217,4.

Bước 7: 8-metoxy-5,6-dihydroimidazo[5,1-a]isoquinolin-9-yl triflometansulfonat

Thêm trietylamin (0,38mL, 2,72mmol) vào dung dịch 8-metoxy-5,6-dihydroimidazo[5,1-a]isoquinolin-9-ol (196mg, 2,27mmol) trong DCM (5,5mL) ở RT. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến 0°C, sau đó thêm N-phenyltriflometansulfonimit (356mg, 0,98mmol) vào. Làm ấm hỗn hợp phản ứng lên đến RT và khuấy trong 2 giờ. Tôi phản ứng bằng dung dịch natri bicacbonat chứa nước và chiết bằng DCM. Làm khô lớp hữu cơ bằng natri sulfat, lọc rồi cô đặc để tạo ra sản phẩm thô, mà được tinh chế trên silicagel để tạo ra 8-metoxy-5,6-dihydroimidazo[5,1-a]isoquinolin-9-yl triflometansulfonat (316mg) MS $[M+H^+]$ = 348,9.

Bước 8. 8-metoxy-9-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5,6-dihydroimidazo[5,1-a]isoquinolin

Sau phương pháp tổng quát 2-1 đối với sự tạo ra boronat este sử dụng 8-metoxy-5,6-dihydroimidazo[5,1-a]isoquinolin-9-yl triflometansulfonat (316mg, 1,24mmol) đã tạo ra 8-metoxy-9-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5,6-dihydroimidazo[5,1-a]isoquinolin (271 mg) MS $[M+H^+]$ = 327,4.

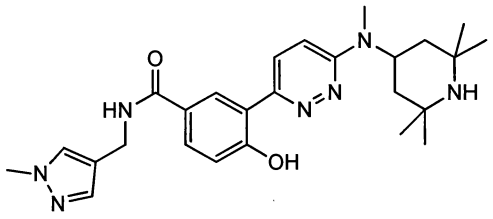
Bước 9: 6-(8-metoxy-5,6-dihydroimidazo[5,1-a]isoquinolin-9-yl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin

Sau phương pháp tổng quát 1-4 tiêu chuẩn đối với phản ứng liên hợp Suzuki sử dụng 8-metoxy-9-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5,6-dihydroimidazo[5,1-a]isoquinolin (104mg, 0,32mmol) và 6-clo-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin (Hợp chất trung gian 1-1, 90mg, 0,32mmol), đã tạo ra 6-(8-metoxy-5,6-dihydroimidazo[5,1-a]isoquinolin-9-yl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin (140mg) MS $[M+H^+]$ = 447,6.

Bước 10: 9-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5,6-dihydroimidazo[5,1-a]isoquinolin-8-ol

Sau phương pháp tổng quát 3-2 tiêu chuẩn đối với sự khử bảo vệ metoxy, đã tạo ra hợp chất nêu trong đề mục này. MS [M+H$^+$] = 433,3, LCMS Rt = 0,40 phút [Phương pháp Q]; ^{1}HnMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 8,97 (d, *J*=1,26 Hz, 1H), 8,46 (d, *J*=10,04 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,98 (d, *J*=1,25 Hz, 1H), 7,85 (d, *J*=10,04 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 5,08-5,35 (m, 1H), 4,50 (t, *J*=6,65 Hz, 2H), 3,26-3,31 (m, 2H), 3,17 (s, 3H), 1,99-2,11 (m, 4H), 1,67 (s, 6H), 1,57 (s, 6H).

Ví dụ 36-1: Tổng hợp 4-hydroxy-3-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-N-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl)benzamit



Bước 1: 3-bromo-4-metoxy-N-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl)benzamit

Thêm oxalyl clorua (0,23mL, 2,60mmol) và DMF (0,1mL, 0,13mmol) vào bình thót cổ đáy tròn dung tích 100 mL chứa axit 3-bromo-4-metoxybenzoic (500mg, 2,16mmol) và DCM (5mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở RT trong một giờ rồi cô đặc trong chân không. Dầu không màu tạo ra được hấp thụ trong DCM (2,5mL) và được thêm vào hỗn hợp gồm (1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metanamin (241mg, 2,16mmol), TEA (0,60mL, 4,33mmol) và DCM (2,5mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở RT trong 0,5 giờ sau đó cô đặc trong chân không. Tinh chế vật liệu thô bằng phương pháp sắc ký silicagel (0-10% MeOH trong DCM) để tạo ra 3-bromo-4-metoxy-N-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl)benzamit (702 mg) MS [M+H$^+$] = 325,9.

Bước 2: axit (2-metoxy-5-(((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl)carbamoyl)phenyl)boronic

Sau phương pháp tổng quát 2-1 đối với sự tạo ra boronat este sử dụng 3-bromo-4-metoxy-N-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl)benzamit (552mg, 1,70mmol) đã tạo ra axit (2-metoxy-5-(((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl)carbamoyl)phenyl)boronic (492mg) MS $[M+H^+]$ = 290,1.

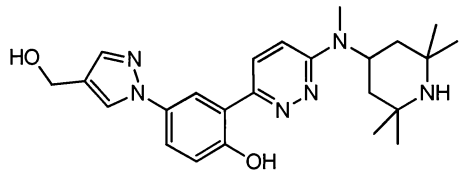
Bước 3: 4-metoxy-3-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-N-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl)benzamit

Sau phương pháp tổng quát 1-4 tiêu chuẩn đối với phản ứng liên hợp Suzuki sử dụng axit (2-metoxy-5-(((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl)carbamoyl)phenyl)boronic (613mg, 2,12mmol) và 6-clo-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4- yl)pyridazin-3-amin (Hợp chất trung gian 1-1, 300mg, 1,06mmol) đã tạo ra 4-metoxy-3-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-N-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl)benzamit (522 mg) MS $[M+H^+]$ = 492,6.

Bước 4: 4-hydroxy-3-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-N-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl)benzamit

Sau phương pháp tổng quát **3-2** tiêu chuẩn đối với sự khử bảo vệ metoxy, hợp chất nêu trong đề mục này được điều chế. MS $[M+H^+]$ = 478,3, LCMS Rt = 0,46 phút [Phương pháp Q]; ^{1}HnMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 8,31 (d, *J*=2,26 Hz, 1H), 8,18 (d, *J*=10,04 Hz, 1H), 7,78 (dd, *J*=8,66, 2,13 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,36 (d, *J*=10,04 Hz, 1H), 7,01 (d, *J*=8,53 Hz, 1H), 5,06-5,27 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 1,68-1,77 (m, 2H), 1,54-1,67 (m, 2H), 1,42 (s, 6H), 1,27 (s, 6H).

Ví dụ 37-1: Tổng hợp 4-(4-(hydroxymetyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol



Bước 1: (1-(3-bromo-4-metoxyphenyl)-1H-pyrazol-3-yl)metanol

Thêm đồng (I) iodua (30,4mg, 0,16mmol), 2-(2-pyridyl)benzimidazol (31,2mg, 0,16mmol), xesi cacbonat (625mg, 1,92mmol) và DMF (5,3mL) vào bình thót cổ đáy tròn dung tích 100mL. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 60°C trong 1 giờ sau đó thêm (1H-pyrazol-3-yl)metanol (235mg, 2,40mmol) và 2-bromo-4-iodo-1-metoxybenzen (500mg, 1,60mmol) vào và gia nhiệt hỗn hợp ở 100°C trong 18 giờ. Làm nguội phản ứng, pha loãng với EtOAc và lọc qua xelit. Cô đặc dịch lọc trong chân không và tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (0-100% EtOAc trong Hepan) để tạo ra (1-(3-bromo-4-metoxyphenyl)-1H-pyrazol-3-yl)metanol (353 mg) MS $[M+2H^+]$ = 285,0.

Bước 2: (1-(4-metoxy-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-3-yl)metanol

Sau phương pháp tổng quát 2-1 đối với sự tạo ra boronat este sử dụng (1-(3-bromo-4-metoxyphenyl)-1H-pyrazol-3-yl)metanol (353mg, 1,25mmol) đã tạo ra (1-(4-metoxy-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-3-yl)metanol (412 mg) MS $[M+H^+]$ = 331,2.

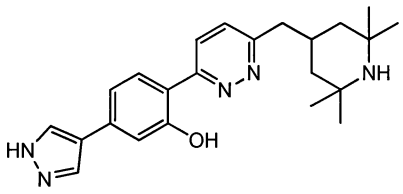
Bước 3: (1-(4-metoxy-3-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-yl)metanol

Thêm vào lọ vi sóng (1-(4-metoxy-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-3-yl)metanol (254mg, 0,77mmol), 6-clo-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin (Hợp chất trung gian 1-1, 145mg, 0,51mmol), kali phosphat (435mg, 2,05mmol), $Pd_2(dba)_3$ (46,9mg, 0,05mmol), và SPhos (21,1mg, 0,05mmol), sau đó thêm 1,4-dioxan (1,3mL)/H_2O (0,3mL) vào. Làm sạch lọ bằng N_2 trong 5 phút và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 100°C trong lò vi sóng trong 2 giờ. Cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không. Điều chỉnh vật liệu thô đến độ pH bằng 3 sử dụng dung dịch HCl 12M chứa nước và tải lên trên cột SCX. Rửa vật liệu thô bằng metanol sau đó rửa giải bằng amoniac 2N trong metanol. Cô đặc phần chứa sản phẩm để tạo ra (1-(4-metoxy-3-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-yl)metanol (231 mg) MS $[M+H^+]$ = 451,3.

Bước 4: 2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-4-(1H-pyrazol-4-yl)phenol

Sau phương pháp tổng quát 3-1 tiêu chuẩn đối với sự khử bảo vệ metoxy, hợp chất nêu trong đề mục này được điều chế. MS [M+H$^+$] = 437,3, LCMS Rt = 0,50 phút [Phương pháp Q]; ^{1}HnMR (400 MHz, CLOROFOM-*d*) δ ppm 8,43 (d, *J*=0,50 Hz, 1H), 8,38 (d, *J*=10,04 Hz, 1H), 8,19 (d, *J*=2,76 Hz, 1H), 7,69 (dd, *J*=8,78, 2,51 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,36 (d, *J*=10,04 Hz, 1H), 7,04 (d, *J*=8,78 Hz, 1H), 4,87-5,13 (m, 2H), 4,45 (d, *J*=5,27 Hz, 2H), 2,97 (s, 3H), 1,36-1,67 (m, 4H), 1,25 (s, 7H), 1,09 (s, 6H).

Ví dụ 38-1: Tổng hợp 5-(1H-pyrazol-4-yl)-2-(6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)metyl)pyridazin-3-yl)phenol



Bước 1: 3-clo-6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)metyl)pyridazin

Thêm 2,2,6,6-tetrametyl-4-metylenpiperidin 2,2,2-trifloaxetat (1,1g, 4,12mmol) và 9-BBN (0,5M trong THF) (16,5mL, 8,23mmol) vào bình thót cổ dung tích 50mL và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 65°C trong 1 giờ. Làm nguội phản ứng đến RT và thêm 3,5-diclopyridazin (0,61g, 4,12mmol), K_2CO_3 (1,7g, 12,35mmol), và $PdCl_2$(dppf), CH_2Cl_2 (0,17g, 0,21mmol) trong 1,4-dioxan (8,5mL)/H_2O (1,7mL) vào và gia nhiệt ở 60°C qua đêm. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến RT, pha loãng với EtOAc, lọc qua xelit rồi cô đặc trong chân không. Điều chỉnh vật liệu thô đến độ pH bằng 3 bằng cách sử dụng dung dịch HCl 12M chứa nước và tải lên trên cột SCX. Rửa vật liệu thô bằng metanol sau đó rửa giải bằng amoniac 2N trong metanol. Cô đặc phần chứa sản phẩm để tạo ra 3-clo-6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)metyl)pyridazin (1,1g) MS [M+H$^+$] = 268,2.

Bước 2: 3-metoxy-4-(6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)metyl)pyridazin-3-yl)phenol

Sau phương pháp tổng quát 1-4 tiêu chuẩn đối với phản ứng liên hợp Suzuki sử dụng tert-butyl(3-metoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy)dimetylsilan (408mg, 1,12mmol) và 3-clo-6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-

yl)metyl)pyridazin (200mg, 0,75mmol) tạo ra 3-metoxy-4-(6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)metyl)pyridazin-3-yl)phenol (165 mg) MS $[M+H^+]$ = 356,1.

Bước 3: 3-metoxy-4-(6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)metyl)pyridazin-3-yl)phenyl triflometansulfonat

Thêm TEA (0,162mL, 1,16mmol) vào dung dịch 3-metoxy-4-(6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)metyl)pyridazin-3-yl)phenol (165mg, 0,46mmol) trong DCM (2,8mL) ở RT. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến 0°C, sau đó thêm N-phenyltriflometansulfonimit (174mg, 0,49mmol) vào. Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến RT và khuấy trong 2 giờ. Tôi phản ứng bằng dung dịch natri bicacbonat chứa nước và chiết bằng DCM. Làm khô lớp hữu cơ bằng natri sulfat, lọc rồi cô đặc trong chân không. Điều chỉnh sản phẩm thô đến độ pH bằng 3 bằng cách sử dụng dung dịch HCl 1M chứa nước và tải lên cột SCX, sau đó rửa bằng metanol và rửa giải bằng amoniac 2N trong metanol. Thu lại các phần sản phẩm và làm khô để tạo ra 3-metoxy-4-(6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)metyl)pyridazin-3-yl)phenyl triflometansulfonat (160mg) MS $[M+H^+]$ = 488,0.

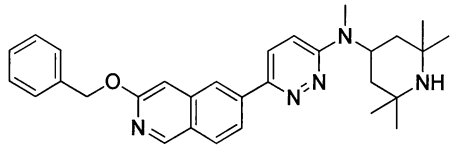
Bước 4: 3-(2-metoxy-4-(1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)metyl)pyridazin

Thêm vào lọ vi sóng 3-metoxy-4-(6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)metyl)pyridazin-3-yl)phenyl triflometansulfonat (160mg, 0,33mmol), axit 1H-pyrazol-4-ylboronic (73,4mg, 0,66mmol), kali phosphat (209mg, 0,99mmol), $Pd_2(dba)_3$ (30,1mg, 0,03mmol), và SPhos (26,9mg, 0,06mmol), sau đó thêm vào 1,4-dioxan (2,6mL)/H_2O (0,7mL). Làm sạch lọ bằng N_2 trong 5 phút và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 100°C trong lò vi sóng trong 1 giờ. Cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không. Điều chỉnh vật liệu thô đến độ pH bằng 3 bằng cách sử dụng dung dịch HCl 1M chứa nước và tải lên cột SCX. Rửa vật liệu thô bằng metanol sau đó rửa giải bằng amoniac 2N trong metanol. Cô đặc phần chứa sản phẩm để tạo ra 3-(2-metoxy-4-(1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)metyl)pyridazin (133 mg) MS $[M+H^+]$ = 406,2.

Bước 5: 5-(1H-pyrazol-4-yl)-2-(6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)metyl)pyridazin-3-yl)phenol

Sau phương pháp tổng quát 3-2 tiêu chuẩn đối với sự khử bảo vệ metoxy, đã tạo ra hợp chất nêu trong đề mục này. MS [M+H$^+$] = 392,4, LCMS Rt = 0,45 phút [Phương pháp Q]; ^{1}HnMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,65 (br. s., 1H), 13,05 (br. s., 1H), 8,47 (d, J=9,03 Hz, 1H), 8,18 (br. s., 2H), 8,01 (d, J=8,28 Hz, 1H), 7,84 (d, J=9,03 Hz, 1H), 7,24-7,33 (m, 2H), 2,83 (d, J=7,03 Hz, 2H), 2,20-2,37 (m, 1H), 1,44 (dd, J=12,55, 2,76 Hz, 2H), 1,08 (s, 6H), 0,99 (s, 6H), 0,86 (t, J=12,42 Hz, 2H).

Ví dụ 39-1: Tổng hợp 6-(3-(benzyloxy)isoquinolin-6-yl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin



Bước 1: 3-(benzyloxy)-6-bromoisoquinolin

Thêm TEA (0,467mL, 3,35mmol) và benzyl bromua (0,319mL, 2,68mmol) trong DMF (10mL) vào bình thót cổ đáy tròn dung tích 25mL chứa 6-bromoisoquinolin-3-ol (500mg, 2,23mmol) để tạo ra dung dịch màu nâu. Gia nhiệt phản ứng đến 80°C qua đêm. Sau khi làm lạnh đến RT, cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không, và hấp thụ trong DCM và nước. Nước được chiết bằng DCM (2x), và rửa các phần hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc rồi cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (10-30-50% EtOAc/Heptan), tạo ra hợp chất nêu trong đề mục này (132mg, 0,420mmol, hiệu suất 19%). M+1 = 316,0. ^{1}HnMR (400 MHz, CLOROFOM-d) δ 8,92 (s, 1H), 7,85 (d, J=1,25 Hz, 1H), 7,74 (d, J=8,78 Hz, 1H), 7,31-7,52 (m, 6H), 6,99 (s, 1H), 5,48 (s, 2H).

Bước 2: 3-(benzyloxy)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)isoquinolin

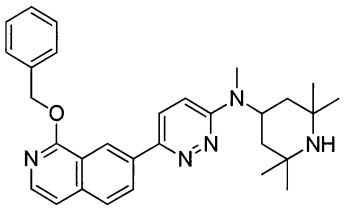
Sau phương pháp tổng quát 2-1 đối với sự tạo ra boronat este sử dụng 3-(benzyloxy)-6-bromoisoquinolin (125mg, 0,398mmol) hợp chất nêu trong đề mục này được điều chế (115mg, 0,398mmol, hiệu suất 80%). M+1 = 362,3. ^{1}HnMR (400 MHz, CLOROFOM-d) δ 8,98 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,87 (d, J=8,28 Hz, 1H), 7,72 (dd, J=8,28,

1,00 Hz, 1H), 7,50-7,54 (m, 2H), 7,36-7,42 (m, 2H), 7,30-7,35 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 1,40 (s, 12H).

Bước 3: 6-(3-(benzyloxy)isoquinolin-6-yl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin

Điều chế hợp chất nêu trong đề mục này (38mg, 0,077mmol, hiệu suất 49%) sau phương pháp tổng quát 1-4 đối với phản ứng liên hợp Suzuki từ 3-(benzyloxy)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)isoquinolin (115mg, 0,318mmol) và Hợp chất trung gian 1-1 (45mg, 0,159mmol). LCMS Rt = 0,61 phút [Phương pháp Q]; MS (M+1) = 482,4. ^{1}HnMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 8,95 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,01-8,09 (m, 2H), 7,96 (d, J=9,79 Hz, 1H), 7,49-7,54 (m, 2H), 7,36-7,42 (m, 2H), 7,30-7,35 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,16 (d, J=9,79 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 5,28 (t, J=11,67 Hz, 1H), 3,00 (s, 3H), 1,67-1,73 (m, 2H), 1,56-1,65 (m, 2H), 1,41 (s, 6H), 1,26 (s, 6H).

Ví dụ 39-2: Tổng hợp 6-(1-(benzyloxy)isoquinolin-7-yl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin



Bước 1: 1-(benzyloxy)-7-bromoisoquinolin

Thêm TEA (0,467mL, 3,35mmol) và benzyl bromua (0,319mL, 2,68mmol) trong DMF (10mL) vào bình thót cổ đáy tròn dung tích 25mL chứa 7-bromoisoquinolin-1-ol (500mg, 2,23mmol) để tạo ra dung dịch màu nâu. Gia nhiệt phản ứng đến 80°C qua đêm. Sau khi làm lạnh đến RT, cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không, và hấp thụ trong DCM và nước. Chiết lớp chứa nước bằng DCM (2x), và rửa các phần dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc rồi cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (10-30-50% EtOAc/Heptan), tạo ra hợp chất nêu trong đề mục này (640mg, 2,037mmol, hiệu suất 91%). M+1 = 316,0. ^{1}HnMR (400 MHz, CLOROFOM-d) δ 8,62 (d, J=2,01 Hz, 1H), 7,73 (dd, J=2,13, 8,41 Hz, 1H),

7,39 (d, J=8,28 Hz, 1H), 7,28-7,36 (m, 5H), 7,11 (d, J=7,53 Hz, 1H), 6,46 (d, J=7,28 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H).

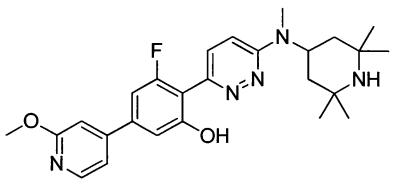
Bước 2: 1-(benzyloxy)-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)isoquinolin

Sau phương pháp tổng quát 2-1 đối với sự tạo ra boronat este sử dụng 1-(benzyloxy)-7-bromoisoquinolin (250mg, 0,796mmol) đã tạo ra hợp chất nêu trong đề mục này (207mg, 0,573mmol, hiệu suất 72%). M+1 = 362,2. ^{1}HnMR (400 MHz, CLOROFOM-d) δ 8,96 (s, 1H), 8,00 (dd, J=7,91, 1,13 Hz, 1H), 7,47 (d, J=7,78 Hz, 1H), 7,27-7,34 (m, 5H), 7,11 (d, J=7,53 Hz, 1H), 6,46 (d, J=7,28 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 1,36 (s, 12H).

Bước 3: 6-(1-(benzyloxy)isoquinolin-7-yl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin

Điều chế hợp chất nêu trong đề mục này (120mg, 0,249mmol, hiệu suất 94%) sau phương pháp tổng quát 1-4 đối với phản ứng Suzuki từ 1-(benzyloxy)-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)isoquinolin (144mg, 0,398mmol) và (Hợp chất trung gian 1-1, 75mg, 0,265mmol). LCMS Rt = 0,57 phút [Phương pháp Q]; MS (M+1) = 482,4. ^{1}HnMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 8,81 (d, J=2,01 Hz, 1H), 8,39 (dd, J=8,41, 1,88 Hz, 1H), 7,99 (d, J=9,79 Hz, 1H), 7,76 (d, J=8,53 Hz, 1H), 7,72-7,74 (m, 1H), 7,46 (d, J=7,28 Hz, 1H), 7,26-7,37 (m, 5H), 7,24 (d, J=9,79 Hz, 1H), 6,76 (d, J=7,53 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,01 (s, 3H), 1,71-1,78 (m, 2H), 1,61-1,70 (m, 2H), 1,44 (s, 6H), 1,29 (s, 6H).

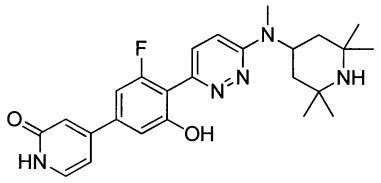
Ví dụ 40-1: Tổng hợp muối 3-flo-5-(2-metoxypyridin-4-yl)-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol hydroclorua



Sau phương pháp tổng quát 1-6 đối với phản ứng ghép đôi chéo Suzuki, cho 5-bromo-3-flo-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol

(Hợp chất trung gian 8-1) và axit (2-metoxypyridin-4-yl)boronic phản ứng với nhau và tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp HPLC pha đảo đã chuẩn bị (10% CH_3CN đến 30% trong H_2O). Sau khi thạo thành muối, đã tạo ra muối 3-flo-5-(2-metoxypyridin-4-yl)-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol hydroclorua dưới dạng chất rắn màu vàng (5,7mg). LCMS Rt = 0,56 phút [Phương pháp Q]; [M+H]: 466,4; ^{1}HnMR (400 MHz, MeOD) δ 8,25 (d, J= 5,5 Hz, 1H), 8,20 (d, J= 10,0 Hz, 1H), 7,71 (d, J= 10,0 Hz, 1H), 7,30 (dd, J= 5,5, 1,5 Hz, 1H), 7,21 (dd, J= 12,0, 1,5 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,13 (d, J= 1,0 Hz, 1H), 5,38–5,22 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 2,03 (d, J= 8,5 Hz, 4H), 1,67 (s, 6H), 1,56 (s, 6H).

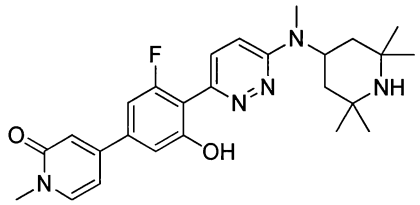
Ví dụ 40-2: Tổng hợp muối 4-(3-flo-5-hydroxy-4-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenyl)pyridin-2(1H)-on hydroclorua



Gia nhiệt muối 3-flo-5-(2-metoxypyridin-4-yl)-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol hydroclorua (Ví dụ 40-1, 10mg, 0,02mmol) và pyridin hydroclorua (50mg, 0,43mmol) ở 170°C trong 15 phút trong lò phản ứng vi sóng Biotage® Initiator. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với MeOH/DMSO, và tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo đã chuẩn bị (10 đến 45% axetonitril trong nước, axit trifloaxetic 0,1% làm chất điều chỉnh). Các phần thích hợp chứa sản phẩm được bazơ hóa tự do bằng phương pháp thu gom và giải phóng sử dụng Axit® SiliaBond Propylsulphonic (4 đương lượng, metanol làm dung môi rửa giải và dung dịch amoniac 2N trong MeOH để giải phóng vật liệu). Cô đặc dung môi trong chân không và tạo huyền phù chất rắn trong CH_3CN/H_2O (3/1mL). Thêm HCl 1M chứa nước (3 đương lượng) vào và cô đặc dung môi trong chân không để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng (3mg, 26%). LCMS Rt = 0,47 phút [Phương pháp Q]; [M+H]: 452,3; ^{1}HnMR (400 MHz, MeOD) δ 8,28 (d, J= 10,0 Hz, 1H), 8,07 (d, J= 10,0 Hz, 1H), 7,69 (d,

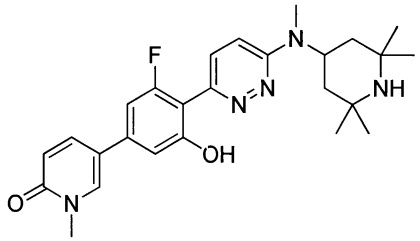
J= 6,5 Hz, 1H), 7,25 (dd, J= 11,0, 1,5 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,85 (dd, J= 6,5, 1,5 Hz, 1H), 5,07 (bs, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,20–2,00 (m, 4H), 1,66 (s, 6H), 1,59 (s, 6H).

Ví dụ 40-3: Tổng hợp muối 4-(3-flo-5-hydroxy-4-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenyl)-1-metylpyridin-2(1H)-on hydroclorua



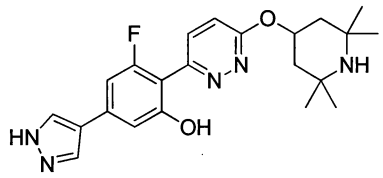
Sau phương pháp tổng quát 1-6 đối với phản ứng ghép đôi chéo Suzuki, cho 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2(1H)-on và 5-bromo-3-flo-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol (Hợp chất trung gian 8-1) phản ứng với nhau và tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp HPLC pha đảo đã chuẩn bị (10% CH_3CN đến 30% trong H_2O). Sau khi tạo ra muối, đã tạo ra muối 4-(3-flo-5-hydroxy-4-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenyl)-1-metylpyridin-2(1H)-on hydroclorua dưới dạng chất rắn màu vàng (10mg, 12%). LCMS Rt = 0,49 phút [Phương pháp Q]; [M+H]: 466,3; ^{1}HnMR (400 MHz, MeOD) δ 8,22 (d, J= 10,0 Hz, 1H), 7,86–7,73 (m, 2H), 7,24–7,13 (m, 2H), 6,82 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 6,72 (dd, J= 7,0, 2,0 Hz, 1H), 5,30–5,15 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 2,04 (d, J= 8,0 Hz, 4H), 1,67 (s, 6H), 1,57 (s, 6H).

Ví dụ 40-4: Tổng hợp muối 5-(3-flo-5-hydroxy-4-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenyl)-1-metylpyridin-2(1H)-on hydroclorua



Theo phương pháp tổng quát 1-6 đối với phản ứng ghép đôi chéo Suzuki, cho 5-bromo-3-flo-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol và 1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2(1H)-on phản ứng với nhau và tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp HPLC pha đảo đã chuẩn bị (10% CH_3CN đến 30% in H_2O). Sau khi tạo ra muối, đã tạo ra muối 5-(3-flo-5-hydroxy-4-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenyl)-1-metylpyridin-2(1H)-on hydroclorua dưới dạng chất rắn màu vàng (8,0mg, 11%). LCMS Rt = 0,49 phút [Phương pháp Q]; [M+H]: 466,3; ^{1}HnMR (400 MHz, MeOD) δ 8,28 (d, J= 10,0 Hz, 1H), 8,08 (d, J= 10,0 Hz, 1H), 7,83 (d, J= 7,0 Hz, 1H), 7,23 (dd, J= 11,0, 1,5 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,84 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 6,75 (dd, J= 7,0, 2,0 Hz, 1H), 5,06 (bs, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 2,19–2,01 (m, 4H), 1,66 (s, 6H), 1,59 (s, 6H).

Ví dụ 40-5: Tổng hợp muối 3-flo-5-(1H-pyrazol-4-yl)-2-(6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)oxy)pyridazin-3-yl)phenol hydroclorua



Bước 1: 3-(2-flo-4-metoxyphenyl)-6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)oxy)pyridazin

Thêm hợp chất trung gian 1-3 (2,14g, 7,92mmol), axit (2-flo-4-metoxyphenyl)boronic (2,02g, 11,9mmol), và dung dịch K_3PO_4 chứa nước 0,5M (32ml, 16mmol) vào lọ vi sóng. Thêm 2nd Generation XPhos Precatalyst (0,19g, 0,24mmol) vào hỗn hợp sau đó thêm THF (16mL) vào. Bịt kín hỗn hợp phản ứng và khuấy ở RT trong 2 giờ sau đó chiết bằng EtOAc (3x). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc rồi cô đặc trong chân không để tạo ra 3-(2-flo-4-metoxyphenyl)-6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)oxy)pyridazin dưới dạng chất rắn màu nâu (2,85g, 90%). [M+H]: 360,3; ^{1}HnMR (400 MHz, MeOD) δ 7,90 (dd, J= 9,5, 2,5 Hz, 1H), 7,81 (t, J= 9,0 Hz, 1H), 7,18 (d, J= 9,5 Hz, 1H), 6,94 (dd, J= 9,0, 2,5 Hz, 1H), 6,88 (dd, J= 13,0,

2,5 Hz, 1H), 5,79 (tt, J= 11,0, 4,0 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,24 (dd, J= 12,0, 4,0 Hz, 2H), 1,43 (t, J= 12,0 Hz, 2H), 1,37 (s, 6H), 1,26 (s, 6H).

Bước 2: 3-flo-4-(6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)oxy)pyridazin-3-yl)phenol

Hòa tan 3-(2-flo-4-metoxyphenyl)-6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)oxy)pyridazin (1,08g, 3,00mmol) trong CH_2Cl_2 (15mL) và thêm từng giọt dung dịch BBr_3 1M trong CH_2Cl_2 (7,5mL, 7,5mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở RT qua đêm, sau đó pha loãng với CH_2Cl_2 và dung dịch chứa nước đệm pH bằng 4. Rửa pha chứa nước bằng CLOROFOM/propan-2-ol 3:1 (2x), sau đó bazơ hóa đến độ pH bằng 8 bằng $NaHCO_3$ bão hòa. Chiết pha nước bằng CLOROFOM/propan-2-ol 3:1 (4x). Làm khô các pha hữu cơ kết hợp bằng Na_2SO_4 khan, lọc rồi cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. 3-flo-4-(6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)oxy)pyridazin-3-yl)phenol được tạo ra dưới dạng chất rắn màu nâu (0,59g, 52%). [M+H]: 346,4; ^{1}HnMR (400 MHz, MeOD) δ 7,88 (dd, J= 9,0, 2,2 Hz, 1H), 7,69 (t, J= 9,0 Hz, 1H), 7,16 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 6,76 (dd, J= 9,0, 2,0 Hz, 1H), 6,65 (dd, J= 13,0, 2,0 Hz, 1H), 5,78 (tt, J= 11,0, 4,0 Hz, 1H), 2,26 (dd, J= 12,5, 4,0 Hz, 2H), 1,47 (t, J= 12,0 Hz, 2H), 1,39 (s, 6H), 1,29 (s, 6H).

Bước 3: 3-flo-4-(6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)oxy)pyridazin-3-yl)phenyl triflometansulfonat

Trộn 3-flo-4-(6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)oxy)pyridazin-3-yl)phenol (0,70g, 2,03mmol), N-phenylbis(triflometan-sulfonimit) (0,72g, 2,03mmol), K_2CO_3 (0,84g, 6,08mmol) và THF (10mL) trong lọ vi sóng. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 120°C trong 10 phút trong lò phản ứng vi sóng Biotage® Initiator. Loại bỏ các chất dễ bay hơi trong chân không. Thêm dung dịch NaOH 1M chứa nước vào và chiết pha nước bằng DCM (2x). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc rồi cô đặc đến khi khô trong chân không. Tinh chế vật liệu thô bằng phương pháp sắc ký cột nhanh sử dụng silicagel (gradien quá trình rửa giải là 10-50% (3/1) EtOAc / NH_3 2N trong EtOH, trong heptan) để tạo ra 3-flo-4-(6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)oxy)pyridazin-3-yl)phenyl triflometansulfonat dưới dạng chất rắn màu xám đỏ (0,63g, 66%). [M+H]: 478,2; ^{1}HnMR (400 MHz, MeOD) δ 8,09 (t, J= 8,6 Hz, 1H), 7,99 (dd, J= 9,2, 2,4 Hz, 1H), 7,50 (dd, J= 10,6, 2,4 Hz, 1H), 7,45 (dd, J= 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,24 (d, J= 9,5 Hz, 1H), 5,82

(tt, J= 11,2, 4,2 Hz, 1H), 2,24 (dd, J= 12,6, 4,1 Hz, 2H), 1,43 (t, J= 11,7 Hz, 2H), 1,36 (s, 6H), 1,25 (s, 6H).

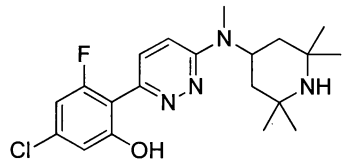
Bước 4: 3-flo-5-hydroxy-4-(6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)oxy)pyridazin-3-yl)phenyl triflometansulfonat

Hòa tan 3-flo-4-(6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)oxy)pyridazin-3-yl)phenyl triflometansulfonat (0,48g, 1,01mmol), $PhI(OAc)_2$ (0,46g, 1,41mmol), và $Pd(OAc)_2$ (68mg, 0,10mmol) trong hỗn hợp gồm axit axetic (4mL) và anhydrit axetic (4mL). Khuấy hỗn hợp ở 80°C trong 3 giờ. Tinh chế phản ứng thô bằng phương pháp thu gom và giải phóng sử dụng Axit® SiliaBond Propylsulfonic (5 đương lượng, CH_3CN làm dung môi rửa giải và dung dịch amoniac 2N trong MeOH để giải phóng vật liệu). Cô đặc dung môi trong chân không và 3-flo-5-hydroxy-4-(6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)oxy)pyridazin-3-yl)phenyl triflometansulfonat được tạo ra dưới dạng chất rắn màu xanh lá cây (0,50g, 100%). [M+H]: 494,3; ^{1}HnMR (400 MHz, MeOD) δ 8,09 (t, J= 8,5 Hz, 1H), 7,99 (dd, J= 9,5, 2,5 Hz, 1H), 7,50 (dd, J= 10,5, 2,5 Hz, 1H), 7,45 (dd, J= 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,24 (d, J= 9,5 Hz, 1H), 5,82 (tt, J= 11,0, 4,0 Hz, 1H), 2,24 (dd, J= 12,5, 4,0 Hz, 2H), 1,43 (t, J= 12,0 Hz, 2H), 1,36 (s, 6H), 1,25 (s, 6H).

Bước 5: muối 3-flo-5-(1H-pyrazol-4-yl)-2-(6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)oxy)pyridazin-3-yl)phenol hydroclorua

Theo quy trình phương pháp tổng quát 1-6 đại diện cho phản ứng ghép đôi chéo Suzuki, cho 3-flo-5-hydroxy-4-(6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)oxy)pyridazin-3-yl)phenyl triflometansulfonat và 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-carboxylat phản ứng với nhau và tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp HPLC pha đảo đã chuẩn bị (10% CH_3CN đến 30% trong H_2O). Sau khi tạo ra muối, đã tạo ra muối hydroclorua của 3-flo-5-(1H-pyrazol-4-yl)-2-(6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)oxy)pyridazin-3-yl)phenol hydrat dưới dạng chất rắn màu vàng (49mg, 25%). LCMS Rt = 0,49 min; [M+H]: 412,3; ^{1}HnMR (400 MHz, MeOD) δ 8,51 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 8,26 (s, 2H), 7,87 (d, J= 9,5 Hz, 1H), 7,21 (dd, J= 12,0, 1,5 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 5,77 (tt, J= 10,5, 4,0 Hz, 1H), 2,52 (dd, J= 14,0, 4,0 Hz, 2H), 1,93 (dd, J= 14,0, 10,5 Hz, 2H), 1,64 (s, 6H), 1,59 (s, 6H).

Ví dụ 40-6: Tổng hợp muối 5-clo-3-flo-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol hydroclorua



Bước 1: 6-(4-clo-2-flophenyl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin

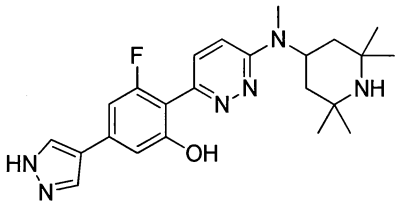
Khử khí axit (4-clo-2-flophenyl)boronic (4,29g, 24,6mmol), Hợp chất trung gian 1-1 (6,63g, 23,4mmol) và Na_2CO_3 (7,45g, 70,3mmol) trong 10 phút với N_2, sau đó thêm $PdCl_2(dppf)CH_2Cl_2$ (0,96g, 1,17mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 90°C trong 2 giờ. Cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không sau đó thêm CH_2Cl_2 và HCl 1M vào. Rửa pha chứa nước bằng CH_2Cl_2, sau đó bazơ hóa đến độ pH bằng 14 bằng dung dịch NaOH 6M. Sau đó chiết pha chứa nước bằng CH_2Cl_2 (3x). Làm khô các pha hữu cơ kết hợp bằng Na_2SO_4 khan, lọc rồi cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra 6-(4-clo-2-flophenyl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin dưới dạng chất rắn màu nâu (8,40g, 95%). [M+H]: 377,2; ^{1}HnMR (400 MHz, MeOD) δ 7,87 (t, J= 8,5 Hz, 1H), 7,76 (dd, J= 9,5, 2,4 Hz, 1H), 7,32-7,40 (m, 2H), 7,17 (d, J= 9,5 Hz, 1H), 5,13-5,36 (m, 1H), 1,69 (dd, J= 12,5, 3,5 Hz, 2H), 1,57 (t, J= 12,5 Hz, 2H), 1,38 (s, 6H), 1,23 (s, 6H).

Bước 2: muối 5-clo-3-flo-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol. hydroclorua.

Hòa tan 6-(4-clo-2-flophenyl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin (50mg, 0,13mmol), $PhI(OAc)_2$ (60mg, 0,19mmol), và $Pd(OAc)_2$ (8,9mg, 0,013mmol) trong hỗn hợp gồm axit axetic (0,6mL) và anhydrit axetic (0,6mL). Khuấy hỗn hợp ở 40°C qua đêm. Thêm dung dịch natri thiosulfat vào và khuấy hỗn hợp trong 8 ngày ở RT. Thêm dung dịch kali cacbonat vào và điều chỉnh độ pH của phản ứng đến 10. Chiết pha nước (2x) bằng diclometan và metanol (9:1). Làm khô các pha hữu cơ kết hợp bằng Na_2SO_4 khan, lọc rồi cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật liệu

thô bằng phương pháp HPLC pha đảo đã chuẩn bị (10 đến 30% axetonitril trong nước, axit trifloaxetic 0,1% làm chất điều chỉnh). Các phần thích hợp chứa sản phẩm được bazơ hóa tự do bằng phương pháp thu gom và giải phóng sử dụng Axit® SiliaBond Propylsulphonic (4 đương lượng, CH_3CN làm dung môi rửa giải và dung dịch amoniac 2N trong MeOH để giải phóng vật liệu). Cô đặc dung môi trong chân không và tạo huyền phù chất rắn hình thành trong CH_3CN/H_2O (3/1 mL). Thêm HCl 1M chứa nước (3 đương lượng) vào, và cô đặc các chất dễ bay hơi trong chân không để tạo ra muối hydroclorua của 5-clo-3-flo-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol dưới dạng chất rắn màu vàng (19mg, 33%). LCMS Rt = 0,57 phút [Phương pháp Q]; [M+H]: 393,2; ^{1}HnMR (400 MHz, MeOD) δ 8,21 (d, J= 10,0 Hz, 1H), 7,99 (d, J= 10,0 Hz, 1H), 6,99 (dd, J= 10,0, 2,0 Hz, 1H), 6,94 (t, J= 2,0 Hz, 1H), 5,09 (bs, 1H), 3,18 (s, 3H), 1,98-2,12 (m, 4H), 1,65 (s, 6H), 1,57 (s, 6H).

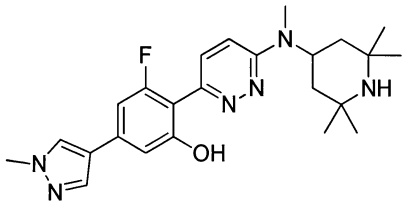
Ví dụ 40-7: Tổng hợp muối 3-flo-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)phenol hydroclorua



Thêm 5-clo-3-flo-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol (Ví dụ 40-6, 0,32g, 0,82mmol), tert-butyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-carboxylat (1,00g, 3,40mmol), và Cs_2CO_3 (5,52g, 26,0mmol) vào lọ vi sóng. Sau đó thêm XPhos Precatalyst (60mg, 0,08mmol) vào hỗn hợp, tiếp đó là dioxan (5mL) và nước (0,9mL). Bịt kín hỗn hợp phản ứng và khuấy ở 130°C trong 2 giờ trong lò phản ứng vi sóng Biotage® Initiator. Lọc hỗn hợp phản ứng qua xelit và rửa bánh lọc bằng metanol. Cô đặc dịch lọc trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp HPLC pha đảo đã chuẩn bị (10 đến 45% axetonitril trong nước, axit trifloaxetic 0,1% làm chất điều chỉnh). Các phần thích hợp chứa sản phẩm được bazơ hóa tự do bằng phương pháp thu gom và giải phóng sử dụng Axit® SiliaBond Propylsulphonic (4 đương lượng, metanol làm dung môi rửa giải và dung dịch amoniac

2N trong MeOH để giải phóng vật liệu). Cô đặc dung môi trong chân không và hòa tan chất rắn tạo ra trong MeOH. Thêm SiliaMetS® DMT (6 đương lượng,) vào và lắc hỗn hợp trong 18 giờ. Lọc chất rắn ra rồi cô đặc dịch lọc trong chân không. Tạo huyền phù chất rắn hình thành trong CH_3CN/H_2O (6/2 mL). Thêm HCl 1M chứa nước (3 đương lượng) vào và cô đặc các chất dễ bay hơi trong chân không để tạo ra muối hydroclorua của 3-flo-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)phenol dưới dạng chất rắn màu vàng (47mg). LCMS Rt = 0,48 phút [Phương pháp Q]; [M+H]: 425,3; ^{1}HnMR (400 MHz, MeOD) δ 8,25-8,32 (m, 1H), 8,14 (s, 2H), 8,04 (d, J= 10,0 Hz, 1H), 7,19 (dd, J= 11,5, 1,5 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 5,10 (bs, 1H), 3,19 (s, 3H), 1,91-2,24 (m, 4H), 1,66 (s, 6H), 1,57 (s, 6H).

Ví dụ 40-8: Tổng hợp muối 3-flo-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)phenol hydroclorua



Bước 1: 6-(2-flo-6-metoxy-4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin

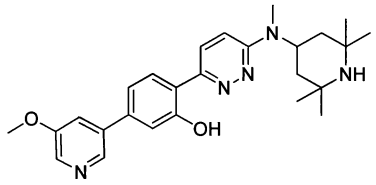
Sau phương pháp tổng quát 1-6 đối với phản ứng ghép đôi chéo Suzuki, cho hỗn hợp 6-(4-bromo-2-flo-6-metoxyphenyl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin, 4-bromo-6-(2-flo-6-metoxyphenyl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin (Hợp chất trung gian 8-1, Bước 2, 0,10g, 0,22mmol, tổng lượng của 2 chất đồng phân) và tert-butyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-carboxylat (0,14g, 0,67mmol) phản ứng với nhau. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký cột sử dụng silicagel và gradien rửa giải của 1-15% amoniac 7N trong MeOH, trong CH_2Cl_2. Hỗn hợp không thể tách được chứa sản phẩm mong muốn (6-(2-flo-6-metoxy-4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-N-metyl-N-(2,2,6,6 tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin) và 6-(2-flo-6-metoxyphenyl)-N-

metyl-4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin đã được tạo ra dưới dạng chất rắn không màu (80mg, 80%). [M+H]: 453,4.

Bước 2: muối 3-flo-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)phenol hydroclorua

Hòa tan hỗn hợp gồm 6-(2-flo-6-metoxy-4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin và 6-(2-flo-6-metoxyphenyl)-N-metyl-4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin (0,03g, 0,07mmol, tổng lượng của 2 chất đồng phân vùng) trong CH_2Cl_2 (0,2M). Thêm nhanh dung dịch BBr_3 1M trong CH_2Cl_2 (0,3mL, 3,5mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 3 giờ. Thêm MeOH vào phản ứng ở 0°C sau đó cô đặc dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật liệu thô tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo đã chuẩn bị (15 đến 45% axetonitril trong nước, amoni hydroxit 5mM làm chất điều chỉnh). Cô đặc dung môi trong chân không và tạo huyền phù chất rắn hình thành trong CH_3CN/H_2O (4/1 mL). Thêm HCl 1M chứa nước (3 đương lượng) vào và cô đặc các chất dễ bay hơi trong chân không để tạo ra muối hydroclorua của 3-flo-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)phenol dưới dạng chất rắn màu vàng (5mg, 15%). LCMS Rt = 0,50 phút [Phương pháp Q]; [M+H]: 439,4; ^{1}HnMR (400 MHz, DMSO) δ 9,20 (d, J= 12,0 Hz, 1H), 8,29 (d, J= 12,0 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,04 (d, J= 9,5 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,79 (bs, 1H), 7,09 (dd, J= 12,0, 1,5 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,92 (bs, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,05 (t, J= 13,0 Hz, 2H), 1,81 (dd, J= 13,0, 3,5 Hz, 2H), 1,53 (s, 6H), 1,49 (s, 6H).

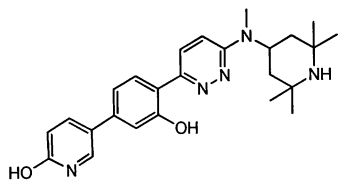
Ví dụ 41-1: Tổng hợp 5-(5-metoxypyridin-3-yl)-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol

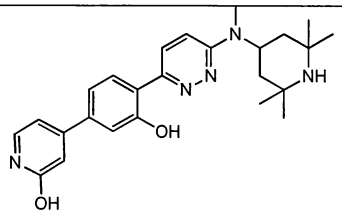
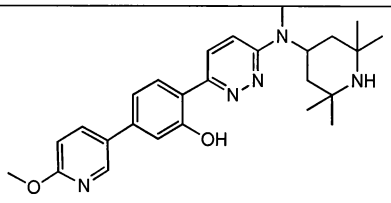
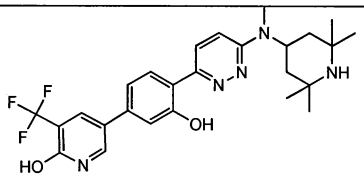


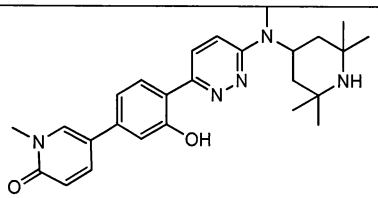
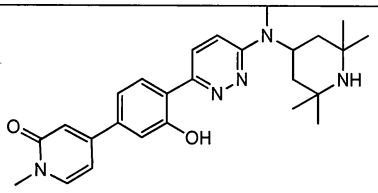
Sau phương pháp tổng quát 1-3 đối với phản ứng liên hợp Suzuki, thêm vào lọ vi sóng 25mL 3-metoxy-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (94mg,

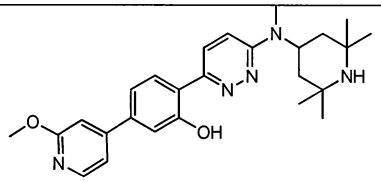
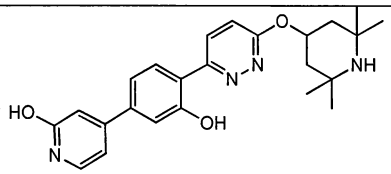
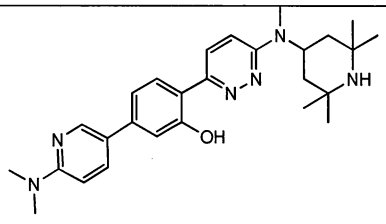
0,400mmol), 3-hydroxy-4-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenyl triflometansulfonat (Hợp chất trung gian 9-2, 105mg, 0,2mmol), natri bicacbonat (50,4mg, 0,600mmol) và $Pd(PPh_3)_4$ (11,56mg, 10,00µmol), sau đó là dioxan (2mL) và nước (0,5mL). Làm sạch hỗn hợp phản ứng bằng N_2 trong 10 phút, và gia nhiệt trong lò vi sóng ở 100°C trong 1 giờ, sau đó pha loãng với EtOAc và lọc qua xelit. Axit hóa dịch lọc đến độ pH ~3 bằng HCl 1N, và tải lên trên cột SCX. Rửa cột bằng MeOH, và rửa giải bằng NH_3 2N trong MeOH. Sau khi cô đặc, tinh chế phần cặn bằng phương pháp HPLC thu sản phẩm để tạo ra 5-(5-metoxypyridin-3-yl)-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol (55mg, 0,120mmol, hiệu suất 60%), LCMS: Rt = 0,50 phút [Phương pháp Q]; MS (M+1) = 448,4; ^{1}HnMR (METANOL-d_4) δ 8,17 (d, J=5,1 Hz, 1H), 8,11 (d, J=9,1 Hz, 1H), 7,85 (d, J=7,1 Hz, 1H), 7,22-7,33 (m, 4H), 7,06 (s, 1H), 5,10 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 1,74 (dd, J=12,6, 3,0 Hz, 2H), 1,59 (t, J=12,4 Hz, 2H), 1,42 (s, 6H), 1,26 (s, 6H).

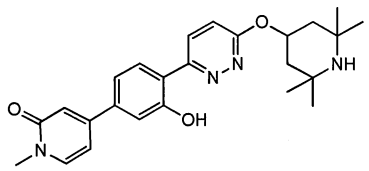
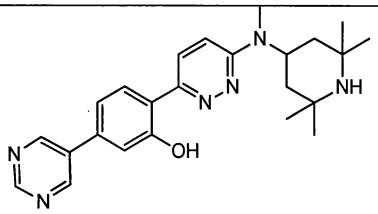
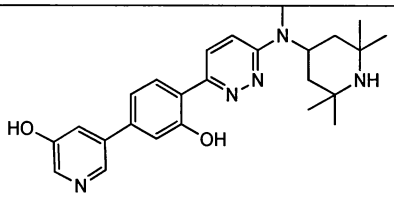
Các hợp chất sau được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự như trong ví dụ 41- từ Hợp chất trung gian 1-1, 1-3 hoặc ví dụ 32-1, bước 4, và các phương pháp tổng quát như được chỉ ra trong mục phương pháp tổng quát,

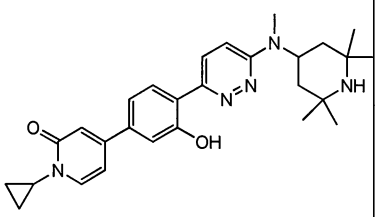
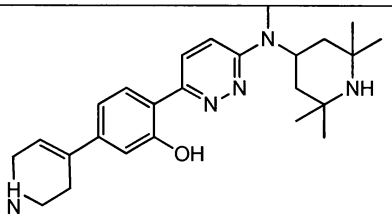
Ví dụ	Cấu trúc	^{1}HnMR, 400 MHz	LCMS Phương pháp Q
41-2	 5-(3-hydroxy-4-(6-metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenyl)pyridin-2-ol	(METANOL-d_4) δ 7,98 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,86 (dd, J=9,3, 2,8 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,63 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,18 (d, J=10,1 Hz, 1H), 6,99 (d, J=2,0 Hz, 2H), 6,57 (d, J=9,6 Hz, 1H), 4,97 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 1,64 (dd, J=12,6, 3,5 Hz, 2H), 1,49 (t, J=12,6 Hz, 2H), 1,32 (s, 6H),	Rt = 0,48 phút M+1 = 434,3

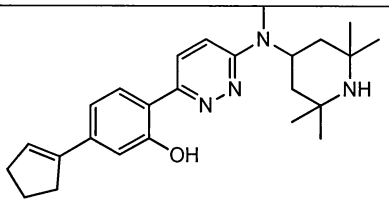
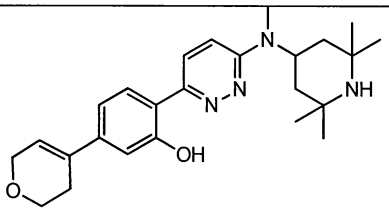
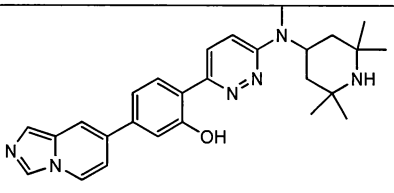
		1,16 (s, 6H)	
41-3	 4-(3-hydroxy-4-(6-metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenyl)pyridin-2-ol	(METANOL-d_4) δ 8,01 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,75 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,39 (d, J=7,1 Hz, 1H), 7,11-7,21 (m, 3H), 6,71 (d, J=1,0 Hz, 1H), 6,64 (dd, J=6,8, 1,8 Hz, 1H), 5,02 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 1,66 (dd, J=12,6, 3,0 Hz, 2H), 1,52 (t, J=12,4 Hz, 2H), 1,34 (s, 6H), 1,18 (s, 6H)	Rt = 0,49 phút M+1 = 434,3
41-4	 5-(6-metoxypyridin-3-yl)-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol	(METANOL-d_4) δ 8,42 (s, 1H), 8,10 (br. s., 1H), 7,97 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,77-7,86 (m, 1H), 7,28 (d, J=7,1 Hz, 1H), 7,19 (s, 2H), 6,89 (d, J=8,1 Hz, 1H), 5,06 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 1,72 (dd, J=12,1, 3,0 Hz, 2H), 1,58 (t, J=12,4 Hz, 2H), 1,41 (s, 6H), 1,25 (s, 6H)	Rt = 0,59 phút M+1 = 448,4
41-5	 5-(3-hydroxy-4-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-	(METANOL-d_4) δ 8,18-8,24 (m, 1H), 8,05 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,90 (br. s., 1H), 7,78 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,24 (d, J=10,1 Hz, 1H), 7,11 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,04-7,09 (m, 1H), 5,13 (m, 1H), 3,02 (s,	Rt = 0,54 phút M+1 = 502,3

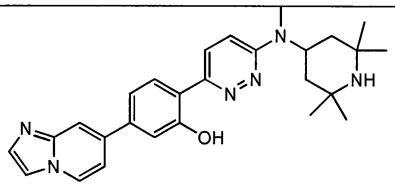
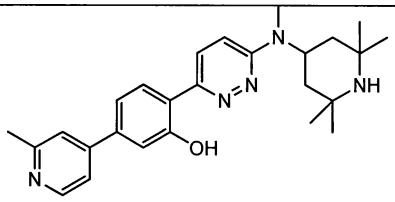
	yl)phenyl)-3-(triflometyl)pyridin-2-ol	3H), 1,77 (dd, J=12,9, 3,3 Hz, 2H), 1,65 (t, J=12,4 Hz, 2H), 1,45 (s, 6H), 1,27-1,33 (s, 6H)	
41-6	 5-(3-hydroxy-4-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenyl)-1-metylpyridin-2(1H)-on	(DMSO-d6) δ 13,90 (br. s., 1H), 8,21-8,29 (m, 2H), 7,85-7,95 (m, 2H), 7,36 (d, J=10,1 Hz, 1H), 7,17-7,22 (m, 1H), 7,15 (dd, J=8,3, 1,8 Hz, 1H), 6,48 (d, J=9,6 Hz, 1H), 4,96 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 1,53 (dd, J=11,9, 3,3 Hz, 2H), 1,44 (t, J=12,1 Hz, 2H), 1,26 (s, 6H), 1,10 (s, 6H)	Rt = 0,50 phút M+1 = 448,4
41-7	 4-(3-hydroxy-4-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenyl)-1-metylpyridin-2(1H)-on	(METANOL-d_4) δ 8,16 (d, J=10,1 Hz, 1H), 7,87-7,93 (m, 1H), 7,74 (d, J=7,1 Hz, 1H), 7,34 (d, J=10,1 Hz, 1H), 7,25-7,30 (m, 2H), 6,84 (d, J=2,0 Hz, 1H), 6,76 (dd, J=7,1, 2,0 Hz, 1H), 5,17 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 1,76 (dd, J=12,6, 3,0 Hz, 2H), 1,66 (t, J=12,6 Hz, 2H), 1,45 (s, 6H), 1,29 (s, 6H)	Rt = 0,51 phút M+1 = 448,4

41-8	 5-(2-metoxypyridin-4-yl)-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol	(METANOL-d_4) δ 8,17 (d, J=5,1 Hz, 1H), 8,11 (d, J=9,1 Hz, 1H), 7,85 (d, J=7,1 Hz, 1H), 7,22-7,33 (m, 4H), 7,06 (s, 1H), 5,10 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 1,74 (dd, J=12,6, 3,0 Hz, 2H), 1,59 (t, J=12,4 Hz, 2H), 1,42 (s, 6H), 1,26 (s, 6H)	Rt = 0,60 phút M+1 = 448,4
41-9	 4-(3-hydroxy-4-(6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)oxy)pyridazin-3-yl)phenyl)pyridin-2-ol	(DMSO-d_6) δ 12,87 (br. s., 1H), 11,64 (br. s., 1H), 8,45 (d, J=9,6 Hz, 1H), 8,04 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,46 (d, J=6,6 Hz, 1H), 7,41 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,26-7,33 (m, 1H), 6,62 (d, J=1,0 Hz, 1H), 6,54 (d, J=7,1 Hz, 1H), 5,69 (m, 1H), 2,13 (d, J=9,1 Hz, 2H), 1,31-1,42 (m, 2H), 1,27 (s., 6H), 1,15 (s., 6H)	Rt = 0,45 phút M+1 = 421,4
41-10	 5-(6-(dimetylamino)pyridin-3-yl)-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-	(DMSO-d_6) δ 13,80 (s, 1H), 8,50 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,22 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,89 (dt, J=8,8, 2,1 Hz, 2H), 7,36 (d, J=10,1 Hz, 1H), 7,16-7,23 (m, 2H), 6,73 (d, J=9,1 Hz, 1H), 4,95 (m, 1H), 3,08 (s, 6H), 2,96 (s, 3H), 1,54 (dd, J=12,1, 3,5 Hz, 2H), 1,44 (t,	Rt = 0,44 phút M+1 = 461,5

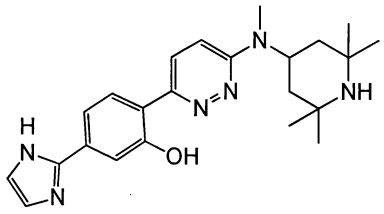
	yl)phenol	J=12,1 Hz, 2H), 1,26 (s, 6H), 1,10 (s, 6H)	
41-11	 4-(3-hydroxy-4-(6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)oxy)pyridazin-3-yl)phenyl)-1-metylpyridin-2(1H)-on	(CLOROFOM-d) δ 8,24 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,86 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,64 (d, J=7,1 Hz, 1H), 7,14-7,25 (m, 3H), 6,73 (s, 1H), 6,65 (d, J=6,6 Hz, 1H), 5,67 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 2,16 (dd, J=12,6, 3,5 Hz, 2H), 1,37 (t, J=11,6 Hz, 2H), 1,30 (s, 6H), 1,18 (s, 6H)	Rt = 0,47 phút M+1 = 435,4
41-12	 2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(pyrimidin-5-yl)phenol	(METANOL-d_4) δ 9,15 (s, 1H), 9,08 (s, 2H), 8,11 (d, J=10,1 Hz, 1H), 7,90 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,23-7,33 (m, 3H), 5,12 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 1,76 (dd, J=12,6, 3,5 Hz, 2H), 1,61 (t, J=12,4 Hz, 2H), 1,43 (s, 6H), 1,28 (s, 6H)	Rt = 0,47 phút M+1 = 419,5
41-13	 5-(3-hydroxy-4-(6-(metyl(2,2,6,6-	(METANOL-d_4) δ 8,14 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,03 (d, J=10,1 Hz, 1H), 7,96 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,73-7,78 (m, 1H), 7,35 (t, J=2,0 Hz, 1H), 7,22 (d, J=10,1 Hz, 1H),	Rt = 0,44 phút M+1 = 434,4

	tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenyl)pyridin-3-ol	7,08-7,13 (m, 2H), 5,06 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 1,62-1,69 (m, 2H), 1,51-1,60 (m, 2H), 1,35 (s, 6H), 1,19 (s, 6H)	
41-14	 1-xyclopropyl-4-(3-hydroxy-4-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenyl)pyridin-2(1H)-on	(METANOL-d_4) δ 8,04 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,58 (d, J=7,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J=10,1 Hz, 1H), 7,12-7,17 (m, 2H), 6,70 (d, J=2,0 Hz, 1H), 6,62 (dd, J=7,1, 2,0 Hz, 1H), 5,03 (m, 1H), 3,27-3,33 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 1,62 (dd, J=12,6, 3,0 Hz, 2H), 1,51 (t, J=12,4 Hz, 2H), 1,31 (s, 6H), 1,16 (s, 6H), 1,01-1,09 (m, 2H), 0,82-0,90 (m, 2H)	Rt = 0,49 phút M+1 = 474,4
41-15	 2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)phenol	(METANOL-d_4) δ 8,06 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,67-7,72 (m, 1H), 7,27 (d, J=10,1 Hz, 1H), 7,03 (dd, J=8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,00 (d, J=1,5 Hz, 1H), 6,23-6,29 (m, 1H), 5,05 (m, 1H), 3,51 (q, J=2,5 Hz, 2H), 3,09 (t, J=5,8 Hz, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,48-2,56 (m, 2H), 1,69 (dd, J=12,6, 3,5 Hz, 2H), 1,58 (t, J=12,4 Hz, 2H), 1,40 (s, 6H), 1,25 (s, 6H)	Rt = 0,37 phút M+1 = 422,6

41-16	 5-(xyclopent-1-en-1-yl)-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol	(METANOL-d_4) δ 8,07 (d, J=10,1 Hz, 1H), 7,68 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,29 (d, J=10,1 Hz, 1H), 7,08 (dd, J=8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,01 (d, J=2,0 Hz, 1H), 6,26-6,32 (m, 1H), 5,07 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,69-2,76 (m, 2H), 2,52-2,60 (m, 2H), 2,00-2,12 (m, 2H), 1,72 (dd, J=12,6, 3,5 Hz, 2H), 1,60 (t, J=12,4 Hz, 2H), 1,42 (s, 6H), 1,26 (s, 6H)	Rt = 0,60 phút M+1 = 407,3
41-17	 5-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol	(METANOL-d_4) δ 8,13 (d, J=10,1 Hz, 1H), 7,71 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,36 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,07 (dd, J=8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,04 (d, J=1,5 Hz, 1H), 6,28 (br. s., 1H), 5,33-5,46 (m, 1H), 4,31-4,37 (m, 2H), 3,95 (t, J=5,3 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,55 (d, J=2,0 Hz, 2H), 2,00-2,07 (m, 2H), 1,91-2,00 (m, 2H), 1,67 (s, 6H), 1,55 (s, 6H)	Rt = 0,52 phút M+1 = 423,3
41-18		(METANOL-d_4) δ 8,40 (d, J=7,1 Hz, 1H), 8,05 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,75-7,84 (m, 3H), 7,59 (s, 1H), 7,26-7,34 (m,	Rt = 0,40 phút M+1 = 457,4

	5-(imidazo[1,5-a]pyridin-7-yl)-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol	2H), 7,19-7,25 (m, 2H), 5,05 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 1,73 (dd, J=12,6, 3,5 Hz, 2H), 1,56 (t, J=12,4 Hz, 2H), 1,41 (s, 6H), 1,25 (s, 6H)	
41-19	 5-(imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol	(METANOL-d_4) δ 8,39 (d, J=7,1 Hz, 1H), 8,02 (d, J=10,1 Hz, 1H), 7,73-7,80 (m, 3H), 7,58 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,29 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,26 (dd, J=8,1, 2,0 Hz, 1H), 7,17-7,23 (m, 2H), 5,02 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 1,70 (dd, J=12,6, 3,5 Hz, 2H), 1,53 (t, J=12,6 Hz, 2H), 1,39 (s, 6H), 1,23 (s, 6H)	Rt = 0,41 phút M+1 = 457,3
41-20	 2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(2-metylpyridin-4-yl)phenol	(METANOL-d_4) δ 8,47 (d, J=5,1 Hz, 1H), 8,17 (d, J=10,1 Hz, 1H), 7,91 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,64 (s,1H), 7,52-7,59 (m, 1H), 7,29-7,39 (m, 3H), 5,12 (t, J=12,1 Hz, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 1,67-1,77 (m, 2H),1,53-1,66 (m, 2H), 1,41(s, 6H), 1,25 (s, 6H)	Rt = 0,42 phút M+1 = 432,2

Ví dụ 42-1: Tổng hợp 5-(1H-imidazol-2-yl)-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol



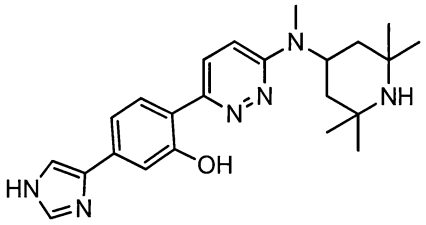
Bước 1: 6-(4-(1H-imidazol-2-yl)-2-metoxyphenyl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin

Thêm vào lọ vi sóng 6-(2-metoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin (Hợp chất trung gian 9-3, 100mg, 0,21mmol), 2-bromo-1H-imidazol (61,2mg, 0,42mmol), Na_2CO_3 (44mg, 0,42mmol), và $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (14mg, 0,02mmol), sau đó là DME (1mL)/EtOH 0,25mL)/(H_2O (0,25mL). Làm sạch lọ bằng N_2 trong 10 phút và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 150°C trong lò phản ứng vi sóng trong 20 phút. Lọc hỗn hợp phản ứng qua xelit và rửa bánh lọc bằng EtOAc. Cô đặc dịch lọc trong chân không để tạo ra sản phẩm thô mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (5%-15% MeOH/DCM) để tạo ra 6-(4-(1H-imidazol-2-yl)-2-metoxyphenyl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin (40 mg, MS: 421,3 [$M+H^+$]).

Bước 2: 5-(1H-imidazol-2-yl)-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol

Sau phương pháp tổng quát 3-1 đối với sự khử bảo vệ metoxy sử dụng thiophenol, xử lý 6-(4-(1H-imidazol-2-yl)-2-metoxyphenyl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin (40 mg, 0,1 mmol) bằng thiophenol (0,01mL, 0,11mmol) và K_2CO_3 (13mg, 0,1mmol) trong NMP (2mL) trong 30 phút ở 190°C để tạo ra 5-(1H-imidazol-2-yl)-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol dưới dạng bột màu vàng nhạt (6mg). MS: 407,4 [$M+H^+$]; LCMS Rt = 0,40 phút [Phương pháp Q]; ^{1}HnMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 8,00 (d, J=10,11 Hz, 1H), 7,68-7,78 (m, 1H), 7,32-7,41 (m, 2H), 7,19 (d, J=10,11 Hz, 1H), 7,05 (s, 2H), 4,96 (br. s., 1H), 2,90 (s, 3H), 1,58 (dd, J=12,38, 3,28 Hz, 2H), 1,46 (t, J=12,38 Hz, 2H), 1,28 (s, 6H), 1,12 (s, 6H).

Ví dụ 42-2: Tổng hợp 5-(1H-imidazol-4-yl)-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol



Bước 1: 4-bromo-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-imidazol

Thêm NaH (327mg, 8,16mmol) vào hỗn hợp 4-bromo-1H-imidazol (1,0g, 6,8mmol) trong THF (15mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp ở 0°C đến RT trong 0,5 giờ. Thêm từng giọt SEMCl (1,45mL, 8,16mmol) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng ở RT trong 2 giờ. Tôi hỗn hợp phản ứng bằng nước và chiết bằng DCM. Làm khô lớp hữu cơ (Na_2SO_4), lọc rồi cô đặc trong chân không để tạo ra sản phẩm thô mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (10-100% EtOAc/Heptan, sau đó 0-15%MeOH/DCM) để tạo ra 4-bromo-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-imidazol (1,36 g, MS: 279,3 [$M+H^+$]).

Bước 2: 6-(2-metoxy-4-(1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-imidazol-4-yl)phenyl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin

Thêm vào lọ vi sóng 6-(2-metoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin (Hợp chất trung gian 9-3, 50mg, 0,10mmol), 4-bromo-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-imidazol (57,7mg, 0,21mmol), Na_2CO_3 (22mg, 0,21mmol), và $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (7,3mg, 0,01mmol), sau đó là DME (1mL)/EtOH 0,25mL)/(H_2O (0,25mL). Làm sạch bình bằng N_2 trong 10 phút và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 150°C trong lò phản ứng vi sóng trong 20 phút. Lọc hỗn hợp phản ứng qua xelit và rửa bánh lọc bằng EtOAc. Cô đặc dịch lọc trong chân không để tạo ra sản phẩm thô mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (5%-15% MeOH/DCM) để tạo ra 6-(2-metoxy-4-(1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-imidazol-4-yl)phenyl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin (50 mg). MS: 551,6 [$M+H^+$]).

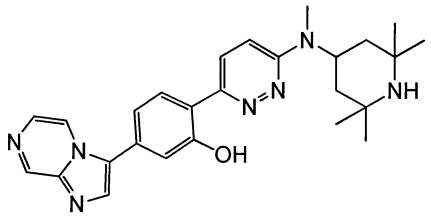
Bước 3: 2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-imidazol-4-yl)phenol

Sau phương pháp tổng quát 3-1 đối với sự khử bảo vệ metoxy sử dụng thiophenol, xử lý 6-(2-metoxy-4-(1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-imidazol-4-yl)phenyl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin (50mg, 0,09mmol) bằng thiophenol (0,01mL, 0,11mmol) và K_2CO_3 (12mg, 0,09mmol) trong NMP (2mL) trong 30 phút ở 190°C để tạo ra 2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-imidazol-4-yl)phenol và một tạp chất (50mg, MS: 537,6 [$M+H^+$]).

Bước 4: 5-(1H-imidazol-4-yl)-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol

Thêm BBr_3 (0,46mL, 0,46mmol) vào lọ vi sóng chứa 2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-imidazol-4-yl)phenol (hỗn hợp từ bước trước, 50mg, 0,09mmol) trong EtOH (1,0mL)/DCM (1,0mL) và HCl đặc(8,5µL). Làm sạch bình bằng N_2 (2x) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 110°C trong lò phản ứng vi sóng trong 30 phút. Lọc hỗn hợp phản ứng qua xelit (phễu lọc đóng gói sẵn) và rửa bằng MeOH. Axit hóa dịch lọc đến độ pH bằng 3 bằng cách sử dụng HCl 1N và tinh chế bằng phương pháp thu gom và giải phóng sử dụng Axit® SiliaBond Propylsulfonic (1g, MeOH làm dung môi rửa giải và dung dịch amoniac 2N trong MeOH để giải phóng vật liệu). Sau quá trình bay hơi, tinh chế vật liệu bằng phương pháp HPLC pha đảo để tạo ra 5-(1H-imidazol-4-yl)-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol (2mg). MS: 407,4 [$M+H^+$]. LCMS Rt = 0,40 phút [Phương pháp Q]; ^{1}HnMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 8,01 (d, J=9,60 Hz, 1H), 7,57-7,74 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,14-7,30 (m, 3H), 4,98 (br. s., 1H), 2,92 (s, 3H), 1,62 (d, J=13,14 Hz, 2H), 1,52 (t, J=12,38 Hz, 2H), 1,32 (s, 6H), 1,16 (s, 6H).

Ví dụ 42-3: Tổng hợp 5-(imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol



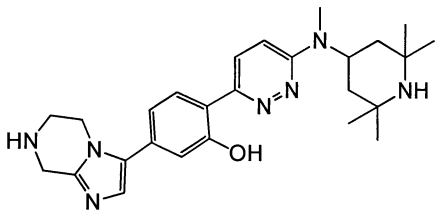
Bước 1: 6-(4-(imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-2-metoxyphenyl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin

Thêm vào lọ vi sóng 6-(2-metoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin (Hợp chất trung gian 9-3, 50mg, 0,1mmol), 3-bromo-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyrazin (49,6mg, 0,21mmol), Na_2CO_3 (44mg, 0,42mmol), và $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (7mg, 0,01mmol), sau đó là DME (1 mL)/EtOH 0,25 mL)/(H_2O (0,25mL). Làm sạch lọ bằng N_2 trong 10 phút và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 150°C trong lò phản ứng vi sóng trong 20 phút. Lọc hỗn hợp phản ứng qua xelit và rửa bánh lọc bằng EtOAc. Cô đặc dịch lọc trong chân không để tạo ra sản phẩm thô mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (5%-15% MeOH/DCM) để tạo ra 6-(4-(imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-2-metoxyphenyl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin (49 mg). MS: 476,5 [$M+H^+$]).

Bước 2: 5-(imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol

Sau phương pháp tổng quát 3-1 đối với sự khử bảo vệ metoxy sử dụng thiophenol, xử lý 6-(4-(imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-2-metoxyphenyl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin (49 mg, 0,1 mmol) bằng thiophenol (0,01mL, 0,12mmol) và K_2CO_3 (14mg, 0,11mmol) trong NMP (2mL) trong 30 phút ở 190°C để tạo ra 5-(imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol (8mg). MS: 458,4 [$M+H^+$]; LCMS Rt = 0,47 phút [Phương pháp Q]; ^{1}HnMR (400 MHz, CLOROFOM-d) δ ppm 9,16 (s, 1H), 8,41 (d, J=5,05 Hz, 1H), 7,92-7,97 (m, 2H), 7,88 (d, J=10,11 Hz, 1H), 7,75 (d, J=8,08 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,05 (d, J=9,60 Hz, 1H), 4,99 (br. s., 1H), 3,05 (s, 3H), 1,72 (d, J=12,13 Hz, 2H), 1,46 (t, J=12,38 Hz, 2H), 1,39 (s, 6H), 1,23 (s, 6H).

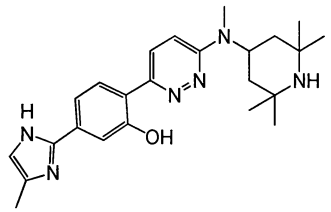
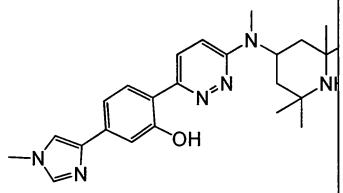
Ví dụ 42-4: Tổng hợp 2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)phenol

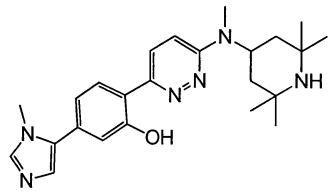
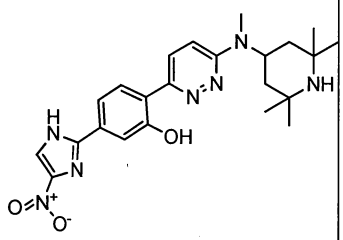
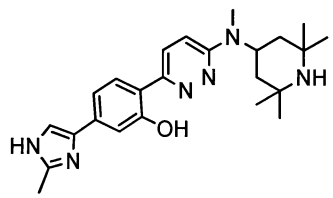


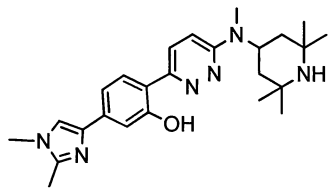
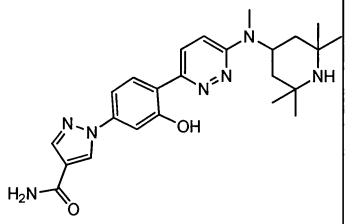
Thêm từng giọt dung dịch BBr_3 1M trong DCM (0,52mL) vào dung dịch 6-(4-(imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-2-metoxyphenyl)-N-metyl-N-(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-amin (Ví dụ 42-3, 50mg, 0,1mmol) trong DCM (2mL) ở 78°C. Làm ấm hỗn hợp phản ứng thô đến RT và khuấy qua đêm. Tôi phản ứng bằng dung dịch $NaHCO_3$ chứa nước ở 0°C và chiết bằng DCM. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4, lọc rồi cô đặc để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô được axit hóa đến độ pH bằng 3 bằng cách sử dụng HCl 1N và tinh chế bằng phương pháp thu gom và giải phóng sử dụng Axit® SiliaBond Propylsulfonic (1g, MeOH làm dung môi rửa giải và dung dịch amoniac 2N trong MeOH để giải phóng vật liệu). Sau quá trình bay hơi, tinh chế vật liệu bằng phương pháp HPLC pha đảo để tạo ra 2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)phenol (4mg). MS: 462,4 [$M+H^+$]; LCMS Rt = 0,36 phút [Phương pháp Q]; ^{1}HnMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 8,03 (d, J=10,11 Hz, 1H), 7,74 (d, J=9,09 Hz, 1H), 7,22 (d, J=10,11 Hz, 1H), 6,96 (s, 2H), 6,99 (s, 1H), 5,02 (br. s., 1H), 3,88-4,09 (m, 4H), 3,11 (t, J=5,31 Hz, 2H), 2,92 (s, 3H), 1,62 (d, J=12,63 Hz, 2H), 1,51 (t, J=12,38 Hz, 2H), 1,31 (s, 6H), 1,16 (s, 6H).

Các hợp chất sau được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự như trong ví dụ 42-1 đến 42-4, và các phương pháp tổng quát như được chỉ ra trong mục phương pháp tổng quát,

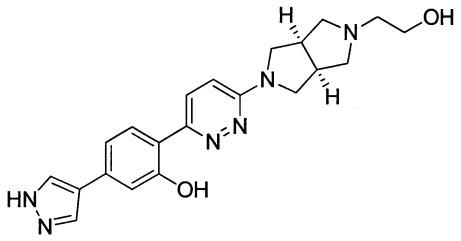
Ví dụ	Hợp chất	LCMS Điều kiện Q	^{1}HnMR 400 MHz

42-5	 2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(4-metyl-1H-imidazol-2-yl)phenol	M+1 = 421,4 Rt = 0,39 phút	(METANOL-d_4) δ 8,01 (d, J=10,10 Hz, 1H), 7,71 (d, J=8,08 Hz, 1H), 7,28-7,38 (m, 2H), 7,20 (d, J=10,11 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,00 (br. s., 1H), 2,91 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,60 (d, J=3,54 Hz, 2H), 1,53 (d, J=12,63 Hz, 2H), 1,31 (s, 6H), 1,16 (s, 6H)
42-6	 2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)phenol	M+1 = 421,4 Rt = 0,39 phút	(CLOROFOM-d) δ ppm 7,77 (d, J=10,11 Hz, 1H), 7,53 (d, J=8,08 Hz, 1H), 7,32-7,45 (m, 2H), 7,11-7,23 (m, 2H), 6,91 (d, J=10,11 Hz, 1H), 4,98 (br. s., 1H), 3,66 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 1,64 (dd, J=12,38, 3,28 Hz, 2H), 1,48-1,53 (m, 2H), 1,36 (br. s., 6H), 1,20 (br. s., 6H)

42-7	 2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)phenol	M+1 = 421,4 Rt = 0,37 phút	(CLOROFOM-d) δ 7,77 (d, J=10,11 Hz, 1H), 7,55 (d, J=8,08 Hz, 2H), 7,03 (d, J=1,52 Hz, 2H), 6,94 (d, J=9,60 Hz, 1H), 6,89 (dd, J=8,34, 1,77 Hz, 1H), 4,95 (br. s., 1H), 3,67 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 1,64 (dd, J=12,63, 3,54 Hz, 2H), 1,42-1,52 (m, 2H), 1,34 (s, 6H), 1,17 (s, 6H)
42-8	 2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(4-nitro-1H-imidazol-2-yl)phenol	M+1 = 452,4 Rt = 0,47 phút	(METANOL-d_4) δ 8,03 (d, J=10,10 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,73 (d, J=8,59 Hz, 1H), 7,50 (br. s., 2H), 7,21 (d, J=9,60 Hz, 1H), 5,11 (br. s., 1H), 2,92 (s, 3H), 1,69 (d, J=4,04 Hz, 2H), 1,57-1,66 (m, 2H), 1,40 (s, 6H), 1,24 (s, 6H)
42-9	 2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-	M+1 = 421,4 Rt = 0,39 phút	(METANOL-d_4) δ 7,95 (d, J=10,11 Hz, 1H), 7,61 (d, J=8,59 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,10-7,18 (m, 3H), 4,93 (br. s., 1H), 2,88 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,53-1,62 (m,

	yl)-5-(2-metyl-1H-imidazol-4-yl)phenol		2H), 1,39-1,50 (m, 2H), 1,28 (s, 6H), 1,12 (s, 6H)
42-10	 5-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-4-yl)-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol	M+1 = 435,4 Rt = 0,38 phút	(METANOL-d_4) δ 7,98 (d, J=9,60 Hz, 1H), 7,63 (d, J=8,59 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,14-7,22 (m, 3H), 4,95 (br. s., 1H), 3,56 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,60 (d, J=12,63 Hz, 2H), 1,48 (t, J=12,38 Hz, 2H), 1,29 (s, 6H), 1,14 (s, 6H)
42-11	 1-(3-hydroxy-4-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit	M+1 = 450,3 Rt = 0,38 phút	(METANOL-d_4) δ ppm 8,63 (s, 1H), 7,99-8,08 (m, 2H), 7,81 (d, J=8,59 Hz, 1H), 7,25-7,31 (m, 2H), 7,23 (d, J=10,11 Hz, 1H), 5,06 (br. s., 1H), 2,93 (s, 3H), 1,65 (d, J=12,13 Hz, 2H), 1,55 (t, J=12,38 Hz, 2H), 1,34 (s, 6H), 1,19 (s, 6H)

Ví dụ 43-1: Tổng hợp 2-(6-((3aR,6aS)-5-(2-hydroxyetyl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)pyridazin-3-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)phenol



Bước 1: (3aR,6aS)-tert-butyl 5-(6-clopyridazin-3-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat

Thêm DIPEA (1,354ml, 7,75mmol) và (3aR,6aS)-tert-butyl hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat (658mg, 3,1mmol) vào dung dịch 3,6-diclopyridazin (462mg, 3,10mmol) trong n-butanol (8mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 120°C trong 2 giờ, và sau đó pha loãng với DCM và nước. Tách lớp hữu cơ ra rồi cô đặc thành dầu màu hơi nâu, mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (0-25% EtOAc/DCM) để tạo ra (3aR,6aS)-tert-butyl 5-(6-clopyridazin-3-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat (730mg, 2,180mmol, hiệu suất 70%), MS(M+1) = 325,2.

Bước 2: (3aR,6aS)-tert-butyl 5-(6-(4-clo-2-hydroxyphenyl)pyridazin-3-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat

Khử khí hỗn hợp phản ứng gồm (3aR,6aS)-tert-butyl 5-(6-clopyridazin-3-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat (325mg, 1mmol), 5-clo-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol (280mg, 1,100mmol), natri cacbonat (318mg, 3,00mmol) và $PdCl_2(dppf),CH_2Cl_2$ (61,2mg, 0,075mmol) trong dioxan (5mL) và nước (5,00mL) bằng cách sục N_2 trong 10 phút. Sau khi gia nhiệt ở 90°C qua đêm, lọc hỗn hợp phản ứng qua xelit và rửa bằng EtOAc. Cô đặc dịch lọc và tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký silicagel (0-10% MeOH/DCM) để tạo ra (3aR,6aS)-tert-butyl 5-(6-(4-clo-2-hydroxyphenyl)pyridazin-3-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat (180mg, 0,432mmol, hiệu suất 43,2%) MS (M+1) = 417,0.

Bước 3: (3aR,6aS)-tert-butyl 5-(6-(2-hydroxy-4-(1H-pyrazol-4-yl)phenyl)pyridazin-3-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat

Thêm (3aR,6aS)-tert-butyl 5-(6-(4-clo-2-hydroxyphenyl)pyridazin-3-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat (0,182g, 0,437mmol), tert-butyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-carboxylat (0,385g, 1,310mmol), clo[2-(dixyclohexylphosphino)-3,6-dimetoxy-2′,4′,6′-triisopropyl-1,1′-biphenyl][2-(2-aminoetyl)phenyl]paladi(II) (0,035 g, 0,044 mmol) và Cs_2CO_3 (0,427g, 1,310mmol) vào lọ vi sóng dung tích 10mL, sau đó thêm 1,4-dioxan (2mL) và nước (0,5mL). Hút chân không hỗn hợp phản ứng và nạp N_2 hai lần sau đó gia nhiệt ở 90°C qua đêm. Lọc hỗn hợp phản ứng qua xelit và rửa bằng DMSO và MeOH. Axit hóa dịch lọc bằng HCl 1N và khuấy ở RT trong 3 giờ, sau đó chiết bằng DCM. Bazơ hóa lớp chứa nước bằng NH_2 2M trong MeOH và tạo ra kết tủa màu hơi nâu, mà được lọc và rửa bằng DMSO để tạo ra chất rắn màu xám 2-(6-((3aR,6aS)-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)pyridazin-3-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)phenol (82mg, 0,224mmol, hiệu suất 51,2%). MS (M+1) = 349,1. Cô đặc dung dịch rửa DMSO để tạo ra dung dịch DMSO của hợp chất (3aR,6aS)-tert-butyl 5-(6-(2-hydroxy-4-(1H-pyrazol-4-yl)phenyl)pyridazin-3-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat (75mg, 0,167mmol, hiệu suất 38%) mong muốn, MS (M+1) = 449,1, mà được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Bước 4: 2-(6-((3aR, 6aS)-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)pyridazin 3-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)phenol

Thêm HCl 4N trong dioxan (1mL, 4,00mmol) vào dung dịch (3aR,6aS)-tert-butyl 5-(6-(2-hydroxy-4-(1H-pyrazol-4-yl)phenyl)pyridazin-3-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat (75mg, 0,167mmol) trong 1mL dioxan. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở RT qua đêm, và sau đó bazơ hóa bằng NH_3 2N trong MeOH để tạo ra kết tủa mà được tách nhờ sự ly tâm để tạo ra chất rắn tối màu, 2-(6-((3aR,6aS)-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)pyridazin 3-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)phenol (50mg, 0,136mmol, hiệu suất 82%) MS(M+1) = 349,1.

Bước5:2-(6-((3aR,6aS)-5-(2-((tertbutyldimetylsilyl)oxy)etyl))hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)pyridazin-3-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)phenol

Thêm axit axetic (0,013mL, 0,225mmol) vào dung dịch gồm 2-(6-((3aR,6aS)-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)pyridazin-3-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)phenol

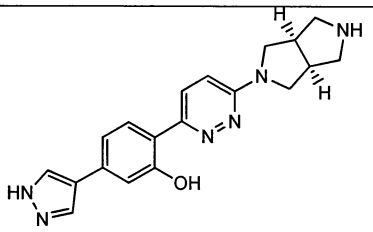
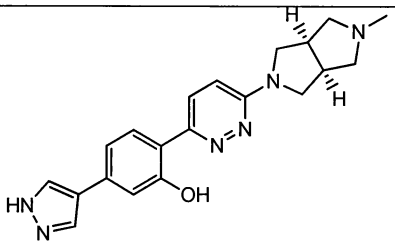
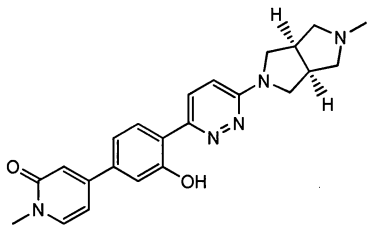
(31,4mg, 0,09mmol), 2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)axetaldehyt (47,1mg, 0,270mmol), và natri triaxetoxyhydroborat (57,2mg, 0,270mmol) trong CH_2Cl_2 (2mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở RT qua đêm, sau đó tôi bằng nước và pha loãng với DCM. Axit hóa lớp hữu cơ bằng dung dịch HCl 1N đến pH~3 và lọc để loại bỏ các vật liệu không tan. Đưa dịch lọc lên trên cột SCX, rửa bằng MeOH, sau đó rửa giải bằng NH_3 7N trong MeOH. Quá trình cô đặc đã tạo ra chất rắn màu hơi nâu, 2-(6-((3aR,6aS)-5-(2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)pyridazin-3-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)phenol (23mg, 0,020mmol, hiệu suất 51%), MS (M+1) = 507,1.

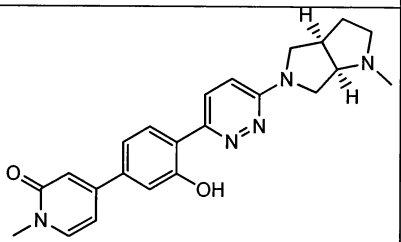
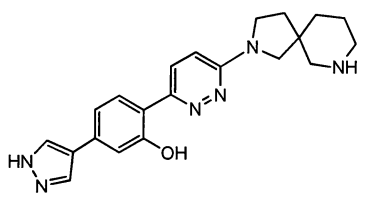
Bước 6: 2-(6-((3aR,6aS)-5-(2-hydroxyetyl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)pyridazin-3-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)phenol

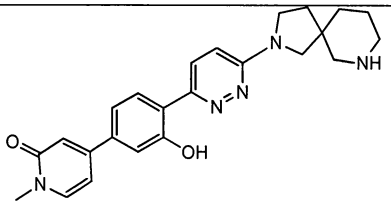
Thêm HCl 4N trong dioxan (1mL, 4,00mmol) vào dung dịch 2-(6-((3aR,6aS)-5-(2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)pyridazin-3-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)phenol (20mg, 0,039mmol) trong dioxan (2mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở RT qua đêm, sau bazơ hóa bằng NH_3 2N trong MeOH rồi cô đặc. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp HPLC thu sản phẩm để tạo ra chất rắn màu trắng nhạt 2-(6-((3aR,6aS)-5-(2-hydroxyetyl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)pyridazin-3-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)phenol (6,5mg, 0,016mmol, hiệu suất 41%). LCMS Rt = 0,87 phút [Phương pháp Q]; MS (M+1) = 393,1. ^{1}HnMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 8,01 (d, J=9,60 Hz, 1 H), 7,93 (s, 2 H), 7,69 (d, J=8,08 Hz, 1 H), 7,08-7,19 (m, 3 H), 3,67-3,77 (m, 4 H), 3,56 (d, J=11,12 Hz, 2 H), 3,11 (br. s., 2 H), 2,97-3,05 (m, 2 H), 2,72 (t, J=5,81 Hz, 2 H), 2,63-2,70 (m, 2 H).

Các hợp chất sau được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự như trong ví dụ 43-1, và các phương pháp tổng quát như được chỉ ra trong mục phương pháp tổng quát,

Ví dụ	Cấu trúc	^{1}HnMR, 400 MHz	LCMS Phương pháp Q

43-2	 2-(6-((3aR,6aS)-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)pyridazin-3-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)phenol	(DMSO-d_6) δ 8,22 (d, J=2,5 Hz, 2H), 7,94-8,00 (m, 1H), 7,83 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,15-7,23 (m, 3H), 3,71-3,86 (m, 2H), 3,45-3,53 (m, 2H), 3,31-3,39 (m, 2H), 3,16-3,23 (m, 1H), 3,00-3,11 (m, 2H), 2,86-2,93 (m, 1H)	Rt = 0,38 phút M+1 = 349,1
43-3	 2-(6-((3aR,6aS)-5-metylhexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)pyridazin-3-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)phenol	(METANOL-d_4) δ 8,01 (d, J=10,1 Hz, 1H), 7,93 (s, 2H), 7,68 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,08-7,17 (m, 3H), 3,72 (dd, J=10,9, 7,8 Hz, 2H), 3,56 (dd, J=10,9, 2,3 Hz, 2H), 3,09-3,20 (m, 2H), 2,90-2,99 (m, 2H), 2,67 (dd, J=9,9, 2,8 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H)	Rt = 0,38 phút M+1 = 363,2
43-4	 4-(3-hydroxy-4-(6-(5-metylhexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)pyridazin-3-yl)phenyl)-1-metylpyridin-2(1H)-on	(METANOL-d_4) δ 7,88 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,64 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,38 (d, J=7,1 Hz, 1H), 7,18 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,10 (dd, J=8,3, 1,8 Hz, 1H), 6,97 (d, J=9,6 Hz, 1H), 6,76 (d, J=1,5 Hz, 1H), 6,51 (dd, J=7,1, 2,0 Hz, 1H), 3,66 (d,	Rt = 0,41 phút M+1 = 404,3

		J=6,6 Hz, 2H), 3,56-3,63 (m, 2H), 3,52 (s, 3H), 3,20-3,40 (br. s., 2H), 3,05-3,35 (br. s., 2H), 2,73 (br. s., 2H), 2,50 (br. s., 3H)	
43-5	 4-(3-hydroxy-4-(6-((3aR,6aR)-1-metylhexahydropyrolo[3,4-b]pyrol-5(1H)-yl)pyridazin-3-yl)phenyl)-1-metylpyridin-2(1H)-on	(METANOL-d_4) δ 8,03 (d, J=10,1 Hz, 1H), 7,77 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,55 (d, J=7,1 Hz, 1H), 7,24 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,19 (dd, J=8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,13 (d, J=9,6 Hz, 1H), 6,82 (d, J=1,5 Hz, 1H), 6,64 (dd, J=7,1, 2,0 Hz, 1H), 4,01 (d, J=12,1 Hz, 1H), 3,74-3,83 (m, 1H), 3,54-3,69 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,49 (br. s., 1H), 3,37 (br. s., 1H), 3,20 (br. s., 1H), 2,72 (d, J=7,6 Hz, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,36 (d, J=9,6 Hz, 1H), 1,89 (d, J=8,6 Hz, 1H)	Rt = 0,41 phút M+1 = 404,2
43-6	 2-(6-(2,7-diazaspiro[4,5]decan-2-yl)pyridazin-3-yl)-5-(1H-	(METANOL-d_4) δ 7,83 (d, J=10,1 Hz, 1H), 7,78-7,81 (m, 2H), 7,55 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,10 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,03 (dd, J=8,1, 1,5 Hz, 1H), 6,90 (d, J=9,6 Hz, 1H), 3,51-3,62 (m, 2H),	Rt = 0,42 phút M+1 = 377,2

	pyrazol-4-yl)phenol	3,47 (d, J=10,6 Hz, 1H), 3,30 (s, 1H), 2,74-2,84 (m, 1H), 2,61-2,74 (m, 3H), 1,89-2,00 (m, 1H), 1,78-1,89 (m, 1H), 1,59-1,70 (m, 2H), 1,46-1,59 (m, 2H)	
43-7	 4-(4-(6-(2,7-diazaspiro[4,5]decan-2-yl)pyridazin-3-yl)-3-hydroxyphenyl)-1-metylpyridin-2(1H)-on	(METANOL-d_4) δ 7,97 (d, J=10,1 Hz, 1H), 7,72 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,53 (d, J=7,1 Hz, 1H), 7,16 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,13 (dd, J=8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,02 (d, J=9,6 Hz, 1H), 6,75 (d, J=1,5 Hz, 1H), 6,60 (dd, J=7,1, 2,0 Hz, 1H), 3,56-3,65 (m, 2H), 3,53 (s, 3H), 3,45-3,50 (m, 1H), 3,30 (d, J=10,6 Hz, 1H), 2,75-2,84 (m, 1H), 2,62-2,75 (m, 3H), 1,91-2,03 (m, 1H), 1,79-1,90 (m, 1H), 1,60-1,71 (m, 2H), 1,49-1,60 (m, 2H)	Rt = 0,44 phút M+1 = 418,2

Ví dụ 44: Tổng hợp hợp chất trong ví dụ 17-13 5-(1H-pyrazol-4-yl)-2-(6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)oxy)pyridazin-3-yl)phenol hydroclorua

Bước 1a: Điều chế 3-clo-6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)oxy)pyridazin

Nạp vào lò phản ứng dung tích 30-L 3,6-diclopyridazin (1kg, 6,7mol), 2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-ol (1,05kg, 6,7mol) và THF (5L). Khuấy hỗn hợp và làm lạnh đến -5°C. Thêm từ từ tBuOK (1,13kg, 10,1mol) đã hòa tan trong THF (10L) vào lò phản ứng

trong khi duy trì nhiệt độ từ -5-0°C. Hỗn hợp phản ứng dần chuyển thành màu nâu đậm trong suốt quá trình thêm. Sau khi thêm xong, khuấy hỗn hợp trong 1 giờ ở -5-0°C, sau đó phân tích HPLC cho thấy phản ứng đã xảy ra hoàn toàn. Thêm từ từ nước đá (1:1, 10kg) để tôi phản ứng. Cô đặc hỗn hợp trong điều kiện áp suất giảm để loại bỏ hầu hết THF. Chiết phần còn lại bằng EtOAc hai lần (10L + 5L). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước (10L × 3), sau đó cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra cặn màu đen. Thêm ete dầu hỏa (25L) vào phần cặn này trong khi khuấy. Loại bỏ chất rắn tối màu hình thành bằng cách lọc. Cô đặc phần dịch lọc màu vàng nhạt trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra chất rắn màu vàng, mà được làm khô ở 50°C trong chân không để tạo ra 3-clo-6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)oxy)pyridazin (1,3kg, 4,8mol), và được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm. MS m/z 270,1 [M+H]; ^{1}H-NMR: ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7,36 (d,J= 9,2 Hz, 1H), 6,90 (d,J= 9,2 Hz, 1H), 5,74 (m, 1H), 2,20 (dd,J_a= 4 Hz, J_b= 12,4 Hz, 2H), 1,30 (m, 14H).

Bước 1b: Điều chế 5-clo-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol

Nạp vào lò phản ứng dung tích 30-L 2-bromo-5-clophenol (2,0kg, 9,65mol), B_2Pin_2 (2,7kg, 10,6mol), AcOK (1,9kg, 19,3mol) và 1,4-dioxan (15L). Khuấy hỗn hợp và làm sạch bằng nitơ 3 lần. Thêm $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (100g, 0,12mol) vào trong điều kiện nitơ và gia nhiệt hỗn hợp đến 75°C (dung dịch dầu có thể được loại bỏ trong trường hợp phản ứng tỏa nhiệt mãnh liệt). Gia nhiệt hỗn hợp ở 90°C trong 16 giờ, sau đó phân tích HPLC cho thấy phản ứng đã xảy ra hoàn toàn. Sau khi làm lạnh đến 35°C, lọc hỗn hợp qua miếng đệm xelit. Dung dịch chứa dịch lọc 5-clo-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol (1,22kg, 4,8mol) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm. MS m/z 253,1 [M-H]; ^{1}H-NMR: ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9,2 (br, 1H), 7,25 (d, J= 8 Hz, 1H), 6,64 (d, J= 1,6 Hz, 1H), 6,62 (dd, J_b= 8 Hz, J_b= 1,6 Hz, 1H), 1,05 (s, 12H).

Bước 2: Điều chế 5-clo-2-(6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)oxy)pyridazin-3-yl)phenol hydroclorua

Thêm 3-clo-6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)oxy)pyridazin (1,17kg, 4,4mol) vào dung dịch 5-clo-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol (1,22kg, 4,8mol) từ bước trước. Hòa tan K_3PO_4-$3H_2O$ (2,34kg, 8,8mol) trong nước (5L) sau đó

thêm vào dung dịch ở trên. Làm sạch hỗn hợp bằng nitơ 3 lần. Thêm $Pd(PPh_3)_4$ (500g, 0,42mol) vào trong điều kiện nitơ, và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng để hồi lưu ở 89°C trong 16 giờ. Sau 16 giờ, phân tích HPLC cho thấy phản ứng đã xảy ra hoàn toàn. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ phòng, lọc hỗn hợp qua miếng đệm xelit rồi cô đặc dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Thêm CH_2Cl_2 (10L × 3) và K_2CO_3 10% (15L) vào phần cặn phía trên. Lớp hữu cơ được tách và kết hợp, sau đó là rửa bằng nước hai lần (10L × 2) và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra dầu màu vàng. Sử dụng MTBE (10L) để hòa tan dầu màu vàng. Thêm từ từ ete dầu hỏa (4L) vào đồng thời khuấy. Một chất rắn hơi tối màu đã kết tủa và được loại bỏ bằng cách lọc. Cô đặc dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm và hòa tan trong CH_2Cl_2 (20 L). Thêm từ từ HCl 2N (5L) vào và tạo ra một lượng lớn kết tủa. Sau khi khuấy trong 1 giờ nữa, thu lại chất rắn bằng cách lọc và rửa bằng EtOAc (2L). Làm khô chất rắn này trong chân không ở 50°C để tạo ra 5-clo-2-(6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)oxy)pyridazin-3-yl)phenol hydroclorua (0,9kg, 2,2mol). MS m/z 362,0 $[M+H]^+$; ^{1}H-NMR: (DMSO-d^6, 400 MHz) δ 9,26 (d, J= 11,6 Hz, 1H), 8,49 (d, J= 12 Hz, 1H), 8,38 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 7,93 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,44 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 7,07 (d, J= 2 Hz, 1H), 7,02 (dd, J_a= 2 Hz, J_b= 8,4 Hz, 1H), 5,73 (m, 1H), 2,31 (dd, J_a= 4 Hz, J_b= 13,2 Hz, 2H), 1,84 (dd, J_a= 11,6 Hz, J_b= 2 Hz, 2H), 1,51 (s, 6H), 1,49 (s, 6H).

Bước 3: Điều chế 5-(1H-pyrazol-4-yl)-2-(6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)oxy)pyridazin-3-yl)phenol

Nạp vào bình thót cổ dung tích 1-L 5-clo-2-(6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)oxy)pyridazin-3-yl)phenol hydroclorua (9,2g, 23mmol), pinacol este của axit N-Boc-pyrazol-4-boronic (10,2g, 35mmol), Cs_2CO_3 (15g, 46mmol), 1,4-dioxan (100mL) và nước (25mL). Làm sạch hỗn hợp bằng nitơ 3 lần. Thêm X-Phos (0,88g, 1,85mmol) và Pd_2dba_3 (0,845g, 0,922mmol) vào. Làm sạch hỗn hợp bằng nitơ 3 lần, sau đó gia nhiệt ở 80°C trong 3 giờ. Bằng phân tích HPLC, thấy rằng phản ứng đã xảy ra hoàn toàn. Thêm từ từ HCl 37% (10mL) vào trong hơn 20 phút. Thêm etanol (100mL) và H_2O (200mL) vào và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 75-80°C trong 16 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến 50-60°C, và lọc chất rắn màu đen không tan ra. Làm nguội phần dịch lọc đến 30°C, và thêm NaOH 2N (50mL) vào để bazơ hóa dung dịch đến độ pH bằng 8-9. Khuấy kết tủa

tạo ra trong 30 phút, sau đó lọc và làm khô trong chân không ở 50°C để tạo ra 5-(1H-pyrazol-4-yl)-2-(6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)oxy)pyridazin-3-yl)phenol dưới dạng chất rắn màu vàng. HRMS m/z 394,2239 [M+H]; ^{1}H-NMR: (DMSO-d^{6}, 400 MHz) δ 13,2 (br, 1H), 13,0 (br, 1H), 8,44 (d, J= 8 Hz, 1H), 8,14 (br, 2H), 7,93 (d, J= 8 Hz, 1H), 7,39 (d, J= 12 Hz, 1H), 7,24 (d, J= 8 Hz, 2H), 5,64 (m, 1H), 2,10 (dd, J_a= 4 Hz, J_b= 12 Hz, 2H), 1,26-1,30 (m, J= 8 Hz, 2H), 1,23 (s, 6H), 1,10 (s, 6H). ^{13}C-NMR: (DMSO-d^{6}, 100 MHz) δ 162,80, 158,55, 155,97, 136,13, 128,30, 127,71, 120,42, 120,01, 116,26, 115,13, 113,44, 71,32, 50,99, 43,20, 34,33, 29,14.

Bước 4: Điều chế 5-(1H-pyrazol-4-yl)-2-(6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)oxy)pyridazin-3-yl)phenol hydroclorua

Thêm vào bình thót cổ dung tích 2-L 5-(1H-pyrazol-4-yl)-2-(6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)oxy)pyridazin-3-yl)phenol (50g, 127mmol), HCl 37% (21mL, 254mmol), H_2O (1L) và EtOH (1L). SMOPEX-234 (10g, chất chống muội Pd) và than hoạt tính (10g) cũng được thêm vào. Gia nhiệt hỗn hợp ở điểm hồi lưu (78°C) trong 3 giờ. Đưa hỗn hợp màu đen hình thành về 60°C, và chất chống muội Pd được lọc ra ở 50-60°C. Làm lạnh dần dần phần dịch lọc đến 15°C trong hơn 1 giờ, và một kết tủa màu vàng nhạt được tạo ra. Sau 2 giờ, thu lại chất rắn này bằng cách lọc, rửa bằng EtOH (50mL), và làm khô trong chân không ở 50°C để tạo ra 5-(1H-pyrazol-4-yl)-2-(6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)oxy)pyridazin-3-yl)phenol hydroclorua (27,2g, 63mmol). HRMS m/z 394,2222 [M+H]; ^{1}H-NMR: (DMSO-d^{6}, 400 MHz) δ 13,09 (br, 2H), 9,41 (d, J=12 Hz, 1H), 8,61 (d, J= 12 Hz, 1H), 8,49 (d, J= Hz, 1H), 8,15 (br, 2H), 7,95 (d, J= 8 Hz, 1H), 7,46 (d, J= 8 Hz, 1H), 7,26 (d, J= 8 Hz, 2H), 5,72 (m, 1H), 2,33 (dd, J_a= 3,2 Hz, J_b= 13,2 Hz, 2H), 1,86-1,92 (m, J_a= 8 Hz, 2H), 1,23 (s, 6H), 1,10 (s, 6H); ^{13}C-NMR: (DMSO-d^{6}, 100 MHz) δ 162,34, 158,51, 156,41, 136,29, 128,72, 127,94, 120,40, 119,95, 116,37, 115,18, 113,45, 67,94, 56,69, 29,23, 25,10; XRPD: 13,47505, 14,29462, 14,99017, 16,55045, 17,60726, 19,69314, 21,89296, 23,89703, 25,82989, 27,13969, 28,47844, 36,94252, 43,77528.

Các điều kiện LCMS:

Điều kiện A:

Cột: Acquity BEH 1,7mm 2,1x50 mm ở 50°C.

Hệ thống trung hòa; Gradien: 2 đến 98% B trong 4,4 phút – lưu lượng 1 mL/phút; Dung môi rửa giải A: Nước + 3,75mM amoni axetat + 2% ACN; Dung môi rửa giải B: Axetonitril + 7,5mM amoni axetat;

Điều kiện B:

Cột: INERTSIL C8-3, 3µm x 33mm x 3,0mm ở 40°C

Lưu lượng: 2 mL/phút

Pha động: A) $HCOONH_4$ chứa nước 5mM, B) MeOH / CH_3CN (1 / 1, thể tích / thể tích)

Gradien: gradien tuyến tính từ 5% A đến 95% B trong 2 phút

Điều kiện Q:

Hệ thống Waters Acquity UPLC

Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7um, 2,1x30mm (Part#: 186002349)

Lưu lượng: 1mL/phút

Nhiệt độ: 55 C (cột nhiệt độ)

Các thành phần pha động:

A. axit formic 0,05% trong nước.

B. axit formic 0,04% trong metanol

Gradien:

Thời gian (phút)	Lưu lượng (mL/min)	%A	%B
0	1,000	95,0	5,0
0,10	1,000	95,0	5,0
0,50	1,000	20,0	80,0
0,60	1,000	5,0	95,0

0,80	1,000	5,0	95,0
0,90	1,000	95,0	5,0
1,15	1,000	95,0	5,0

Các chữ viết tắt:

Ac: Axetyl	aq: chứa nước
ACN: axetonitril	B_2pin: Bis(pinacolato)diboron
BOC, Boc: butyl carboxy bậc ba	BOC_2O: butylcarboxyanhydrit bậc ba
Bn: benzyl	bs: mức đơn rộng
BSA: huyết thanh Albuphút ở bò	9-BBN: 9-Borabixyclo[3,3,1]nonan
CH_3CN: axetonitril	CHN: phân tích nguyên tố C, H, N
d: mức đôi dd: mức đôi của các mức đôi	DCM: diclometan
DIEA: dietylisopropylamin	DMA: dimetylaxetamit
DIBAL: diisobutylaluminium hydrit	DAST: Dietylaminosulfur triflorua
DIPEA: N,N-diisopropyletylamin	DME: 1,2-dimetoxyetan
DMF: N,N-dimetylformamit	DMSO: dimetylsulfoxit
DIAD: Diisopropyl azodicarboxylat	DCC: N,N'-Dixyclohexylcarbodiimit
Dtbpy: 4,4'-di-tert-butyl bipyridin	
dppf: 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen	EC_{50}: nồng độ hiệu quả tối đa bán phần
ELISA: xét nghiệm miễn dịch liên kết với enzym	Et và EtOAc: etyl và etyl axetat
Et_2O: ete, dietyl ete	EtOH: etanol
g: gam	
HATU: O-(7-azobenzotriazol-1-yl)-	HPLC: Sắc ký lỏng áp suất cao

1,1,3,3-tetrametyluronihexaflophosphat	
HRP: peroxidaza thực vật ở ngựa	HOBt: Hydroxybenzotriazol
h, hr: giờ	
LC và LCMS: sắc ký lỏng và sắc ký lỏng khối phổ	L: lit
M: Mol	Me: metyl
M as in M+1: Khối lượng Mol	M và mM: Mol và milimol
m: mức bội	mAB: kháng thể đơn dòng
MeOD: metanol-d4	MS: khối phổ
MeOH: metanol	MTBE: metyl tert-butyl ete
min: phút	m/z: tỉ lệ khối lượng trên điện tích
mL: mililit	mm: milimet
mg: miligam	mmol, m: millimol, mol
MHz, Hz: mega Hertz; Hertz	N: thông thường
NMP: N-metylpyrolidon	nM: nanomol
NMM: N-metyl morpholin	
NMR: Phổ cộng hưởng từ trường hạt nhân	PBST: Phosphat đệm nước muối chứa Tween
$PdCl_2(dppf),CH_2Cl_2$: phức 1,1'-Bis(diphenyl-phosphino)feroxen-paladi(II)diclorua diclometan	ppm: phần triệu
pM: picomol	
PhSH: thiophenol	q: mức bốn
RIPA: thử nghiệm ngưng kết miễn dịch phóng xạ	
Rt: thời gian lưu	RT: nhiệt độ trong phòng
sat: bão hòa	s: mức đơn

SFC: Sắc ký lỏng siêu tới hạn	SCX: trao đổi cation mạnh
SPhos: 2-dixyclohexylphosphino-2',6'-dimetoxybiphenyl	TFA: axit trifloaxetic
t: mức ba	TBAF: tetra-butylamoni florua
TBSCl: tert-butyldimetylsilyl clorua	tBu: tert-butyl
TEA: trietylamin	Tf: triflat
THF: tetrahydrofuran	TLC: sắc ký lớp mỏng
TMB: tertrametylbenzidin	TMSOTf: trimetylsilyl triflometansulfonat
uL, mL và L: microlit, mililit và lit	UV: tia tử ngoại
wt: trọng lượng	
XPhos: 2-Dixyclohexylphosphino-2′,4′,6′-triisopropylbiphenyl	XPhos Palladacycle: Clo(2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-tri-i-propyl-1,1'-biphenyl)[2-(2-aminoetyl)phenyl] paladi(II) metyl-t-butylete

Ví dụ sinh học 1:

Đánh giá tác động của các hợp chất thử nghiệm có khối lượng phân tử nhỏ lên sự gia tăng của protein SMN bằng cách dùng phép thử ELISA SMN trong tế bào. Cấy các tế bào từ dòng tế bào nguyên bào cơ có nguồn gốc từ mô hình chuột SMNdelta7 (do ngài Steve Burden từ NYU tặng) vào đĩa 384 giếng với mật độ tế bào là 3000 tế bào/giếng và xử lý bằng các hợp chất thử nghệm trong thời gian 24 giờ. Chuẩn bị các đĩa ELISA bắt giữ bằng cách phủ mAb kháng-SMN (BD Science, Catalog number 610647) với nồng độ là 0,5 ug/mL lên các đĩa 384 giếng (Immulon 4HBX) ở nhiệt độ 4°C qua đêm. Rửa các đĩa này năm lần bằng 110 uL dung dịch PBS-Tween (0,05% Tween-20, PBST), cố định bằng 100uL dung dịch BSA 1% trong PBST trong thời gian hai giờ và rửa (5 lần) bằng 100uL of PBST. Sau thời gian 24 giờ, ly giải các tế bào được xử lý với hợp chất thử

nghiệm trong dung dịch đệm RIPA được biến đổi, trên đá trong thời gian 1 giờ. Sau đó, thêm 20uL chất ly giải và 20uL BSA 1% vào các đĩa ELISA bắt giữ và ủ ở nhiệt độ 4°C qua đêm. Rửa (5 lần) các đĩa này bằng PBST và sau đó ủ với kháng thể sơ cấp là kháng thể thỏ đa dòng kháng SMN (hãng Santa cruz, số Catalog là SC-15320) được pha loãng ở nồng độ là 1:100 ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ và sau đó rửa (5 lần) bằng 110uL PBST. Sau đó thêm vào các đĩa này kháng thể thứ cấp là kháng thể dê kháng IgG của Thỏ- gắn HRP (hãng Cell Signaling, số Catalog là 7074) được pha loãng ở nồng độ là 1:100 trong thời gian 1 giờ. Sau đó rửa các đĩa này bằng PBST và ủ với 40uL cơ chất TMB (hãng Cell Signaling, số Catalog là 7004L) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1-10 phút kèm theo lắc. Làm dừng phản ứng bằng cách thêm vào 40uL dung dịch dừng (Cell signaling, Catalog number 7002L) và đo độ hấp thụ ở bước sóng 450nm. Số liệu được thông báo bằng hoạt động cuộn gập so với chất đối chứng là DMSO, và giá trị EC_{50}.

Điều kiện 1 của Phép thử ELISA: khoảng nồng độ của hợp chất thử nghiệm là 20nM-10uM; Điều kiện 2 của Phép thử ELISA: khoảng nồng độ của hợp chất thử nghiệm là 100pM – 10uM.

Bảng hoạt động: Số liệu thu được từ ví dụ sinh học 1 sử dụng các điều kiện 1 hoặc 2 của phép thử ELISA,

Ví dụ	Hoạt động cuộn gập của SMN, EC_{50}	Điều kiện của phép thử ELISA	Ví dụ	Hoạt động cuộn gập của SMN, EC_{50}	Điều kiện của phép thử ELISA
1-1	2,62, 810nM	2	23-1	2,32, 3,65uM	2
1-2	2,40, 600nM	2	24-1	3,14, 16nM	2
1-3	2,45, 726nM	2	24-2	2,33, 157nM	2
1-4	2,05, 90nM	1	24-3	2,75, 120nM	2
1-5	2,50, 650nM	1	24-4	3,06, 16nM	2
1-6	2,00, 2,44uM	1	24-5	2,99, 47nM	2
1-7	2,07, 1,55uM	1	24-6	2,39, 6nM	2

1-8	2,18, 320nM	1	24-7	2,57, 31nM	2
1-9	2,81, 398nM	2	24-8	2,39, 7nM	2
1-10	2,75, 1,1uM	2	24-9	2,65, 338nM	2
1-11	2,67, 3,90uM	2	24-10	3,14, 113nM	2
1-12	2,54, 367nM	2	24-11	2,54, 133nM	2
1-13	2,22, 661nM	2	24-12	2,80, 70nM	2
1-14	3,13, 252nM	2	25-1	2,58, 84nM	2
1-15	2,93, 197nM	2	25-2	3,44, 8nM	2
1-16	2,28, 2,98uM	2	25-3	2,39, 119nM	2
1-17	2,37, 926nM	2	25-4	2,30, 199nM	2
1-18	2,69, 1,13uM	1	25-5	2,36, 96nM	2
1-19	3,10, 740nM	1	25-6	2,16, 107nM	2
1-20	3,04, 470nM	1	26-1	3,18, 14nM	2
1-21	2,49, 630nM	1	26-2	2,61, 97nM	2
1-22	2,71, 867nM	2	26-3	2,70, 47nM	2
2-1	2,68, 1,37uM	1	26-4	2,22, 649nM	2
2-2	2,37, 1,03uM	1	26-5	2,14, 313nM	2
2-3	2,46, 1,20uM	1	27-1	2,35, 305nM	2
3-1	2,31, 10nM	2	27-2	2,83, 165nM	2
3-2	2,06, 1,07uM	1	27-3	2,75, 619nM	2
3-3	2,48, 64nM	1	28-1	3,41, 475nM	2
3-4	2,03, 620nM	1	29-1	2,49, 113nM	2
3-5	2,38, 100nM	1	30-1	2,99, 8nM	2

3-6	3,01, 110nM	2	30-2	2,98, 62nM	2
3-7	2,67, 4,53uM	1	31-1	3,03, 200nM	2
3-8	2,72, 1,58uM	2	32-1	2,67, 125nM	2
3-9	2,88, 323nM	2	32-2	2,49, 396nM	2
3-10	2,53, 855nM	2	32-3	2,44, 201nM	2
3-11	2,47, 220nM	2	32-4	2,09, 168nM	2
3-12	2,70, 129nM	1	32-5	2,52, 231nM	2
4-1	2,53, 148nM	2	32-6	2,69, 92nM	2
5-1	2,97, 54nM	2	32-7	3,27, 551nM	2
6-1	2,04, 630nM	2	32-8	2,61, 433nM	2
7-1	2,54, 2,73uM	1	32-9	2,90, 485nM	2
8-1	2,72, 280nM	1	33-1	2,29, 349nM	2
9-1	2,96, 17nM	1	34-1	2,80, 7nM	2
10-1	2,99, 31nM	2	34-2	2,49, 2nM	2
11-1	2,79, 23nM	2	34-3	2,56, 27nM	2
12-1	3,13, 4nM	2	34-4	2,34, 37nM	2
13-1	3,46, 20nM	2	34-5	2,75, 56nM	2
14-1	2,98, 4nM	2	35-1	2,79, 27nM	2
15-1	2,90, 14nM	2	35-2	2,84, 10nM	2
16-1	2,66, 77nM	2	35-3	2,62, 11nM	2
16-2	3,21, 15nM	2	35-4	2,11, 131nM	2
16-3	2,39, 625nM	2	35-5	2,44, 6nM	2
16-4	2,71, 94nM	2	35-6	2,21, 51nM	2

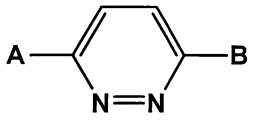
16-5	2,41, 24nM	2	36-1	2,04, 652nM	2
17-1	2,58, 339nM	2	37-1	2,59, 118nM	2
17-2	2,62, 70nM	1	38-1	3,17, 60nM	2
17-3	2,75, 183nM	2	39-1	2,65,1026nM	2
17-4	3,25, 92nM	2	39-2	3,04, 408nM	2
17-5	2,78, 2,44uM	2	40-1	2,58, 79nM	2
17-6	2,58, 443nM	2	40-2	2,78, 25nM	2
17-7	2,50, 617nM	2	40-3	3,03, 11nM	2
17-8	2,18, 3,15uM	2	40-4	2,14, 15nM	2
17-9	2,63, 1,67uM	2	40-5	3,59, 17nM	2
17-10	2,03, 945nM	2	40-6	2,16, 208nM	2
17-11	3,01, 665nM	2	40-7	2,80, 4nM	2
17-12	3,29, 31nM	2	40-8	3,18, 16nM	2
17-13	4,00, 17nM	2	41-1	2,78, 125nM	2
18-1	3,07, 296nM	2	41-2	2,68, 50nM	2
18-2	1,97, 3,23uM	2	41-3	3,10, 66nM	2
18-3	1,95, 660nM	1	41-4	3,29, 80nM	2
18-4	2,84, 388nM	2	41-5	2,88, 175nM	2
18-5	2,66, 151nM	2	41-6	2,67, 10nM	2
18-6	2,54, 268nM	2	41-7	2,87, 7nM	2
18-7	2,67, 2,66uM	2	41-8	3,18, 62nM	2
18-8	2,32, 983nM	2	41-9	4,2, 72nM	2
18-9	1,93, 1,18uM	1	41-10	2,80, 59nM	2

18-10	2,55, 386nM	2	41-11	2,78, 12nM	2
18-11	2,53, 320nM	2	41-12	2,92, 103nM	2
18-12	2,62, 792nM	2	41-13	3,50, 308nM	2
18-13	2,28, 1,24uM	2	41-14	3,21, 84nM	2
18-14	2,62, 17nM	1	41-15	2,56, 145nM	2
18-15	2,30, 714nM	2	41-16	2,30, 62nM	2
18-16	3,25, 227nM	2	41-17	2,88, 170nM	2
18-17	2,85, 158nM	2	41-18	2,44, 17nM	2
18-18	2,57, 56nM	2	41-19	2,62, 17nM	2
19-1	2,77, 477nM	2	41-20	2,63, 32nM	2
19-2	2,73, 402nM	2	42-1	2,28, 117nM	2
19-3	2,19, 155nM	2	42-2	2,06, 26nM	2
19-4	2,47, 25nM	2	42-3	2,92, 99nM	2
19-5	2,58, 402nM	2	42-4	2,41, 853nM	2
19-6	2,33, 40nM	2	42-5	3,22, 202nM	2
20-1	2,75, 18nM	2	42-7	2,51, 55nM	2
20-2	2,79, 4nM	2	42-8	2,82, 756nM	2
20-3	3,42, 8nM	2	42-9	2,85, 15nM	2
20-4	2,32, 310nM	1	42-10	3,10, 57nM	2
20-5	2,66, 6nM	2	42-11	3,37, 239nM	2
20-6	2,18, 50nM	2	43-1	3,04, 40nM	2
20-7	2,75, 7nM	2	43-2	2,54, 58nM	2
20-8	2,61, 30nM	2	43-3	2,39, 19nM	2

20-9	2,44, 176nM	2	43-4	2,94, 41nM	2
21-1	2,35, 959nM	2	43-5	2,29, 159nM	2
21-2	2,69, 206nM	2	43-6	2,32, 156nM	2
22-1	2,68, 39nM	2	43-7	2,42, 156nM	2

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất hoặc muối của nó có công thức (I):

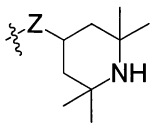
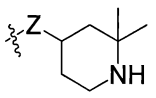
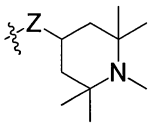
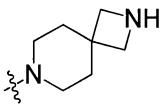
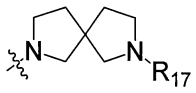
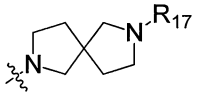
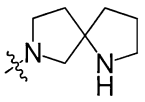
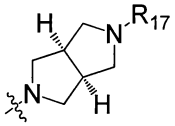
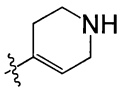


(I)

A là 2-hydroxy-phenyl được thế bằng 0, 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ C_1-C_4alkyl, trong đó 2 nhóm C_1-C_4alkyl có thể kết hợp với nguyên tử mà chúng gắn vào để tạo ra vòng có 5-6 cạnh và được thế bằng 0 hoặc 1 phần tử thế được chọn từ oxo, oxim và hydroxy, haloC_1-C_4alkyl, dihaloC_1-C_4alkyl, trihaloC_1-C_4alkyl, C_1-C_4alkoxy, C_1-C_4alkoxy-C_3-C_7xycloalkyl, haloC_1-C_4alkoxy, dihaloC_1-C_4alkoxy, trihaloC_1-C_4alkoxy, hydroxy, xyano, halogen, amino, mono- và di-C_1-C_4alkylamino, heteroaryl, C_1-C_4alkyl được thế bằng hydroxy, C_1-C_4alkoxy được thế bằng aryl, amino, -C(O)NH C_1-C_4alkyl – heteroaryl, -NHC(O)- C_1-C_4alkyl- heteroaryl, C_1-C_4alkyl C(O)NH- heteroaryl, C_1-C_4alkyl NHC(O)-heteroaryl, xycloalkyl có 3-7 cạnh, xycloalkenyl 5-7 cạnh hoặc dị vòng có 5, 6 hoặc 9 cạnh bao gồm 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại, độc lập, được chọn từ S, O và N,

trong đó heteroaryl có 5, 6 hoặc 9 nguyên tử của vòng, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại của vòng được chọn từ N, O và S và được thế bằng 0, 1, hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ oxo, hydroxy, nitro, halogen, C_1-C_4alkyl, C_1-C_4alkenyl, C_1-C_4alkoxy, C_3-C_7xycloalkyl, C_1-C_4alkyl-OH, trihaloC_1-C_4alkyl, mono- và di-C_1-C_4alkylamino, -C(O)NH_2, -NH_2, -NO_2, hydroxyC1-C_4alkylamino, hydroxyC_1-C_4alkyl, dị vòng C_1-C_4alkyl có 4-7 cạnh (trong đó dị vòng này bao gồm 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại, độc lập, được chọn từ S, O và N), aminoC_1-C_4alkyl và mono- và di-C_1-C_4alkylaminoC_1-C_4alkyl; hoặc

trong đó B được chọn từ nhóm bao gồm :

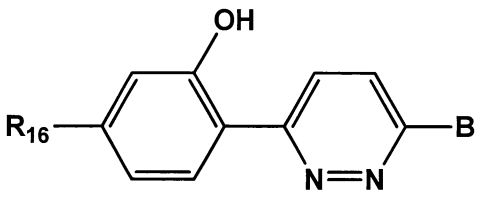










trong đó Z là O hoặc N(Me); và

R_{17} là hydro hoặc metyl.

2. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối của nó, trong đó A là 2-hydroxy-phenyl được thế bằng 0, 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ C_1-C_4alkyl, haloC_1-C_4alkyl C_1-C_4alkoxy, hydroxy, xyano, halogen, amino, mono- và di-C_1-C_4alkylamino, heteroaryl và C_1-C_4alkyl được thế bằng hydroxy hoặc amino, trong đó heteroaryl có 5 hoặc 6 nguyên tử của vòng, 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại của vòng được chọn từ N, O và S và được thế bằng 0, 1, hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ C_1-C_4alkyl, mono- và di-C_1-C_4alkylamino, hydroxyC_1-C_4alkylamino, hydroxyC_1-C_4alkyl, dị vòng C_1-C_4alkyl có 4-7 cạnh (trong đó dị vòng này bao gồm 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại, độc lập, được chọn từ S, O và N), aminoC_1-C_4alkyl và mono- và di-C_1-C_4alkylaminoC_1-C_4alkyl.

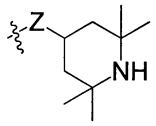
3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc điểm 2, hoặc muối của nó, trong đó hợp chất này có công thức (III):



(III)

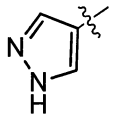
trong đó R_{16} là heteroaryl 5 cạnh có một nguyên tử nitơ của vòng và 0 hoặc 1 nguyên tử khác loại khác của vòng được chọn từ N, O hoặc S, trong đó heteroaryl tùy ý được thế bằng C_1-C_4alkyl.

4. Hợp chất, hoặc muối của nó, theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 3, trong đó B là:



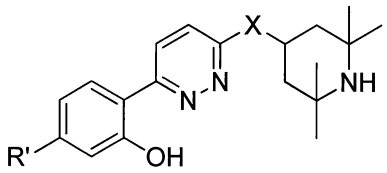
.

5. Hợp chất, hoặc muối của nó, theo các điểm 1, 2, 3 hoặc 4, trong đó R_{16} là:



.

6. Hợp chất, hoặc muối của nó, theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức (IV):



(IV)

trong đó:

X là -O- hoặc ;

R' là heteroaryl 5 cạnh tùy ý được thế bằng 0, 1, hoặc 2 nhóm được chọn từ oxo, hydroxy, nitro, halogen, C_1-C_4alkyl, C_1-C_4alkenyl, C_1-C_4alkoxy, C_3-C_7xycloalkyl, C_1-C_4alkyl-OH, trihaloC_1-C_4alkyl, mono- và di-C_1-C_4alkylamino, -C(O)NH_2, -NH_2, -NO_2, hydroxyC1-C_4alkylamino, hydroxyC_1-C_4alkyl, dị vòng C_1-C_4alkyl có 4-7 cạnh, aminoC_1-C_4alkyl và mono- và di-C_1-C_4alkylaminoC_1-C_4alkyl.

7. Hợp chất, hoặc muối của nó, theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

2-(6-(metyl-(2,2,6,6-tetra-metylpiperidin-4-yl)amino)-pyridazin-3-yl)phenol;

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

4-hydroxy-3-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)benzonitril;

2-{6-[metyl-(2,2,6,6-tetrametyl-piperidin-4-yl)-amino]-pyridazin-3-yl}-4-triflometyl-phenol;

2-flo-6-{6-[metyl-(2,2,6,6-tetrametyl-piperidin-4-yl)-amino]-pyridazin-3-yl}-phenol;

3,5-dimetoxy-2-{6-[metyl-(2,2,6,6-tetrametyl-piperidin-4-yl)-amino]-pyridazin-3-yl}-phenol;

4,5-dimetoxy-2-{6-[metyl-(2,2,6,6-tetrametyl-piperidin-4-yl)-amino]-pyridazin-3-yl}-phenol;

5-metoxy-2-{6-[metyl-(2,2,6,6-tetrametyl-piperidin-4-yl)-amino]-pyridazin-3-yl}-phenol;

4,5-difluoro-2-{6-[metyl-(2,2,6,6-tetrametyl-piperidin-4-yl)-amino]-pyridazin-3-yl}-phenol;

5-flo-2-{6-[metyl-(2,2,6,6-tetrametyl-piperidin-4-yl)-amino]-pyridazin-3-yl}-phenol;

3-hydroxy-4-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)benzonitril;

N-allyl-3-hydroxy-4-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)benzamit;

2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(1H-pyrazol-1-yl)phenol;

5-(5-metyl-oxazol-2-yl)-2-{6-[metyl-(2,2,6,6-tetrametyl-piperidin-4-yl)-amino]-pyridazin-3-yl}-phenol;

5-(4-hydroxymetyl)-1*H*-pyrazol-1-yl)-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol;

5-(1H-imidazol-1-yl)-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametyl-piperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol;

5-(4-amino-1*H*-pyrazol-1-yl)-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol;

5-(4-amino-1*H*-pyrazol-1-yl)-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol;

5-(3-amino-pyrazol-1-yl)-2-{6-[metyl-(2,2,6,6-tetrametyl-piperidin-4-yl)-amino]-pyridazin-3-yl}-phenol;

2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(1-(2-morpholino-etyl)-1H-pyrazol-4-yl)phenol;

2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)phenol;

5-(5-amino-1H-pyrazol-1-yl)-2-(6-(metyl-(2,2,6,6-tetrametyl-piperidin-4-yl)amino) pyridazin-3-yl)phenol;

2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-4-(1H-pyrazol-1-yl)phenol;

2-(6-(piperidin-4-yloxy)pyridazin-3-yl)-5-(1*H*-pyrazol-1-yl)phenol;

2-(6-(((2S,4R,6R)-2,6-dimetylpiperidin-4-yl)oxy)pyridazin-3-yl)-5-(1H-pyrazol-1-yl)phenol;

5-(1*H*-pyrazol-1-yl)-2-(6-(pyrolidin-3-yloxy)pyridazin-3-yl)phenol;

2-(6-((-2-metylpiperidin-4-yl)oxy)pyridazin-3-yl)-5-(1*H*-pyrazol-1-yl)phenol;

(S)-5-(1*H*-Pyrazol-1-yl)-2-(6-(pyrolidin-3-ylmetoxy)pyridazin-3-yl)phenol;

(R)-5-(1*H*-pyrazol-1-yl)-2-(6-(pyrolidin-3-ylmetoxy)pyridazin-3-yl)phenol;

2-(6-((3-flopiperidin-4-yl)oxy)pyridazin-3-yl)-5-(1H-pyrazol-1-yl)-phenol;

2-[6-(1,2,2,6,6-pentametyl-piperidin-4-yloxy)-pyridazin-3-yl]-5-pyrazol-1-yl-phenol;

5-pyrazol-1-yl-2-[6-(2,2,6,6-tetrametyl-piperidin-4-yloxy)-pyridazin-3-yl]-phenol;

5-(1H-pyrazol-4-yl)-2-(6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)oxy)pyridazin-3-yl)phenol;

2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)phenol;

2-[6-(7-metyl-2,7-diaza-spiro[4.4]non-2-yl)-pyridazin-3-yl]-5-pyrazol-1-yl-phenol;

2-[6-(2,7-diaza-spiro[3.5]non-7-yl)-pyridazin-3-yl]-5-pyrazol-1-yl-phenol;

2-[6-(1,7-diaza-spiro[4.4]non-7-yl)-pyridazin-3-yl]-5-pyrazol-1-yl-phenol;

2-(6-((3aR,6aS)-hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)pyridazin-3-yl)-5-(1H-pyrazol-1-yl)phenol;

5-pyrazol-1-yl-2-[6-(1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-4-yl)-pyridazin-3-yl]-phenol;

3-metoxy-2-(6-(metyl(2,2,6-trimetylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(5-metyloxazol-2-yl)phenol;

2-(6-((6S)-6-((S)-1-hydroxyetyl)-2,2-dimetylpiperidin-4-yloxy)pyridazin-3-yl)-5-(1H-pyrazol-1-yl)phenol;

2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)benzene-1,3-diol;

3-metoxy-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)phenol;

2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-(triflometoxy)phenol;

2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)-3-(triflometoxy)phenol;

4-(3-hydroxy-4-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(triflometoxy)phenyl)-1-metylpyridin-2(1H)-on;

3-metoxy-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)phenol;

3-metoxy-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)phenol;

3-metoxy-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(pyridin-3-yl)phenol;

5-(1-xyclopentyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-metoxy-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol;

3',5-dimetoxy-4-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-ol;

3-(benzyloxy)-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(5-metyloxazol-2-yl)phenol;

3-etoxy-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(5-metyloxazol-2-yl)phenol;

3-(cyclopropylmetoxy)-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)-pyridazin-3-yl)-5-(5-metyloxazol-2-yl)phenol;

2-metyl-5-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-6-ol;

5-clo-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol;

2-(6-((2,2-dimetylpiperidin-4-yl)oxy)pyridazin-3-yl)-5-(1H-pyrazol-1-yl)phenol;

2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-4-(1H-pyrazol-4-yl)phenol;

2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-4-(4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)phenol;

2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-4-(4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl)phenol;

4-(1H-indol-2-yl)-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol;

4-(xyclopent-1-en-1-yl)-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol;

2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-4-(1H-pyrazol-3-yl)phenol;

4-(4-hydroxy-3-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenyl)pyridin-2-ol;

4-(4-hydroxy-3-(6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)oxy)pyridazin-3-yl)phenyl)-1-metylpyridin-2(1H)-on;

4-(4-hydroxy-3-(6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)oxy)pyridazin-3-yl)phenyl)pyridin-2-ol;

5-(1H-indazol-7-yl)-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol;

4-clo-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)phenol;

4-flo-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)phenol;

5-flo-4-(1H-imidazol-4-yl)-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol;

5-flo-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-4-(1H-pyrazol-4-yl)phenol;

5-flo-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-4-(1H-pyrazol-5-yl)phenol;

muối 9-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5,6-dihydroimidazo[5,1-a]isoquinolin-8-ol hydroclorua;

4-hydroxy-3-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-N-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl)benzamit;

4-(4-(hydroxymetyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol;

muối 3-flo-5-(2-metoxypyridin-4-yl)-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol hydroclorua;

muối 4-(3-flo-5-hydroxy-4-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenyl)pyridin-2(1H)-on hydroclorua;

muối 4-(3-flo-5-hydroxy-4-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenyl)-1-metylpyridin-2(1H)-on hydroclorua;

muối 5-(3-flo-5-hydroxy-4-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenyl)-1-metylpyridin-2(1H)-on hydroclorua;

muối 3-flo-5-(1H-pyrazol-4-yl)-2-(6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)oxy)pyridazin-3-yl)phenol hydroclorua;

muối 5-clo-3-flo-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol hydroclorua;

muối 3-flo-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)phenol hydroclorua;

muối 3-flo-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)phenol hydroclorua;

5-(5-metoxypyridin-3-yl)-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol;

5-(3-hydroxy-4-(6-metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenyl)pyridin-2-ol;

4-(3-hydroxy-4-(6-metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenyl)pyridin-2-ol;

5-(6-metoxypyridin-3-yl)-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol;

5-(3-hydroxy-4-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenyl)-3-(triflometyl)pyridin-2-ol;

5-(3-hydroxy-4-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenyl)-1-metylpyridin-2(1H)-on;

4-(3-hydroxy-4-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenyl)-1-metylpyridin-2(1H)-on;

5-(2-metoxypyridin-4-yl)-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol;

4-(3-hydroxy-4-(6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)oxy)pyridazin-3-yl)phenyl)pyridin-2-ol;

5-(6-(dimetylamino)pyridin-3-yl)-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol;

4-(3-hydroxy-4-(6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)oxy)pyridazin-3-yl)phenyl)-1-metylpyridin-2(1H)-on;

2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(pyrimidin-5-yl)phenol;

5-(3-hydroxy-4-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenyl)pyridin-3-ol;

1-xyclopropyl-4-(3-hydroxy-4-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenyl)pyridin-2(1H)-on;

2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)phenol;

5-(xyclopent-1-en-1-yl)-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol;

5-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol;

5-(imidazo[1,5-a]pyridin-7-yl)-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol;

5-(imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol;

2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(2-metylpyridin-4-yl)phenol;

5-(1H-imidazol-2-yl)-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol;

5-(1H-imidazol-4-yl)-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol;

5-(imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol;

2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)phenol;

2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(4-metyl-1H-imidazol-2-yl)phenol;

2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)phenol;

2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)phenol;

2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(4-nitro-1H-imidazol-2-yl)phenol;

2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(2-metyl-1H-imidazol-4-yl)phenol;

5-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-4-yl)-2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol;

1-(3-hydroxy-4-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

2-(6-((3aR,6aS)-5-metylhexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)pyridazin-3-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)phenol;

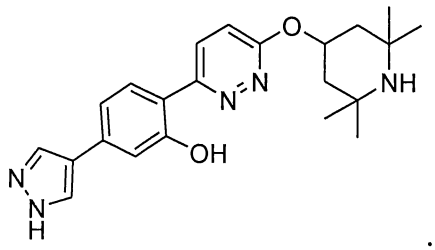
4-(3-hydroxy-4-(6-(5-metylhexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)pyridazin-3-yl)phenyl)-1-metylpyridin-2(1H)-on.

8. Dược phẩm chứa lượng có hiệu quả điều trị bệnh của hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 7, hoặc muối dược dụng của chúng và một hoặc nhiều chất mang dược dụng.

9. Dược phẩm để điều trị, ngăn ngừa hoặc cải thiện tình trạng liên quan đến sự thiếu hụt SMN, chứa lượng có hiệu quả của hợp chất hoặc muối của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 7.

10. Dược phẩm để điều trị, ngăn ngừa hoặc cải thiện tình trạng liên quan đến sự thiếu hụt SMN, chứa lượng có hiệu quả của hợp chất hoặc muối của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 7, trong đó tình trạng liên quan đến sự thiếu hụt SMN đã nêu là bệnh teo cơ tủy.

11. Hợp chất, hoặc muối của nó, 5-(1H-pyrazol-4-yl)-2-(6-((2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)oxy)pyridazin-3-yl)phenol, trong đó hợp chất này có công thức:

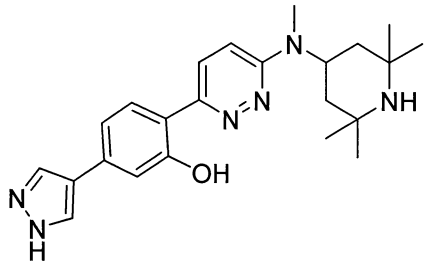


12. Dược phẩm chứa lượng có hiệu quả điều trị bệnh của hợp chất theo điểm 11, hoặc muối dược dụng của chúng và một hoặc nhiều chất mang dược dụng.

13. Dược phẩm để điều trị, ngăn ngừa hoặc cải thiện tình trạng liên quan đến sự thiếu hụt SMN, chứa lượng có hiệu quả của hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 11.

14. Dược phẩm để điều trị, ngăn ngừa hoặc cải thiện tình trạng liên quan đến sự thiếu hụt SMN, chứa lượng có hiệu quả của hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 11, trong đó tình trạng liên quan đến sự thiếu hụt SMN đã nêu là bệnh teo cơ tủy.

15. Hợp chất, hoặc muối của nó, 2-(6-(metyl(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)phenol, trong đó hợp chất này có công thức:



16. Dược phẩm chứa lượng có hiệu quả điều trị bệnh của hợp chất theo điểm 15, hoặc muối dược dụng của chúng và một hoặc nhiều chất mang dược dụng.

17. Dược phẩm để điều trị, ngăn ngừa hoặc cải thiện tình trạng liên quan đến sự thiếu hụt SMN, chứa lượng có hiệu quả của hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 15.

18. Dược phẩm để điều trị, ngăn ngừa hoặc cải thiện tình trạng liên quan đến sự thiếu hụt SMN, chứa lượng có hiệu quả của hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 15, trong đó tình trạng liên quan đến sự thiếu hụt SMN đã nêu là bệnh teo cơ tủy.