MD/EP 3788040 T2 2023.10.31

REPUBLICA MOLDOVA

(19) Agenţia de Stat pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **MD/EP 3788040** (13) **T2**

(51) Int. Cl:***C07D 403/12*** (2006.01.01)
C07D 401/14 (2006.01.01)
C07D 405/14 (2006.01.01)
C07D 413/14 (2006.01.01)
C07D 401/12 (2006.01.01)
C07D 403/04 (2006.01.01)
C07D 417/12 (2006.01.01)
C07D 417/14 (2006.01.01)
C07D 451/02 (2006.01.01)
C07D 471/04 (2006.01.01)
C07D 471/08 (2006.01.01)
C07D 471/10 (2006.01.01)
C07D 487/04 (2006.01.01)
C07D 487/08 (2006.01.01)
C07D 487/10 (2006.01.01)
A61P 35/00 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENŢIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2021 0210

(22) Data de depozit: 2019.04.29

(96) Numărul cererii şi data de depozit a cererii de brevet european: 19723272.1, 2019.04.29

(97) Numărul de publicare şi data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 3788040, 2021.03.10

(31) Numărul cererii prioritare: 201862664544 P

(32) Data de depozit a cererii prioritare: 2018.04.30

(33) Ţara cererii prioritare: US

(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 10/2023, 2023.10.31

(80) Data publicării menţiunii acordării de către OEB: EPB nr. 15/2023, 2023.04.12

(82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 03/2021, 2021.03.31

(71) Solicitant: RIBON THERAPEUTICS INC., US

(72) Inventatori: VASBINDER Melissa Marie, US; SCHENKEL Laurie B., US; SWINGER Kerren Kalai, US; KUNTZ Kevin Wayne, US

(73) Titular: RIBON THERAPEUTICS INC., US

(74) Mandatar autorizat: PARASCA Dumitru

(54) Piridazinone în calitate ca inhibitori de PARP7

(57) Rezumat:

1

Prezenta invenţie se referă la piridazinone şi compuşi înrudiţi cu Formula I care sunt inhibitori ai PARP7 şi sunt utili în tratamentul cancerului.

2

Revendicări: 39
Figuri: 10

MD/EP 3788040 T2 2023.10.31

(54) Pyridazinones as PARP7 inhibitors

(57) Abstract:

1

The present invention relates to pyridazinones and related compounds of Formula I which are inhibitors of PARP7 and

2

are useful in the treatment of cancer.

Claims: 39

Fig.: 10

Descriere:
(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)

DOMENIUL INVENŢIEI

Prezenta invenţie se referă la piridazinone şi compuşi înrudiţi care sunt inhibitori ai PARP7 şi sunt utili în tratamentul cancerului.

BAZELE INVENŢIEI

Poli(ADP-riboză) polimerazele (PARP-uri) sunt membri ai unei familii de şaptesprezece enzime care reglează procesele celulare fundamentale incluzând expresia genei, degradarea proteinei, şi multiple răspunsuri la stresul celular (M. S. Cohen, P. Chang, Insights into biogenesis, function, and regulation of ADP-ribosylation. Nat Chem Biol 14, 236-243 (2018)). Abilitatea celulelor canceroase de a supravieţui sub stres este un mecanism fundamental al cancerului şi o abordare în curs de dezvoltare pentru noi terapii. S-a arătat deja că un membru al familiei PARP, PARP1, este oţintă eficientă a cancerului în legătură cu stresul celular indus de deteriorarea ADN, fie indusă de mutaţia genetică sau fie de chimioterapia citotoxică, cu trei medicamente aprobate în clinică şi câteva altele în stadiu avansat de dezvoltare (A. Ohmoto, S. Yachida, Current status of poli(ADP-ribose) polymerase inhibitors and future directions. Onco Targets Ther 10, 5195-5208 (2017)).

Cei şaptesprezece membri ai familiei PARP au fost identificaţi în genomul uman pe baza omologiei în domeniile lor catalitice (S. Vyas, M. Chesarone-Cataldo, T. Todorova, Y. H. Huang, P. Chang, A systematic analysis of the PARP protein family identifies new functions critical for cell physiology. Nat Commun 4, 2240 (2013)). Totuşi, activităţile lor catalitice se încadrează în 3 categorii diferite (S. Vyas şi colab., Family-wide analysis of poli(ADP-ribose) polymerase activity. Nat Commun 5, 4426 (2014)). Majoritatea membrilor familiei PARP catalizează transferul de unităţi mono- ADP-riboză pe substraturile lor (monoPARP-uri), în timp ce alţii (PARP1, PARP2, TNKS, TNKS2) catalizează transferul de unităţi poli-ADP-riboză pe substraturi (poliPARP-uri). În final, PARP13 este până acum singura PARP pentru care activitatea catalitică ar putea să nu fie demonstrată nivi in vitro sau nici in vivo.

Receptorul hidrocarbură aril (AHR) este un factor de transcripţie activat de ligand implicat în reglarea a multiple funcţii celulare incluzând răspunsuri proinflamatorii şi metabolismul xenobiotic (S. Feng, Z. Cao, X. Wang, Role of aryl hydrocarbon receptor in cancer. Biochim Biophys Acta 1836, 197-210 (2013); şi B. Stockinger, P. Di Meglio, M. Gialitakis, J. H. Duarte, The aryl hydrocarbon receptor: multitasking in the immune system. Annu Rev Immunol 32, 403-432 (2014)). AHR poate fi activat de către un număr mare de liganzi incluzând metaboliţii triptofan endogeni cum ar fi kinurenina (C. A. Opitz şi colab.,An endogenous tumour-promoting ligand of the human aryl hydrocarbon receptor. Nature 478, 197-203 (2011)) şi anumite hidrocarburi aromatice policiclice cum ar fi 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina (TCDD) (K. W. Bock, Toward elucidation of dioxin-mediated chloracne and Ah receptor functions. Biochem Pharmacol 112, 1-5 (2016)). Activarea AHR induce expresia genei ţintă incluzând genele implicate în metabolism cum ar fi citocrom P4501A1 şi P4501B1. Activarea AHR conduce de asemenea la o creştere a genei ţintă AHR, poli(ADP-riboză)polimeraza inductibilă TCDD (TIPARP, la care se face referire de asemenea ca PARP7), care funcţionează ca un regulator negativ al anumitor ţinte transcripţionale AHR (L. MacPherson şi colab., Aryl hydrocarbon receptor repressor and TIPARP (ARTD14) use similar, but also distinct mechanisms to repress aryl hydrocarbon receptor signaling. Int J Mol Sci 15, 7939-7957 (2014); şi L. MacPherson şi colab., 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin poly(ADP-ribose)polymerase (TIPARP, ARTD14) is a mono-ADP-ribosyltransferase and repressor of aryl hydrocarbon receptor transactivation. Nucleic Acids Res 41, 1604-1621 (2013)).

PARP7 poate fi de asemenea reglată de alţi factori de transcripţie şi căi de semnalizare incluzând receptorul androgen (E. C. Bolton şi colab., Cell- and gene-specific regulation of primary target genes by the androgen receptor. Genes Dev 21, 2005-2017 (2007)), factorul de creştere derivat din trombocite (J. Schmahl, C. S. Raymond, P. Soriano, PDGF signaling specificity is mediated through multiple immediate early genes. Nat Genet 39, 52-60 (2007)) şi factorul 1 inductibil de hipoxie (N. Hao şi colab., Xenobiotics and loss of cell adhesion drive distinct transcriptional outcomes by aryl hydrocarbon receptor signaling. Mol Pharmacol 82, 1082-1093 (2012)). Gena PARP7 este situată pe cromozomul 3 (3q25) într-o regiune care este frecvent amplificată în cancerele de histologie scuamoasă (http://www.cbioportal.org/indice.do?session_id=5aelbcde498eb8b3d565d8b2). Un studiu asociat pe larg cu genomul a identificat 3q25 ca loci susceptibili pentru cancerul ovarian sugerând un rol pentru PARP7 în acest tip de cancer (E. L. Goode şi colab., A genome-wide association study identifies susceptibility loci for ovarian cancer at 2q31 and 8q24. Nat Genet 42, 874-879 (2010)). PARP7 are multiple funcţii celulare. În contextul semnalizării AHR, PARP7 acţionează ca mecanism de feedback negativ pentru reglarea expresiei lui P4501A1 şi P4501B1 (L. MacPherson şi colab., Aryl hydrocarbon receptor

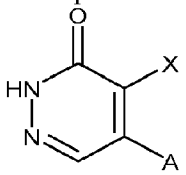
repressor and TIPARP (ARTD14) use similar, but also distinct mechanisms to repress aryl hydrocarbon receptor signaling. Int J Mol Sci 15, 7939-7957 (2014), şi L. MacPherson şi colab., 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin poly(ADP-ribose) polymerase (TIPARP, ARTD14) is a mono-ADP-ribosyltransferase and repressor of aryl hydrocarbon receptor transactivation. Nucleic Acids Res 41, 1604-1621 (2013)). PARP7 a fost de asemenea descris pentru ADP-ribosilaza receptorilor x hepatici care conduce la modularea activităţii lor transcripţionale (C. Bindesboll şi colab., TCDD-inducible poly-ADP-ribose polymerase (TIPARP/PARP7) mono-ADP-ribosylates and co-activates liver X receptors. Biochem J473, 899-910 (2016)). În timpul infecţiei virale PARP7 se poate lega la virusul Sindbis (SINV) pentru a promova degradarea ARN virală (T. Kozaki şi colab., Mitochondrial damage elicits a TCDD-inducible poly(ADP-ribose) polymerase-mediated antiviral response. Proc Natl Acad Sci USA 114, 2681-2686 (2017)). De asemenea în contextul infecţiei virale, PARP7 indusă de AHR poate interacţiona cu TBK1, o kinază majoră care este activată în timpul debutului căilor tiparuluimolecular asociat cu patogenul, conducând la o activare a răspunsului interferonului de tip I şi a imunităţii antivirale (T. Yamada şi colab., Constitutive aryl hydrocarbon receptor signaling constrains Type I interferon-mediated antiviral innate defense. Nat Immunol 17, 687-694 (2016)). S-a arătat că PARP7 ADP-ribosilează TBK1 care previne activarea acestuia, reprimând prin urmare răspunsul interferonului de tip I.

Pe baza acestor rezultate de la infecţia virală cineva ar putea lansa ipoteza că celulele canceroase pot utiliza PARP7 exprimate aberant şi/sau activate ca mecanism pentru a evita sistemul imunitar al gazdei prin supresia interferonilor de tip I şi prin urmare, imunitatea antitumorală mediată de celule T. Într-adevăr, într-o recentă selecţie genetică pentru identificarea factorilor tumorali care suprimă activarea celulelor T, PARP7 a fost identificat ca un succes (D. Pan şi colab., A major chromatin regulator determines resistance of tumor cells to T cell-mediated killing. Science 359, 770-775 (2018)). S-a arătat că doborârea PARP7 la o linie celulară de melanom de şoarece creşte proliferarea şi activarea celulelor T co-cultivate, sugerând că inhibarea PARP7 poate fi o strategie viabilă penttru a activa uciderea tumorală mediată de celulele T.

WO 2016/116602 A1 descrie metode pentru tratarea cancerului prin administrarea unui inhibitor TIPARP la un pacient care are nevoie de acesta. WO 2019/055966 A2 descrie piridazinone, şi tautomeri înrudiţi şi compoziţii farmaceutice.

REZUMATUL INVENŢIEI

Prezenta invenţie este direcţionată spre un compus cu Formula I:



I

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care membrii constituenţi sunt definiţi mai jos.

Prezenta invenţie este direcţionată în plus spre o compoziţie farmaceutică cuprinzând un compus cu Formula I, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, şi cel puţin un purtător acceptabil farmaceutic.

Compuşii cu Formula I, şi sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora, sunt utile într-o metodă de tratare a unei boli sau tulburări la un pacient care are nevoie de tratament, unde boala sau tulburarea este caracterizată prin supraexprimarea sau activitatea crescută a PARP7, metoda cuprinzând administrarea la pacient a unei cantităţi eficiente terapeutic dintr-un compus cu Formula I, sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

Prezenta invenţie este direcţionată în plus, spre un compus cu Formula I, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare a cancerului la un subiect care are nevoie de aceasta, metoda cuprinzând administrarea către subiect a unei cantităţi eficiente terapeutic dintr-un agent care inhibă activitatea PARP7, cum ar fi un compus cu Formula I, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia. Prezenta divulgare furnizează de asemenea compuşii descrişi aici pentru utilizare în terapie.

Orice referiri în descriere la metode de tratament se referă la compuşii, compoziţiile farmaceutice, şi medicamentele invenţiei pentru utilizare într-o metodă de tratament.

SCURTĂ DESCRIERE A DESENELEOR

Figura 1 ilustrează (A) amplificarea PARP7 de-a lungul mostrelor tumorale primare TCGA; şi (B) amplificările numărului de copii ale PARP7 corespunzătoare nivelurilor crescute de niveluri de

expresie ARNm PARP7 în mostrele tumorale scuamoase pulmonare TCGA (Atlasul Genomului de Cancer).

Figura 2 ilustrează inhibarea creşterii celulei canceroase de către inhibitorii PARP7 (compuşii din Exemplele 18B, 39, 98, şi 93A), prezentând o scădere dependentă de doză în creşterea celulelor canceroase pulmonare NCI-H1373.

Figura 3 ilustrează inducerea nivelurilor de interferon-beta (IFN-β) de către inhibitorii PARP7 (compuşii din Exemple 18B şi 98) în celulele canceroase de colon de şoarece CT26 şi macrofagele de şoarece RAW264.7 în prezenţa unui agonist STING, DMXAA (cunoscut de asemenea ca Vadimezan sau ASA404).

Figura 4 ilustrează inducerea fosforilării STAT1 de către un inhibitor PARP7 în celulele canceroase de colon de şoarece CT26 şi macrofagele de şoarece RAW264.7.

Figura 5 ilustrează proliferarea în celulele CT26 in vitro în prezenţa inhibitorului PARP7 (compus din Exemplul 18B).

Figura 6A ilustrează creşterea tumorii în modelul singeneic murin CT26 şi în prezenţa inhibitorilor PARP7 (compuşii din Exemplele 98 şi 93A).

Figura 6B ilustrează creşterea tumorii în modelul singeneic murin 4T1 şi în prezenţa inhibitorilor PARP7 (compuşii din Exemple 98 şi 93A).

Figura 7A ilustrează că administrarea o dată zilnic a inhibitorului PARP7 din Exemplul 561 reduce semnificativ creşterea tumorii la o xenografă de cancer pulmonar NCI-H1373 umană.

Figura 7B ilustrează că administrarea o dată sau de două ori zilnic a inhibitorului PARP7 din Exemplul 561 reduce semnificativ creşterea tumorii într-un model singeneic de cancer la colon CT26 murin.

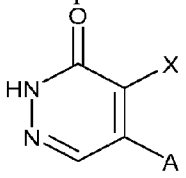
Figura 8 prezintă un tipar de difracţie cu raze X pe pulbere (XRPD) al compusului din Exemplul 561 Forma A.

Figura 9 prezintă o calorimetrie cu scanare diferenţială (DSC) şi termograma analizei termogravimetrice (TGA) a compusului din Exemplul 561 Form A.

Figura 10 prezintă o izotermă de sorbţie dinamică a vaporilor (DVS) compusului din Exemplul 561 Form A.

DESCRIERE DETALIATĂ

Prezenta invenţie este direcţionată spre un compus cu Formula I:

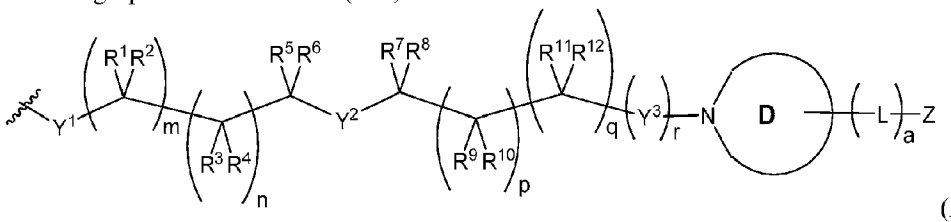


I

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care:

X este Cl, Br, CH_3, CF_3, CN, OCH_3, etil, ciclopropil, SCH_3, sau izopropil;

A este o grupare având formula (A-1):



(A-1)

Y^1, Y^2, şi Y^3 sunt fiecare selectaţi în mod independent dintre O, S, NR^Y, C(=O), C(=O)O, $C(=O)NR^Y$, S(=O), $S(=O)_2$, $S(=O)NR^Y$, $S(=O)_2NR^Y$ sau $NR^YC(=O)NR^Y$, în care fiecare R^Y este în mod independent H sau alchil C_{1-4};

L este alchilen C_{1-3}, O, S, NR^Y, C(=O), C(=O)O, $C(=O)NR^Y$, S(=O), $S(=O)NR^Y$, sau $NR^YC(=O)NR^Y$;

Z este H, Cy^Z, halo, alchil C_{1-6}, alchenil C_{2-6}, alchinil C_{2-6}, haloalchil C_{1-6}, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)R^b$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, şi $S(O)_2NR^cR^d$; în care respectivii alchil C_{1-6}, alchenil C_{2-6}, alchinil C_{2-6}, şi haloalchil C_{1-6} ai lui Z sunt fiecare substituiţi opţional cu 1, 2, 3, 4, sau 5 substituenţi

selectaţi în mod independent dintre Cy^Z, halo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, şi $S(O)_2NR^cR^d$;

Cy^Z este selectat dintre aril C_{6-10}, cicloalchil C_{3-7}, heteroaril cu 5-10 membri, şi heterocicloalchil cu 4-10 membri, fiecare substituit opţional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenţi selectaţi în mod independent dintre halo, alchil C_{1-6}, alchenil C_{2-6}, alchinil C_{2-6}, haloalchil C_{1-6}, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, şi $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, în care alchil, alchenil C_{2-6}, şi alchinil C_{2-6} sunt substituiţi opţional cu 1, 2, sau 3 substituenţi selectaţi în mod independent dintre halo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, şi $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

Inelul D este o grupare heterocicloalchil monociclică sau policiclică cu 4-10 membri substituită opţional cu 1, 2, sau 3 grupări selectate în mod independent dintre halo, alchil C_{1-6}, alchenil C_{2-6}, alchinil C_{2-6}, haloalchil C_{1-6}, CN, NO_2, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d}{}_2$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, şi $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, în care alchil C_{1-6}, alchenil C_{2-6}, şi alchinil C_{2-6} sunt fiecare substituiţi opţional cu 1, 2, sau 3 grupări selectate în mod independent dintre halo, CN, NO_2, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{C2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)2R^{b2}$, şi $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$;

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, şi R^{12} sunt fiecare selectaţi în mod independent dintre H, halo, alchil C_{1-6}, alchenil C_{2-6}, alchinil C_{2-6}, haloalchil C_{1-6}, aril C_{6-10}, cicloalchil C_{3-7}, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10}-alchil C_{1-4}, cicloalchil C_{3-7}-alchil C_{1-4}, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C_{1-4}, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C_{1-4}, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, şi $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$; în care respectivii alchil C_{1-6}, alchenil C_{2-6}, alchinil C_{2-6}, haloalchil C_{1-6} aril C_{6-10}, cicloalchil C_{3-7}, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10}-alchil C_{1-4}, cicloalchil C_{3-7}-alchil C_{1-4}, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C_{1-4}, şi heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C_{1-4} ai respectivilor R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, şi R^{12} sunt fiecare substituiţi opţional cu 1, 2, 3, 4, sau 5 substituenţi selectaţi în mod independent dintre halo, alchil C_{1-6}, alchenil C_{2-6}, alchinil C_{2-6}, haloalchil C_{1-6}, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, şi $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

sau R^1 şi R^3 împreună cu atomii de carbon la care ei sunt ataşaţi formează un inel cicloalchil C_{5-10} sau un inel heterocicloalchil cu 5-10 membri, fiecare substituit opţional cu 1, 2, sau 3 substituenţi selectaţi în mod independent dintre halo, alchil C_{1-6}, alchenil C_{2-6}, alchinil C_{2-6}, haloalchil C_{1-6}, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, şi $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

sau R^3 şi R^5 împreună cu atomii de carbon la care ei sunt ataşaţi formează un inel cicloalchil C_{5-10} sau un inel heterocicloalchil cu 5-10 membri, fiecare substituit opţional cu 1, 2, sau 3 substituenţi selectaţi în mod independent dintre halo, alchil C_{1-6}, alchenil C_{2-6}, alchinil C_{2-6}, haloalchil C_{1-6}, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, şi $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

sau R^7 şi R^9 împreună cu atomii de carbon la care ei sunt ataşaţi formează un inel cicloalchil C_{5-10} sau un inel heterocicloalchil cu 5-10 membri, fiecare substituit opţional cu 1, 2, sau 3 substituenţi selectaţi în mod independent dintre halo, alchil C_{1-6}, alchenil C_{2-6}, alchinil C_{2-6}, haloalchil C_{1-6}, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, şi $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

sau R^9 şi R^{11} împreună cu atomii de carbon la care ei sunt ataşaţi formează un inel cicloalchil C_{5-10} sau un inel heterocicloalchil cu 5-10 membri, fiecare substituit opţional cu 1, 2, sau 3 substituenţi

selectaţi în mod independent dintre halo, alchil C_{1-6}, alchenil C_{2-6}, alchinil C_{2-6}, haloalchil C_{1-6}, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, şi $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

sau R^5 şi R^7 împreună cu atomii de carbon la care ei sunt ataşaţi şi împreună cu Y^2 formează un inel heterocicloalchil cu 5-10 membri substituit opţional cu 1, 2, sau 3 substituenţi selectaţi în mod independent dintre halo, alchil C_{1-6}, alchenil C_{2-6}, alchinil C_{2-6}, haloalchil C_{1-6}, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, şi $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

sau R^1 şi R^3 împreună formează o legătură dublă între atomii de carbon la care ei sunt ataşaţi;

sau R^3 şi R^5 împreună formează o legătură dublă între atomii de carbon la care ei sunt ataşaţi;

sau R^7 şi R^9 împreună formează o legătură dublă între atomii de carbon la care ei sunt ataşaţi;

sau R^9 şi R^{11} împreună formează o legătură dublă între atomii de carbon la care ei sunt ataşaţi;

sau R^9, R^{10}, R^{11}, şi R^{12} împreună formează o legătură triplă între atomii de carbon la care ei sunt ataşaţi;

fiecare R^a, R^b, R^c, R^d, R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, R^{d1}, R^{a2}, R^{b2}, R^{c2}, R^{d2}, R^{a3}, R^{b3}, R^{c3}, şi R^{d3} este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6}, haloalchil C_{1-6}, alchenil C_{2-6}, alchinil C_{2-6}, aril C_{6-10}, cicloalchil C_{3-7}, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10}-alchil C_{1-4}, cicloalchil C_{3-7}-alchil C_{1-4}, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C_{1-4}, şi heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C_{1-4}, în care respectivii alchil C_{1-6}, alchenil C_{2-6}, alchinil C_{2-6}, aril C_{6-10}, cicloalchil C_{3-7}, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10}-alchil C_{1-4}, cicloalchil C_{3-7}-alchil C_{1-4}, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C_{1-4}, şi heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C_{1-4} ai respectivilor R^a, R^b, R^c, R^d, R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, R^{d1}, R^{a2}, R^{b2}, R^{c2}, R^{d2}, R^{a3}, R^{b3}, R^{c3}, şi R^{d3} sunt substituiţi opţional cu 1, 2, sau 3 substituenţi selectaţi în mod independent dintre halo, alchil C_{1-4}, haloalchil C_{1-4}, alchenil C_{2-6}, alchinil C_{2-6}, CN, OR^{a7}, SR^{a7}, $C(O)R^{b7}$, $C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $C(O)OR^{a7}$, $OC(O)R^{b7}$, $OC(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(O)R^{b7}$, $NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(O)OR^{a7}$, $C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c3}R^{d7}$, $S(O)R^{b7}$, $S(O)NR^{c7}R^{d7}$, $S(O)_2R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$, şi $S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$;

sau R^c şi R^d împreună cu atomul de azot la care ei sunt ataşaţi formează o grupare heterocicloalchil cu 4-7 membri substituită opţional cu 1, 2, sau 3 substituenţi selectaţi în mod independent dintre CN, halo, alchil C_{1-4}, haloalchil C_{1-4}, haloalchil C_{1-6}, alchenil C_{2-6}, alchinil C_{2-6}, CN, OR^{a7}, SR^{a7}, $C(O)R^{b7}$, $C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $C(O)OR^{a7}$, $OC(O)R^{b7}$, $OC(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(O)R^{b7}$, $NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(O)OR^{a7}$, $C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c3}R^{d7}$, $S(O)R^{b7}$, $S(O)NR^{c7}R^{d7}$, $S(O)_2R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$, şi $S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$;

sau R^{c1} şi R^{d2} împreună cu atomul de azot la care ei sunt ataşaţi formează o grupare heterocicloalchil cu 4-7 membri substituită opţional cu 1, 2, sau 3 substituenţi selectaţi în mod independent dintre CN, halo, alchil C_{1-4}, haloalchil C_{1-4}, haloalchil C_{1-6}, alchenil C_{2-6}, alchinil C_{2-6}, CN, OR^{a7}, SR^{a7}, $C(O)R^{b7}$, $C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $C(O)OR^{a7}$, $OC(O)R^{b7}$, $OC(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(O)R^{b7}$, $NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(O)OR^{a7}$, $C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c3}R^{d7}$, $S(O)R^{b7}$, $S(O)NR^{c7}R^{d7}$, $S(O)_2R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$, şi $S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$;

sau R^{c2} şi R^{d2} împreună cu atomul de azot la care ei sunt ataşaţi formează o grupare heterocicloalchil cu 4-7 membri substituită opţional cu 1, 2, sau 3 substituenţi selectaţi în mod independent dintre CN, halo, alchil C_{1-4}, haloalchil C_{1-4}, haloalchil C_{1-6}, alchenil C_{2-6}, alchinil C_{2-6}, CN, OR^{a7}, SR^{a7}, $C(O)R^{b7}$, $C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $C(O)OR^{a7}$, $OC(O)R^{b7}$, $OC(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(O)R^{b7}$, $NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(O)OR^{a7}$, $C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c3}R^{d7}$, $S(O)R^{b7}$, $S(O)NR^{c7}R^{d7}$, $S(O)_2R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$, şi $S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$;

sau R^{c3} şi R^{d3} împreună cu atomul de azot la care ei sunt ataşaţi formează o grupare heterocicloalchil cu 4-7 membri substituită opţional cu 1, 2, sau 3 substituenţi selectaţi în mod independent dintre CN, halo, alchil C_{1-4}, haloalchil C_{1-4}, haloalchil C_{1-6}, alchenil C_{2-6}, alchinil C_{2-6}, CN, OR^{a7}, SR^{a7}, $C(O)R^{b7}$, $C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $C(O)OR^{a7}$, $OC(O)R^{b7}$, $OC(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(O)R^{b7}$, $NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(O)OR^{a7}$, $C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c3}R^{d7}$, $S(O)R^{b7}$, $S(O)NR^{c7}R^{d7}$, $S(O)_2R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$, şi $S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$;

R^{a7}, R^{b7}, R^{c7}, şi R^{d7} sunt selectaţi în mod independent dintre H, alchil C_{1-6}, haloalchil C_{1-6}, alchenil C_{2-6}, alchinil C_{2-6}, aril C_{6-10}, cicloalchil C_{3-7}, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10}-alchil C_{1-4}, cicloalchil C_{3-7}-alchil C_{1-4}, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C_{1-4}, şi heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C_{1-4}, în care respectivii alchil C_{1-6}, haloalchil C_{1-6}, alchenil C_{2-6}, alchinil C_{2-6}, aril C_{6-10}, cicloalchil C_{3-7}, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10}-alchil C_{1-4}, cicloalchil C_{3-7}-alchil C_{1-4}, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C_{1-4}, şi heterocicloalchil cu

4-10 membri-alchil C_{1-4} sunt fiecare substituiţi opţional cu 1, 2, sau 3 substituenţi selectaţi în mod independent dintre OH, CN, amino, halo, alchil C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalchil C_{1-6}, şi haloalcoxi C_{1-6};

fiecare R^e, R^{e1}, R^{e2}, R^{e3}, şi R^{e7} este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-4}, şi CN;

a este 0 sau 1;

m este 0 sau 1;

n este 0 sau 1;

p este 0 sau 1;

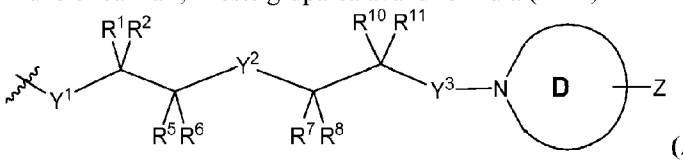
q este 0 sau 1;

r este 0 sau 1;

în care orice grupare heteroaril sau heterocicloalchil anterior menţionată cuprinde 1, 2, 3, sau 4 heteroatomi care formează inelul selectaţi în mod independent dintre O, N, şi S; şi

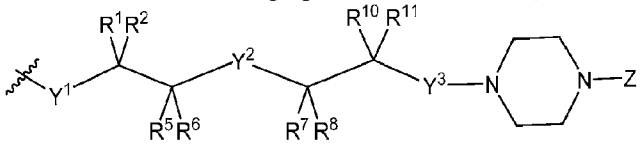
în care unul sau mai mulţi atomi C sau N care formează inelul ai oricărei grupări heterocicloalchil anterior menţionată sunt substituiţi opţional cu o grupare oxo (=O).

În unele realizări, A este gruparea având formula (A-1a):



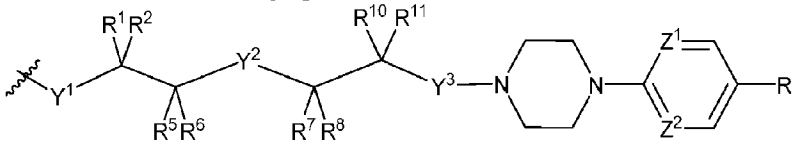
(A-1a).

În unele realizări, A este gruparea având formula (A-1b):



(A-1b).

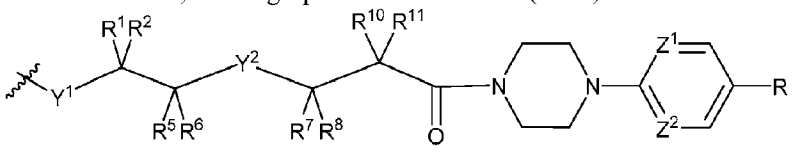
În unele realizări, A este gruparea având formula (A-1c):



(A-1c);

în care Z^1 şi Z^2 sunt fiecare selectaţi în mod independent dintre N şi CH, şi în care R este CN, Cl, sau CF_3.

În unele realizări, A este gruparea având formula (A-1d):



(A-1d);

în care Z^1 şi Z^2 sunt fiecare selectaţi în mod independent dintre N şi CH, şi în care R este CN, Cl, sau CF_3.

În unele realizări, L este NR^Y sau O. În unele realizări, L este NH_2 sau O. În unele realizări, L este NR^Y. În unele realizări, L este O. În unele realizări, L este NH_2.

În unele realizări, X este CF_3, CH_3, CN, Cl sau Br.

În unele realizări, Y^1 este NR^Y sau O. În unele realizări, Y^1 este NR^Y. În unele realizări, Y^1 este O. În unele realizări, Y^1 este NR^Y, O, sau S. În unele realizări, Y^1 este S.

În unele realizări, Y^2 este NR^Y sau O. În unele realizări, Y^2 este O. În unele realizări, Y^2 este NR^Y, O, sau S. În unele realizări, Y^2 este NR^Y. În unele realizări, Y^2 este S.

În unele realizări, Y^3 este C(=O). În unele realizări, Y^3 este C(=O) sau $S(=O)_2$. În unele realizări, Y^3 este $S(=O)_2$.

În unele realizări, R^Y este H sau alchil C_{1-4}. În unele realizări, R^Y este metil. În unele realizări, R^Y este H.

În unele realizări, Z este H, Cy^Z, halo, alchil C_{1-6}, haloalchil C_{1-6}, CN, NO_2, OR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, NR^cR^d, şi $NR^cC(O)R^b$; în care respectivii alchil C_{1-6} şi haloalchil C_{1-6} ai lui Z sunt fiecare substituiţi opţional cu 1, 2, 3, 4, sau 5 substituenţi selectaţi în mod independent dintre Cy^Z, halo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, şi $NR^cC(O)R^b$. În unele realizări, Z este Cy^Z.

În unele realizări, Cy^Z este selectat dintre heteroaril cu 5-10 membri şi heterocicloalchil cu 4-10 membri, fiecare substituit opţional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenţi selectaţi în mod independent dintre halo,

alchil C_{1-6}, alchenil C_{2-6}, alchinil C_{2-6}, haloalchil C_{1-6}, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, şi $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, în care alchil, alchenil C_{2-6}, şi alchinil C_{2-6} sunt substituiţi opţional cu 1, 2, sau 3 substituenţi selectaţi în mod independent dintre halo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, şi $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$.

În unele realizări, Cy^Z este heteroaril cu 5-10 membri, substituit opţional cu CN, CF_3, sau Cl. În unele realizări, Cy^Z este piridinil sau pirimidinil, fiecare substituit opţional cu CN, CF_3, sau Cl. În unele realizări, Cy^Z este heteroaril cu 5-10 membri, substituit opţional cu CN, alchil C_{1-6}, haloalchil C_{1-6}, halo, sau $NR^{c1}R^{d1}$, în care alchil C_{1-6} este substituit opţional cu CN sau $NR^{c1}R^{d1}$. În unele realizări, Cy^Z este piridinil, pirimidinil, sau pirazinil, fiecare substituit opţional cu CN, alchil C_{1-6}, haloalchil C_{1-6}, halo, sau $NR^{c1}R^{d1}$, în care alchil C_{1-6} este substituit opţional cu CN sau $NR^{c1}R^{d1}$. În unele realizări, Cy^Z este piridinil, pirimidinil, pirazinil, sau tiazolil, fiecare substituit opţional cu CN, alchil C_{1-6}, haloalchil C_{1-6}, halo, sau $NR^{c1}R^{d1}$, în care alchil C_{1-6} este substituit opţional cu CN sau $NR^{c1}R^{d1}$.

În unele realizări, inelul D este o grupare heterocicloalchil monociclică sau policiclică cu 4-10 membri substituită opţional cu 1, 2, sau 3 grupări selectate în mod independent dintre halo, alchil C_{1-6}, haloalchil C_{1-6}, CN, NO_2, OR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, în care alchil C_{1-6} este substituit opţional cu 1, 2, sau 3 grupări selectate în mod independent dintre halo, CN, NO_2, OR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, şi $NR^{c2}C(O)R^{b2}$.

În unele realizări, inelul D este o grupare heterocicloalchil monociclică cu 4-10 membri. În unele realizări, inelul D este piperazinil. În unele realizări, inelul D este piperazinil, dihidropiridazinil, diazepanil, pirolidinil, sau hexahidropirolo[3,2-b]pirol-1(2H)-il. În unele realizări, inelul D este piperazinil, dihidropiridazinil, diazepanil, pirolidinil, sau hexahidropirolo[3,2-b]pirol-1(2H)-il, fiecare substituit opţional cu 1, 2, sau 3 grupări selectate în mod independent dintre halo, alchil C_{1-6}, haloalchil C_{1-6}, CN, NO_2, OR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, în care alchil C_{1-6} este substituit opţional cu 1, 2, sau 3 grupări selectate în mod independent dintre halo, CN, NO_2, OR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, şi $NR^{c2}C(O)R^{b2}$. În unele realizări, inelul D este piperazinil substituit opţional cu alchil C_{1-6}. În unele realizări, inelul D este piperazinil substituit opţional cu unul până la opt atomi de deuteriu. În unele realizări, inelul D este piperazin-1-il-2,2,3,3,5,5,6,6-d8.

În unele realizări, R^1 este H, halo, OR^{a3}, alchil C_{1-6}, aril C_{6-10}, heteroaril cu 5-10 membri, aril C_{6-10}-alchil C_{1-4}, în care respectivii alchil C_{1-6}, aril C_{6-10}, heteroaril cu 5-10 membri, sau aril C_{6-10}-alchil C_{1-4} sunt substituiţi opţional cu OR^{a3} sau $NR^{c3}R^{d3}$. În unele realizări, R^1 este H, halo, OR^{a3}, alchil C_{1-6}, aril C_{6-10}, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10}-alchil C_{1-4}, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C_{1-4}, sau heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C_{1-4}, în care respectivii alchil C_{1-6}, aril C_{6-10}, heteroaril cu 5-10 membri, aril C_{6-10}-alchil C_{1-4}, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C_{1-4} sau heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C_{1-4} sunt substituiţi opţional cu OR^{a3} sau $NR^{c3}R^{d3}$.

În unele realizări, R^1 este alchil C_{1-6}. În unele realizări, R^1 este alchil C_{1-6}, substituit opţional cu OR^{a3}. În unele realizări, R^1 este H. În unele realizări, R^1 este metil, etil, sau izopropil. În unele realizări, R^1 este metoximetil sau hidroximetil. În unele realizări, R^1 este fenil, fenilmetil, sau piridinil. În unele realizări, R^1 este heteroaril cu 5-10 membri-alchil C_{1-4} sau heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C_{1-4}. În unele realizări, R^1 este piridinilmetil, piperidinilmetil, sau morfolinilmetil. În unele realizări, R^1 este tetrahidrofuranil sau piperidinil. În unele realizări, R^1 este fenil, piridinil, tetrahidrofuranil sau piperidinil.

În unele realizări, R^2 este H, halo, OR^{a3}, alchil C_{1-6}, aril C_{6-10}, heteroaril cu 5-10 membri, aril C_{6-10}-alchil C_{1-4}, în care respectivii alchil C_{1-6}, aril C_{6-10}, heteroaril cu 5-10 membri, sau aril C_{6-10}-alchil C_{1-4} este substituit opţional cu OR^{a3} sau $NR^{c3}R^{d3}$. În unele realizări, R^2 este H, halo, OR^{a3}, alchil C_{1-6}, aril C_{6-10}, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10}-alchil C_{1-4}, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C_{1-4}, sau heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C_{1-4}, în care respectivii alchil C_{1-6}, aril C_{6-10}, heteroaril cu 5-10 membri, aril C_{6-10}-alchil C_{1-4}, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C_{1-4} sau heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C_{1-4} este substituit opţional cu OR^{a3} sau $NR^{c3}R^{d3}$.

În unele realizări, R^2 este OR^{a3}. În unele realizări, R^2 este H.

În unele realizări, R^3 este H, halo, OR^{a3}, alchil C_{1-6}, aril C_{6-10}, heteroaril cu 5-10 membri, aril C_{6-10}-alchil C_{1-4}, în care respectivii alchil C_{1-6}, aril C_{6-10}, heteroaril cu 5-10 membri, sau aril C_{6-10}-alchil C_{1-4} sunt substituiţi opţional cu OR^{a3} sau $NR^{c3}R^{d3}$.

În unele realizări, R^3 este H. În unele realizări, R^3 este metil, etil, sau izopropil. În unele realizări, R^3 este metoximetil sau hidroximetil. În unele realizări, R^3 este fenil, fenilmetil, sau piridinil.

În unele realizări, R^4 este H, halo, OR^{a3}, alchil C_{1-6}, aril C_{6-10}, heteroaril cu 5-10 membri, aril C_{6-10}-alchil C_{1-4}, în care respectivii alchil C_{1-6}, aril C_{6-10}, heteroaril cu 5-10 membri, sau aril C_{6-10}-alchil C_{1-4} sunt substituiţi opţional cu OR^{a3} sau $NR^{c3}R^{d3}$.

În unele realizări, R^4 este H.

În unele realizări, R^5 este H, halo, OR^{a3}, alchil C_{1-6}, aril C_{6-10}, heteroaril cu 5-10 membri, aril C_{6-10}-alchil C_{1-4}, în care respectivii alchil C_{1-6}, aril C_{6-10}, heteroaril cu 5-10 membri, sau aril C_{6-10}-alchil C_{1-4} sunt substituiţi opţional cu OR^{a3} sau $NR^{c3}R^{d3}$.

În unele realizări, R^5 este H. În unele realizări, R^5 este metil, etil, sau izopropil. În unele realizări, R^5 este metoximetil sau hidroximetil. În unele realizări, R^5 este fenil, fenilmetil, sau piridinil.

În unele realizări, R^6 este H, halo, OR^{a3}, alchil C_{1-6}, aril C_{6-10}, heteroaril cu 5-10 membri, aril C_{6-10}-alchil C_{1-4}, în care respectivii alchil C_{1-6}, aril C_{6-10}, heteroaril cu 5-10 membri, sau aril C_{6-10}-alchil C_{1-4} sunt substituiţi opţional cu OR^{a3} sau $NR^{c3}R^{d3}$.

În unele realizări, R^6 este H.

În unele realizări, R^7 este H, halo, OR^{a3}, alchil C_{1-6}, aril C_{6-10}, heteroaril cu 5-10 membri, aril C_{6-10}-alchil C_{1-4}, în care respectivii alchil C_{1-6}, aril C_{6-10}, heteroaril cu 5-10 membri, sau aril C_{6-10}-alchil C_{1-4} sunt substituiţi opţional cu OR^{a3} sau $NR^{c3}R^{d3}$.

În unele realizări, R^7 este C_{1-6} alchil. În unele realizări, R^7 este metil.

În unele realizări, R^8 este H, halo, OR^{a3}, alchil C_{1-6}, aril C_{6-10}, heteroaril cu 5-10 membri, sau aril C_{6-10}-alchil C_{1-4}, în care respectivii alchil C_{1-6}, aril C_{6-10}, heteroaril cu 5-10 membri, sau aril C_{6-10}-alchil C_{1-4} sunt substituiţi opţional cu OR^{a3} sau $NR^{c3}R^{d3}$.

În unele realizări, R^8 este H.

În unele realizări, R^9 este H, halo, OR^{a3}, alchil C_{1-6}, aril C_{6-10}, heteroaril cu 5-10 membri, sau aril C_{6-10}-alchil C_{1-4}, în care respectivii alchil C_{1-6}, aril C_{6-10}, heteroaril cu 5-10 membri, sau aril C_{6-10}-alchil C_{1-4} sunt substituiţi opţional cu OR^{a3} sau $NR^{c3}R^{d3}$.

În unele realizări, R^9 este H.

În unele realizări, R^{10} este H, halo, OR^{a3}, alchil C_{1-6}, aril C_{6-10}, heteroaril cu 5-10 membri, sau aril C_{6-10}-alchil C_{1-4}, în care respectivii alchil C_{1-6}, aril C_{6-10} aril, heteroaril cu 5-10 membri, sau aril C_{6-10}-alchil C_{1-4} sunt substituiţi opţional cu OR^{a3} sau $NR^{c3}R^{d3}$.

În unele realizări, R^{10} este H.

În unele realizări, R^{11} este H, halo, OR^{a3}, alchil C_{1-6}, aril C_{6-10}, heteroaril cu 5-10 membri, sau aril C_{6-10}-alchil C_{1-4}, în care respectivii alchil C_{1-6}, aril C_{6-10}, heteroaril cu 5-10 membri, sau aril C_{6-10}-alchil C_{1-4} sunt substituiţi opţional cu OR^{a3} sau $NR^{c3}R^{d3}$.

În unele realizări, R^{11} este H.

În unele realizări, R^{12} este H, halo, OR^{a3}, alchil C_{1-6}, aril C_{6-10}, heteroaril cu 5-10 membri, sau aril C_{6-10}-alchil C_{1-4}, în care respectivii alchil C_{1-6}, aril C_{6-10}, heteroaril cu 5-10 membri, sau aril C_{6-10}-alchil C_{1-4} sunt substituiţi opţional cu OR^{a3} sau $NR^{c3}R^{d3}$.

În unele realizări, R^{12} este H.

În unele realizări, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, şi R^8 sunt fiecare H.

În unele realizări, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, şi R^{12} sunt fiecare H.

În unele realizări, R^1, R^2, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, şi R^{10} sunt fiecare H.

În unele realizări, R^2, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, şi R^{10} sunt fiecare H.

În unele realizări, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, şi R^{10} sunt fiecare H

În unele realizări, R^3 şi R^5 împreună cu atomii de carbon la care ei sunt ataşaţi formează un inell cicloalchil C_{5-10} sau un inel heterocicloalchil cu 5-10 membri, fiecare substituit opţional cu 1, 2, sau 3 substituenţi selectaţi în mod independent dintre halo, alchil C_{1-6}, alchenil C_{2-6}, alchinil C_{2-6}, haloalchil C_{1-6}, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, şi $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$.

În unele realizări, R^3 şi R^5 împreună cu atomii de carbon la care ei sunt ataşaţi formează un inel cicloalchil C_{5-10} sau un inel heterocicloalchil cu 5-10 membri.

În unele realizări, R^3 şi R^5 împreună cu atomii de carbon la care ei sunt ataşaţi formează un inel tetrahidrofuranil.

În unele realizări, R^3 şi R^5 împreună cu atomii de carbon la care ei sunt ataşaţi formează un inel ciclobutil sau ciclopentil.

În unele realizări, R^5 şi R^7 împreună cu atomii de carbon la care ei sunt ataşaţi şi împreună cu Y^2 formează un inel heterocicloalchil cu 5-10 membri substituit opţional cu 1, 2, sau 3 substituenţi selectaţi în mod independent dintre halo, alchil C_{1-6}, alchenil C_{2-6}, alchinil C_{2-6}, haloalchil C_{1-6}, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$,

$NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, şi $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$.

În unele realizări, R^5 şi R^7 împreună cu atomii de carbon la care ei sunt ataşaţi şi împreună cu Y^2 formează un inel heterocicloalchil cu 5-10 membri.

În unele realizări, R^5 şi R^7 împreună cu atomii de carbon la care ei sunt ataşaţi şi împreună cu Y^2 formează un inel tetrahidrofuranil sau un inel tetrahidropiranil. În unele realizări, R^5 şi R^7 împreună cu atomii de carbon la care ei sunt ataşaţi şi împreună cu Y^2 formează un inel tetrahidrofuranil, un inel tetrahidropiranil, sau un inel pirolidinil. În unele realizări, R^5 şi R^7 împreună cu atomii de carbon la care ei sunt ataşaţi şi împreună cu Y^2 formează un inel pirolidinil.

În unele realizări, R^{a3} este alchil C_{1-6} sau H. În unele realizări, R^{a3} este metil. În unele realizări, R^{a3} este H.

În unele realizări, R^{c3} şi R^{d3} sunt fiecare selectat în mod independent dintre alchil C_{1-6} şi H. În unele realizări, R^{c3} este alchil C_{1-6} sau H. În unele realizări, R^{d3} este alchil C_{1-6} sau H. În unele realizări, R^{c3} şi R^{d3} sunt fiecare metil. În unele realizări, R^{c3} şi R^{d3} sunt fiecare H.

În unele realizări, m este 1.

În unele realizări, n este 0. În unele realizări, n este 1.

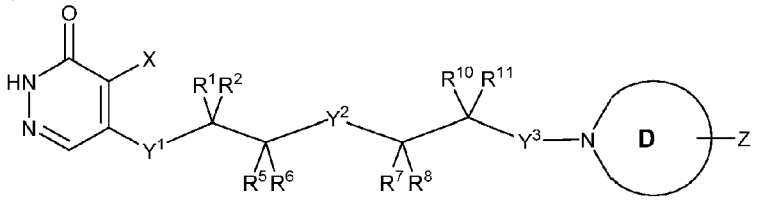
În unele realizări, p este 0. În unele realizări, p este 1.

În unele realizări, q este 0. În unele realizări, q este 1.

În unele realizări, r este 0.

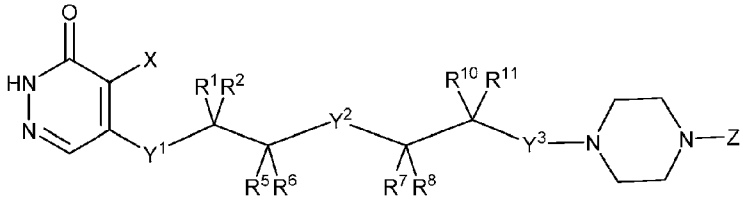
În unele realizări, a este 0.

În unele realizări, este furnizat aici un compus cu Formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, având Formula IIa:



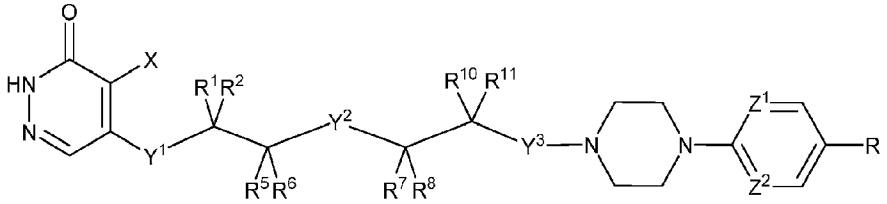
IIa.

În unele realizări, este furnizat aici un compus cu Formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, având Formula IIb:



IIb.

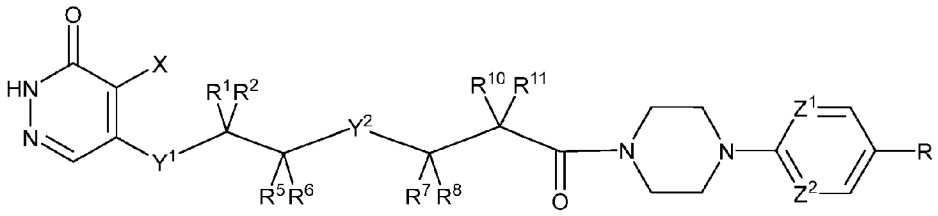
În unele realizări, este furnizat aici un compus cu Formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, având Formula IIc:



IIc;

în care Z^1 şi Z^2 sunt fiecare selectaţi în mod independent dintre N şi CH, şi în care R este CN, Cl, sau CF_3.

În unele realizări, este furnizat aici un compus cu Formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, având Formula IId:



IId;

în care Z^1 şi Z^2 sunt fiecare selectaţi în mod independent dintre N şi CH, şi în care R este CN, Cl, sau CF_3.

În unele realizări, X este CF_3, CH_3, CN, Cl, sau Br.

În unele realizări, Z este Cy^z, alchil C_{1-6}, sau $C(O)R^b$, în care respectivul alchil C_{1-6} este substituit opţional cu halo. În unele realizări, Z este CF_3.

În unele realizări, Cy^z este selectat dintre heteroaril cu 5-10 membri şi aril C_{6-10}, substituit opţional cu alchil C_{1-6}, CN sau CF_3, în care respectivul alchil C_{1-6} este substituit opţional cu CN.

În unele realizări, Cy^z este piridinil, pirimidinil, sau pirazinil, substituit opţional cu alchil C_{1-6}, CN, Cl, $S(O)_2R^{b1}$, sau CF_3.

În unele realizări, Cy^z este piridinil, pirimidinil, sau pirazinil, substituit opţional cu metil, CN, Cl, CF_3, sau $S(O)_2CH_3$.

În unele realizări, Cy^z este fenil, substituit opţional cu cianometil sau CN. În unele realizări, R^b este alchil C_{1-6}. În unele realizări, R^b este metil.

În unele realizări, R^Y este H sau alchil C_{1-4}. În unele realizări, R^Y este H.În unele realizări, R^Y este metil.

În unele realizări, L este O sau NR^Y.

În unele realizări, R^{b1} este alchil C_{1-6}. În unele realizări, R^{b1} este metil. În unele realizări, R^Y este H.

În unele realizări, a este 0. În unele realizări, a este 1.

În unele realizări, m este 0. În unele realizări, m este 1.

În unele realizări, n este 0. În unele realizări, n este 1.

În unele realizări, p este 0. În unele realizări, p este 1.

În unele realizări, în q este 0. În unele realizări, q este 1.

În unele realizări, r este 0. În unele realizări, r este 1.

În unele realizări, X este Cl, Br, CH_3, CF_3, CN, OCH_3, etil, ciclopropil, SCH_3, sau izopropil.

În unele realizări, R^{a7} este H sau alchil C_{1-6}. În unele realizări, R^{a7} este metil.

În unele realizări, R^{b7} este H sau alchil C_{1-6}.

În unele realizări, R^{c7} este H sau alchil C_{1-6}.

În unele realizări, R^{d7} este H sau alchil C_{1-6}.

În unele realizări, R^{b7} este H sau metil.

În unele realizări, R^{c7} este H sau metil.

În unele realizări, R^{d7} este H sau metil.

În unele realizări, Z este Cy^Z, CN, alchil C_{1-6}, sau $C(O)R^b$, în care respectivul alchil C_{1-6} este substituit opţional cu halo. În unele realizări, Z este CF_3, CH_3, sau CN. În unele realizări, Z este H.

În unele realizări, R^b este alchil C_{1-6}, substituit opţional cu CN. În unele realizări, R^b este metil.

În unele realizări, Cy^Z este selectat dintre heteroaril cu 5-10 membri şi aril C_{6-10}, fiecare substituit opţional cu alchil C_{1-6}, halo, CN sau CF_3, în care respectivul alchil C_{1-6} este substituit opţional cu CN. În unele realizări, Cy^Z este piridinil, pirimidinil, sau pirazinil, fiecare substituit opţional cu alchil C_{1-6}, CN, Cl, F, $S(O)_2R^{b1}$, sau CF_3. În unele realizări, Cy^Z este piridinil, pirimidinil, pirazinil, fiecare substituit opţional cu metil, CN, Cl, F, CF_3, sau $S(O)_2CH_3$. În unele realizări, Cy^Z este fenil, substituit opţional cu cianometil sau CN.

În unele realizări, R^{b1} este alchil C_{1-6}. În unele realizări, R^{b1} este metil.

În unele realizări, R^Y este H sau alchil C_{1-4}. În unele realizări, R^Y este H. În unele realizări, R^Y este metil.

În unele realizări, a este 0.

În unele realizări, m este 0. În unele realizări, m este 1.

În unele realizări, n este 0. În unele realizări, n este 1.

În unele realizări, p este 0. În unele realizări, p este 1.

În unele realizări, q este 0. În unele realizări, q este 1.

În unele realizări, r este 1.

5-[[(2S)-1-(3-Oxo-3-[4-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperazin-1-il]propoxi) propan-2-il]amino]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă cristalină

În unele realizări, compusul cu Formula I este 5-[[(2*S*)-1-(3-oxo-3-[4-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperazin-1-il]propoxi)propan-2-il]amino]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă (vezi Exemplul 561). Compusul din Exemplul 561, 5-[[(2*S*)-1-(3-oxo-3-[4-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperazin-1-il]propoxi)propan-2-il]amino]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă, poate fi cel la care se face referire de asemenea ca:

(S)-5-((1-(3-Oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)propoxi)propan-2-il)amino)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă; sau

(S)-5-(1-(3-Oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)propoxi)propan-2-ilamino)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă.

În unele realizări, 5-[[(2*S*)-1-(3-oxo-3-[4-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperazin-1-il]propoxi)propan-2-il]amino]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-ona este cristalină şi are caracteristicile Formei A descrise mai jos. Sinteza şi caracterizarea 5-[[(2*S*)-1-(3-oxo-3-[4-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperazin-1-il] propoxi)propan-2-il]amino]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onei, incluzând Forma A, sunt descrise de exemplu în Exemplul 561.

În unele realizări, Forma A are maxime XRPD caracteristice selectate dintre aproximativ 5,8, aproximativ 10,8, aproximativ 11,9, şi aproximativ 17,2 grade 2-teta. În unele realizări, Forma A are cel puţin un maxim XRPD caracteristic selectat dintre aproximativ 5,8, aproximativ 10,8, aproximativ 11,9, şi aproximativ 17,2 grade 2-teta. În unele realizări, Forma A are cel puţin două maxime XRPD caracteristice selectate dintre aproximativ 5,8, aproximativ 10,8, aproximativ 11,9, şi aproximativ 17,2 grade 2-teta. În unele realizări, Forma A are un maxim XRPD caracteristic la aproximativ 5,8 grade 2-teta. În unele realizări, Forma A are un maxim XRPD caracteristic la aproximativ 10,8 grade 2-teta. În unele realizări, Forma A are un maxim XRPD caracteristic la aproximativ 11,9 grade 2-teta. În unele realizări, Forma A are un maxim XRPD caracteristic la aproximativ 17,2 grade 2-teta.

În unele realizări, Forma A are cel puţin un maxim XRPD caracteristic selectat dintre aproximativ 5,8, aproximativ 10,8, aproximativ 11,9, aproximativ 13,3, aproximativ 13,5, aproximativ 15,5, şi aproximativ 17,2 grade 2-teta. În unele realizări, Forma A are cel puţin un maxim XRPD caracteristic selectat dintre aproximativ 5,8, aproximativ 10,8, aproximativ 11,2, aproximativ 11,9, aproximativ 12,3, aproximativ 13,3, aproximativ 13,5, aproximativ 15,5, aproximativ 17,2, aproximativ 17,7, aproximativ 18,0, aproximativ 18,4, aproximativ 19,5, aproximativ 21,0, şi aproximativ 21,6 grade 2-teta.

În unele realizări, Forma A are cel puţin două maxime XRPD caracteristice selectate dintre aproximativ 5,8, aproximativ 10,8, aproximativ 11,9, aproximativ 13,3, aproximativ 13,5, aproximativ 15,5, şi aproximativ 17,2 grade 2-teta. În unele realizări, Forma A are cel puţin două maxime XRPD caracteristice selectate dintre aproximativ 5,8, aproximativ 10,8, aproximativ 11,2, aproximativ 11,9, aproximativ 12,3, aproximativ 13,3, aproximativ 13,5, aproximativ 15,5, aproximativ 17,2, aproximativ 17,7, aproximativ 18,0, aproximativ 18,4, aproximativ 19,5, aproximativ 21,0, şi aproximativ 21,6 grade 2-teta.

În unele realizări, Forma A are cel puţin trei maxime XRPD caracteristice selectate dintre aproximativ 5,8, aproximativ 10,8, aproximativ 11,9, aproximativ 13,3, aproximativ 13,5, aproximativ 15,5, şi aproximativ 17,2 grade 2-teta. În unele realizări, Forma A are cel puţin trei maxime XRPD caracteristice selectate dintre aproximativ 5,8, aproximativ 10,8, aproximativ 11,2, aproximativ 11,9, aproximativ 12,3, aproximativ 13,3, aproximativ 13,5, aproximativ 15,5, aproximativ 17,2, aproximativ 17,7, aproximativ 18,0, aproximativ 18,4, aproximativ 19,5, aproximativ 21,0, şi aproximativ 21,6 grade 2-teta.

În unele realizări, Forma A are cel puţin patru maxime XRPD caracteristice selectate dintre aproximativ 5,8, aproximativ 10,8, aproximativ 11,9, aproximativ 13,3, aproximativ 13,5, aproximativ 15,5, şi aproximativ 17,2 grade 2-teta. În unele realizări, Forma A are cel puţin patru maxime XRPD caracteristice selectate dintre aproximativ 5,8, aproximativ 10,8, aproximativ 11,2, aproximativ 11,9, aproximativ 12,3, aproximativ 13,3, aproximativ 13,5, aproximativ 15,5, aproximativ 17,2, aproximativ 17,7, aproximativ 18,0, aproximativ 18,4, aproximativ 19,5, aproximativ 21,0, şi aproximativ 21,6 grade 2-teta.

În unele realizări, Forma A are un tipar XRPD cu maxime caracteristice cum s-a prezentat substanţial în Figura 8.

În unele realizări, Forma A are un maxim endotermic la o temperatură de aproximativ 174°C. În unele realizări, Forma A prezintă o pierdere în greutate de aproximativ 0,5% când este încălzită la aproximativ 150°C. În unele realizări, Forma A are o termogramă DSC substanţial ca cea reprezentată în

Figura 9. În unele realizări, Forma A are o termogramă TGA substanţial ca cea reprezentată în Figura 9. În unele realizări, Forma A are o izotermă DVS substanţial ca cea reprezentată în Figura 10.

În unele realizări, Forma A are cel puţin un maxim XRPD caracteristic selectat dintre aproximativ 5,8, aproximativ 10,8, aproximativ 11,9, şi aproximativ 17,2 grade 2-teta; şi are un maxim endotermic la o temperatură de aproximativ 174°C. În unele realizări, Forma A are cel puţin un maxim XRPD caracteristic selectat dintre aproximativ 5,8, aproximativ 10,8, aproximativ 11,9, şi aproximativ 17,2 grade 2-teta; şi o termogramă DSC substanţial ca cea reprezentată în Figura 9. În unele realizări, Forma A are cel puţin un maxim XRPD caracteristic selectat dintre aproximativ 5,8, aproximativ 10,8, aproximativ 11,9, şi aproximativ 17,2 grade 2-teta; şi o izotermă DVS substanţial ca cea reprezentată în Figura 10.

În unele realizări, Forma A poate fi izolată cu o puritate cristalină de cel puţin aproximativ 80%, aproximativ 85%, aproximativ 90%, aproximativ 95%, aproximativ 96%, aproximativ 97%, aproximativ 98%, sau aproximativ 99%. În unele realizări, Forma A poate fi izolată cu o puritate cristalină mai mare de aproximativ 99%. În unele realizări, Forma A poate fi izolată cu o puritate cristalină mai mare de aproximativ 99,9%. În unele realizări, Forma A este substanţial fără altă formă cristalină. În unele realizări, Forma A este substanţial fără formă amorfă.

În unele realizări, este furnizată Forma A preparată prin precipitarea 5-[[(2*S*)-1-(3-oxo-3- [4- [5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperazin-1-il]propoxi)propan-2-il] amino]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onei dintr-o soluţie cuprinzând compusul şi S1, în care S1 este un solvent. În unele realizări, S1 este un solvent organic. În unele realizări, S1 este selectat dintre unul din următorii solvenţi: alcool etilic, metil izobutil cetonă, acetat de izopropil, metil t-butil eter, 2-metiltetrahidrofuran, 1,4-dioxan, toluen, acetonă, diclorometan, şi apă. În unele realizări, S1 este un amestec de solvenţi organici. În unele realizări, S1 este un amestec de acetonitril şi heptan. În unele realizări, S1 este un amestec de alcool izopropilic şi acetat de etil. În unele realizări, S1 este un amestec de cloroform şi acetat de etil. În unele realizări, S1 este un amestec de 1,4-dioxan şi metanol. În unele realizări, S1 este un amestec de NMP şi toluen. În unele realizări, S1 este un amestec de eter de petrol şi hexani. În unele realizări, precipitarea este efectuată prin concentrarea soluţiei, evaporarea solventului, reducerea temperaturii soluţiei, adăugarea de antisolvent, sau combinaţia acestora.

Este apreciat în plus că, anumite caracteristici ale invenţiei care sunt, pentru claritate, descrise în contextul de realizări separate, pot fi de asemenea furnizate în combinaţie într-o singură realizare. Invers, diferite caracteristici ale invenţiei care sunt, pentru concizie, descrise în contextul unei singure realizări, pot fi de asemenea furnizate separat sau în orice subcombinaţie adecvată.

În diferite locuri din prezenta descriere, substituenţii compuşilor invenţiei sunt divulgaţi în grupuri sau în intervale. Este specific intenţionat ca invenţia să includă fiecare şi fiecare subcombinaţie individuală de membri ai unor astfel de grupuri şi intervale. De exemplu, termenul „alchil C_{1-6}” este specific intenţionat să divulge individual metil, etil, alchil C_3, alchil C_4, alchil C_5, şi alchil C_6.

În diferite locuri din prezenta descriere sunt descrise diferite inele aril, heteroaril, cicloalchil, şi heterocicloalchil. În afară de cazul când este altfel specificat, aceste inele pot fi ataşate la restul moleculei la orice membru al inelului după cum este permis de către valenţă. De exemplu, termenul „piridinil”, „piridil”, sau „un inel piridină” se poate referi la un inel piridin-2-il, piridin-3-il, sau piridin-4-il.

Termenul „cu n membri”, unde „n” este un număr întreg, descrie de obicei numărul de atomi care formează inelul într-un radical unde numărul de atomi care formează inelul este „n”. De exemplu, piperidinil este un exemplu al unui inel heterocicloalchil cu 6 membri, pirazolil este un exemplu al unui inel heteroaril cu 5 membri, piridil este un exemplu al unui inel heteroaril cu 6 membri, şi 1,2,3,4-tetrahidro-naftalena este un exemplu al unei grupări cicloalchil cu 10 membri.

Pentru compuşii invenţiei în care o variabilă apare mai mult de o dată, fiecare variabilă poate fi un radical diferit selectat în mod independent din gruparea care defineşte variabila. De exemplu, unde este descrisă o structură având doua grupări R care sunt prezente simultan pe acelaşi compus, cele două grupări R pot reprezenta radicali diferiţi selectat în mod independent din gruparea definită pentru R.

Aşa cum s-a utilizat în acest document, exprimarea „substituit opţional” înseamnă nesubstituit sau substituit.

Aşa cum s-a utilizat în acest document, termenul „substituit” înseamnă că un atom de hidrogen este înlocuit cu o grupare non-hidrogen. Trebuie să se înţeleagă că substituţie la un atom dat este limitată de către valenţă.

Aşa cum s-a utilizat în acest document, termenul „C_{i-j}”, unde i şi j sunt întregi, utilizat în combinaţie cu o grupare chimică, desemnează un interval de număr de atomi de carbon din gruparea chimică cu i-j definind intervalul. De exemplu, alchil C_{1-6} se referă la o grupare alchil având 1, 2, 3, 4, 5, sau 6 atomi de carbon.

Aşa cum s-a utilizat în acest document, termenul „alchil", utilizat singur sau în combinaţie cu alţi termeni, se referă la o grupare hidrocarbură saturată care poate fi cu catenă liniară sau ramificată. În unele realizări, gruparea alchil conţine 1 până la 7, 1 până la 6, 1 până la 4, sau 1 până la 3 atomi de carbon. Exemplele de radicali alchil includ, dar nu sunt limitate la, grupări chimice cum ar fi metil, etil, n-propil, izopropil, n-butil, izobutil, *sec*-butil, *terţ-butil*, *n*-pentil, 2-metil-1-butil, 3-pentil, *n*-hexil, 1,2,2-trimetilpropil, *n*-heptil, şi altele asemenea. În unele realizări, gruparea alchil este metil, etil, sau propil.

Aşa cum s-a utilizat în acest document, „alchenil", utilizat singur sau în combinaţie cu alţi termeni, se referă la o grupare alchil având una sau mai multe legături duble carbon-carbon. În unele realizări, radicalul alchenil conţine 2 până la 6 sau 2 până la 4 atomi de carbon. Exemplele de grupări alchenil includ, dar nu sunt limitate la, etenil, *n*-propenil, izopropenil, *n*-butenil, *sec*-butenil, şi altele asemenea.

Aşa cum s-a utilizat în acest document, „alchinil", utilizat singur sau în combinaţie cu alţi termeni, se referă la o grupare alchil având una sau mai multe legături triple carbon-carbon. Exemplele de grupări alchinil includ, dar nu sunt limitate la, etinil, propin-1-il, propin-2-il, şi altele asemenea. În unele realizări, radicalul alchinil conţine 2 până la 6 sau 2 până la 4 atomi de carbon.

Aşa cum s-a utilizat în acest document, „halo" sau „halogen", utilizaţi singuri sau în combinaţie cu alţi termeni, includ fluoro, cloro, bromo, şi iodo. În unele realizări, halo este F sau Cl.

Aşa cum s-a utilizat în acest document, termenul „haloalchil", utilizat singur sau în combinaţie cu alţi termeni, se referă la o grupare alchil având până la întreaga valenţă a substituenţilor atomului de halogen, care poate fi aceeaşi sau diferită. În unele realizări, atomii de halogeni sunt atomi fluoro. În unele realizări, gruparea alchil are 1 până la 6 sau 1 până la 4 atomi de carbon. Exemplele de grupări haloalchil includ CF_3, C_2F_5, CHF_2, CCl_3, $CHCl_2$, C_2Cl_5, şi altele asemenea.

Aşa cum s-a utilizat în acest document, termenul „alcoxi", utilizat singur sau în combinaţie cu alţi termeni, se referă la o grupare cu formula -O-alchil. Exemplele de grupări alcoxi includ metoxi, etoxi, propoxi (de exemplu, n-propoxi şi izopropoxi), t-butoxi, şi altele asemenea. În unele realizări, gruparea alchil are 1 până la 6 sau 1 până la 4 atomi de carbon.

Aşa cum s-a utilizat în acest document, „haloalcoxi", utilizat singur sau în combinaţie cu alţi termeni, se referă la o grupare cu formula -O-(haloalchil). În unele realizări, gruparea alchil are 1 până la 6 sau 1 până la 4 atomi de carbon. Un exemplu grupare haloalcoxi este $-OCF_3$.

Aşa cum s-a utilizat în acest document, „amino", utilizat singur sau în combinaţie cu alţi termeni, se referă la NH_2.

Aşa cum s-a utilizat în acest document, termenul „alchilamino", utilizat singur sau în combinaţie cu alţi termeni, se referă la o grupare cu formula -NH(alchil). În unele realizări, gruparea alchilamino are 1 până la 6 sau 1 până la 4 atomi de carbon. Exemplele de grupări alchilamino includ metilamino, etilamino, propilamino (*de exemplu,* n-propilamino şi izopropilamino), şi altele asemenea.

Aşa cum s-a utilizat în acest document, termenul „dialchilamino", utilizat singur sau în combinaţie cu alţi termeni, se referă la o grupare cu formula $-N(alchil)_2$. Exemplele de grupări dialchilamino includ dimetilamino, dietilamino, dipropilamino (*de exemplu,* di(n-propil)amino şi di(izopropil)amino), şi altele asemenea. În unele realizări, fiecare grupare alchil are în mod independent 1 până la 6 sau 1 până la 4 atomi de carbon.

Aşa cum s-a utilizat în acest document, termenul „cicloalchil", utilizat singur sau în combinaţie cu alţi termeni, se referă la o hidrocarbură ciclică nearomatică incluzând grupări alchil şi alchenil ciclizate. Grupările cicloalchil pot include sisteme inelare mono sau policiclice (de exemplu, având 2, 3, sau 4 inele fuzionate, in punte, sau spiro). De asemenea incluşi în definiţia cicloalchilului sunt radicalii care au unul sau mai multe inele aromatice (de exemplu, inele aril sau heteroaril) fuzionate (adică, având o legătură în comună cu) la inelul cicloalchil, de exemplu, derivaţi benzo de ciclopentan, ciclohexenă, ciclohexan, şi altele asemenea, sau derivaţi piridо de ciclopentan sau ciclohexan. Atomii de carbon care formează inelul unei grupări cicloalchil pot fi substituiţi opţional cu oxo. Grupările cicloalchil includ de asemenea cicloalchilidene. Termenul „cicloalchil" include de asemenea grupări cicloalchil cap de pod (de exemplu, radicali hidrocarbură ciclică nearomatică conţinând cel puţin un carbon cap de pod, cum ar fi admantan-1-il) şi grupări spirocicloalchil (de exemplu, radicali hidrocarbură nearomatică conţinând cel puţin două inele fuzionate la un singur atom de carbon, cum ar fi spiro[2,5]octan şi altele asemenea). În unele realizări, gruparea cicloalchil are 3 până la 10 membri în inel, sau 3 până la 7 membri în inel. În unele realizări, gruparea cicloalchil este monociclică sau biciclică. În unele realizări, gruparea cicloalchil este monociclică. În unele realizări, gruparea cicloalchil este o grupare cicloalchil monociclică C_{3-7}. Exemplele de grupări cicloalchil includ ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil, ciclopentenil, ciclohexenil, ciclohexadienil, cicloheptatrienil, norbomil, norpinil, norcamil, tetrahidronaftalinil, octahidronaftalinil, indanil, şi altele asemenea. În unele realizări, gruparea cicloalchil este ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, sau ciclohexil.

Aşa cum s-a utilizat în acest document, termenul „cicloalchilalchil", utilizat singur sau în combinaţie cu alţi termeni, se referă la o grupare cu formula cicloalchil-alchil-. În unele realizări, porţiunea alchil are 1 până la 4, 1 până la 3, 1 până la 2, sau 1 atom de carbon. În unele realizări, porţiunea alchil este metilen. În unele realizări, porţiunea cicloalchil are 3 până la 10 membri în inel sau 3 până la 7 membri în inel. În unele realizări, gruparea cicloalchil este monociclică sau biciclică. În unele realizări, porţiunea cicloalchil este monociclică. În unele realizări, porţiunea cicloalchil este o grupare cicloalchil monociclică C_{3-7}.

Aşa cum s-a utilizat în acest document, termenul „heterocicloalchil", utilizat singur sau în combinaţie cu alţi termeni, se referă la un inel sau sistem inelar nearomatic, care poate contine opţional una sau mai multe grupări alchenilen sau alchinilen ca parte a structurii inelului, care are cel puţin un membru heteroatom în inel selectat în mod independent dintre azot, sulf, oxigen, şi fosfor. Grupările heterocicloalchil pot include sisteme inelare mono sau policiclice (de exemplu, având 2, 3 sau 4 inele fuzionate, în punte, sau spiro). În unele realizări, gruparea heterocicloalchil este o grupare monociclică sau biciclică având 1, 2, 3, sau 4 heteroatomi selectaţi în mod independent dintre azot, sulf şi oxigen. De asemenea incluşi în definiţia heterocicloalchilului sunt radicalii care au unul sau mai multe inele aromatice (de exemplu, inele aril sau heteroaril) fuzionate (adică, având o legătură în comun cu) la inelul heterocicloalchil nearomatic, de exemplu, 1,2,3,4-tetrahidro-chinolină şi altele asemenea. Grupările heterocicloalchil pot include de asemenea grupări heterocicloalchil cap de pod (de exemplu, un radical heterocicloalchil conţinând cel puţin un atom cap de pod, cum ar fi azaadmantan-1-il şi altele asemenea) şi grupări spiroheterocicloalchil (de exemplu, un radical heterocicloalchil conţinând cel puţin două inele fuzionate la un singur atom, cum ar fi [1,4-dioxa-8-aza-spiro[4,5]decan-N-il] şi altele asemenea). În unele realizări, gruparea heterocicloalchil are 3 până la 10 atomi care formează inelul, 4 până la 10 atomi care formează inelul, sau aproximativ 3 până la 8 atomi care formează inelul. În unele realizări, gruparea heterocicloalchil are 2 până la 20 atomi de carbon, 2 până la 15 atomi de carbon, 2 până la 10 atomi de carbon, sau aproximativ 2 până la 8 atomi de carbon. În unele realizări, gruparea heterocicloalchil are 1 până la 5 heteroatomi, 1 până la 4 heteroatomi, 1 până la 3 heteroatomi, sau 1 până la 2 heteroatomi. Atomii de carbon sau heteroatomii din inelul grupării heterocicloalchil pot fi oxidaţi pentru a forma un carbonil, un N-oxid, sau o grupare sulfonil (sau altă legătură oxidată) sau un atom de azot poate fi cuaternizat. În unele realizări, porţiunea heterocicloalchil este o grupare heterocicloalchil monociclică C_{2-7}. În unele realizări, gruparea heterocicloalchil este un inel morfolină, un inel pirolidină, un inel piperazină, un inel piperidină, un inel tetrahidropiran, tetrahidropiridină, un inel azetidină, sau un inel tetrahidrofuran.

Aşa cum s-a utilizat în acest document, termenul „heterocicloalchilalchil", utilizat singur sau în combinaţie cu alţi termeni, se referă la o grupare cu formula heterocicloalchil-alchil-. În unele realizări, porţiunea alchil are 1 până la 4, 1 până la 3, 1 până la 2, sau 1 atomi de carbon. În unele realizări, porţiunea alchil este metilen. În unele realizări, porţiunea heterocicloalchil are 3 până la 10 membri în inel, 4 până la 10 membri în inel, sau 3 până la 7 membri în inel. În unele realizări, gruparea heterocicloalchil este monociclică sau biciclică. În unele realizări, porţiunea heterocicloalchil este monociclică. În unele realizări, porţiunea heterocicloalchil este o grupare heterocicloalchil monociclică C_{2-7}.

Aşa cum s-a utilizat în acest document, termenul „aril", utilizat singur sau în combinaţie cu alţi termeni, se referă la un radical hidrocarbură aromatică monociclică sau policiclica (de exemplu, un sistem inelar condensat), cum ar fi, dar fără a se limita la, fenil, 1-naftil, 2-naftil, şi altele asemenea. În unele realizări, grupările aril au de la 6 până la 10 atomi de carbon sau 6 atomi de carbon. În unele realizări, gruparea aril este o grupare monociclică sau biciclică. În unele realizări, gruparea aril este fenil sau naftil.

Aşa cum s-a utilizat în acest document, termenul „arilalchil", utilizat singur sau în combinaţie cu alţi termeni, se referă la o grupare cu formula aril-alchil-. În unele realizări, porţiunea alchil are 1 până la 4, 1 până la 3, 1 până la 2, sau 1 atom de carbon. În unele realizări, porţiunea alchil este metilen. În unele realizări, porţiunea aril este fenil. În unele realizări, gruparea aril este o grupare monociclică sau biciclică. În unele realizări, gruparea arilalchil este benzil.

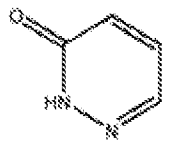
Aşa cum s-a utilizat în acest document, termenul „heteroaril", utilizat singur sau în combinaţie cu alţi termeni, se referă la un radical hidrocarbură aromatică monociclică sau policiclică (de exemplu, un sistem inelar condensat), având unul sau mai mulţi membri heteroatomi în inel selectaţi în mod independent dintre azot, sulf şi oxigen. În unele realizări, gruparea heteroaril este o grupare monociclică sau biciclică având 1, 2, 3, sau 4 heteroatomi selectaţi în mod independent dintre azot, sulf şi oxigen. Exemplele de grupări heteroaril includ, dar nu sunt limitate la, piridil, pirimidinil, pirazinil, piridazinil, triazinil, furil, tienil, imidazolil, tiazolil, indolil, piril, oxazolil, benzofuril, benzotienil, benztiazolil, izoxazolil, pirazolil, triazolil, tetrazolil, indazolil, 1,2,4-tiadiazolil, izotiazolil, purinil, carbazolil, benzimidazolil, indolinil, pirolil, azolil, chinolinil, izochinolinil, benzizoxazolil, imidazo[1,2-b]tiazolil

sau altele asemenea. Atomii de carbon sau heteroatomii din inelul grupării heteroaril pot fi oxidaţi pentru a forma un carbonil, un N-oxid, sau o grupare sulfonil (sau altă legătură oxidată) sau un atom de azot poate fi cuaternizat, cu condiţia ca natura aromatică a inelului să fie conservată. În unele realizări, gruparea heteroaril are de la 3 până la 10 atomi de carbon, de la 3 până la 8 atomi de carbon, de la 3 până la 5 atomi de carbon, de la 1 până la 5 atomi de carbon, sau de la 5 până la 10 atomi de carbon. În unele realizări, gruparea heteroaril conţine 3 până la 14, 4 până la 12, 4 până la 8, 9 până la 10, sau 5 până la 6 atomi care formează inelul. În unele realizări, gruparea heteroaril are 1 până la 4, 1 până la 3, sau 1 până la 2 heteroatomi.

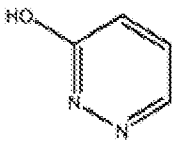
Aşa cum s-a utilizat în acest document, termenul „heteroarilalchil", utilizat singur sau în combinaţie cu alţi termeni, se referă la o grupare cu formula heteroaril-alchil-. În unele realizări, porţiunea alchil are 1 până la 4, 1 până la 3, 1 până la 2, sau 1 atom de carbon. În unele realizări, porţiunea alchil este metilen. În unele realizări, porţiunea heteroaril este o grupare monociclică sau biciclica având 1, 2, 3, sau 4 heteroatomi selectaţi în mod independent dintre azot, sulf şi oxigen. În unele realizări, porţiunea heteroaril are 5 până la 10 atomi de carbon.

Compuşii descrişi aici pot fi asimetrici (de exemplu, având unul sau mai mulţi stereocentri). Toţi stereoizomerii, cum ar fi enantiomerii şi diastereomerii, sunt intenţionaţi dacă nu se indică altfel. Compuşii prezentei invenţii care conţin atomi de carbon substituiţi asimetric pot fi izolaţi în forme optic active sau racemice. Metodele de cum se prepară formele optic active din materii prime inactive optic sunt cunoscute în domeniu, cum ar fi prin rezoluţia de amestecuri racemice sau prin sinteză stereoselectivă. Izomerii geometrici de olefine, legăturile duble C=N, şi altele asemenea pot fi de asemenea prezente în compuşii descrişi aici, şi toţi astfel de izomeri stabili sunt avuţi în vedere în prezenta invenţie. Izomerii geometrici cis şi trans ai compuşilor din prezenta invenţie pot fi izolaţi ca un amestec de izomeri sau ca forme izomerice separate.

Compuşii invenţiei includ de asemenea forme tautomerice. Formele tautomerice rezultă din schimbarea unei singure legături cu o legătură dublă adiacentă împreună cu migraţia concomitentă a unui proton. Formele tautomerice includ tautomeri prototropici care sunt stări de protonare izomerice având aceeaşi formulă empirică şi încăcare totală. Exemplele de tautomeri prototropici includ perechi cetonă – enol, perechi amidă - acid imidic, perechi lactam – lactim, perechi enamină – imină, şi forme inelare unde un proton poate ocupa două sau mai multe poziţii ale unui sistem heterociclic, de exemplu, 1H- şi 3H-imidazol, 1H-, 2H- şi 4H-1,2,4-triazol, 1H- şi 2H- izoindol, şi 1H- şi 2H-pirazol. Formele tautomerice pot fi în echilibru sau blocate steric într-o formă prin substituţie adecvată. Un exemplu de forme tautomerice, piridazin-3(*2H*)-onă şi piridazin-3-ol, este reprezentat mai jos:



piridazin-3(2*H*)-onă



piridazin-3-ol

Compuşii invenţiei includ de asemenea toţi izotopii atomilor care apar în compuşii intermediari sau finali. Izotopii includ acei atomi care au acelaşi număr atomic dar numere de masă diferite. De exemplu, izotopii de hidrogen includ tritiu şi deuteriu. În unele realizări, compuşii invenţiei includ cel puţin un atom de deuteriu.

Termenul, „compus", aşa cum s-a utilizat în acest document se înţelege că include toţi stereoizomerii, izomerii geometrici, tautomerii, şi izotopii structurilor reprezentate, în afară de cazul când este altfel specificat.

Toţi compuşii, şi sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora, pot fi găsite împreună cu alte substanţe cum ar fi apă şi solvenţi (de exemplu, în formă de hidraţi şi solvaţi) sau pot fi izolaţi.

În unele realizări, compuşii invenţiei, sau sărurile acestora, sunt substanţial izolaţi. Prin „substanţial izolat" se înţelege că compusul este cel puţin parţial sau substanţial separat din mediul în care el a fost format sau detectat. Separarea parţială poate include, de exemplu, o compoziţie îmbogăţită în compuşii invenţiei. Separarea substanţială poate include compoziţii conţinând cel puţin aproximativ 50%, cel puţin aproximativ 60%, cel puţin aproximativ 70%, cel puţin aproximativ 80%, cel puţin aproximativ 90%, cel puţin aproximativ 95%, cel puţin aproximativ 97%, sau cel puţin aproximativ 99% din masa compuşilor invenţiei, sau sare a acestora. Metodele pentru izolarea compuşilor şi sărurilor lor sunt de rutină în domeniu.

Aşa cum s-a utilizat în acest document, termenul „cristalină" sau „forma cristalină" se referă la o formă solidă cristalină a unui compus chimic, incluzând, dar fără a se limita la, o formă cristalină cu o singură componentă sau cu multiple componente, de exemplu, incluzând solvaţi, hidraţi, clatraţi, şi co-cristale. Aşa cum s-a utilizat în acest document, „forma cristalină" se înţelege că se referă la o anumită

configuraţie a reţelei unei substanţe cristaline. Diferite forme cristaline ale aceleiaşi substanţe, au de obicei reţele cristaline diferite (de exemplu, celule unitare) care sunt atribuite diferitelor proprietăţi fizice care sunt caracteristice fiecăreia din formele cristaline. În unele cazuri, diferite configuraţii de reţele au continut diferit de apă sau solvent. Diferitele reţele cristaline pot fi identificat prin metode de caracterizare ale stării solide cum ar fi prin difracţie cu raze X pe pulbere (XRPD). Alte metode de caracterizare cum ar fi calorimetria cu scanare diferenţială (DSC), analiza termogravimetrică (TGA), sorbţia dinamică de vapori (DVS), RMN a stării solide, şi altele asemenea ajută în plus la identificarea formei cristaline precum şi ajută la determinarea stabilităţii şi a conţinutului de solvent/apă.

Formele cristaline ale unei substanţe includ atât formele solvatate (de exemplu, hidratate) cât şi formele nesolvatate (de exemplu, anhidre). O formă hidratată este o formă cristalină care include apă în reţeaua cristalină. Formele hidratate pot fi hidraţi stoechiometrici, unde apa este prezentă în reţea într-un anumit raport apă/moleculă cum ar fi pentru hemihidraţi, monohidraţi, dihidraţi, etc. Formele hidratate pot fi de asemenea non-stoechiometrice, unde conţinutul de apă este variabil şi dependent de condiţiile externe cum ar fi umiditatea.

Aşa cum s-a utilizat în acest document, termenul „substanţial cristalină", înseamnă că cea mai mare parte a masei unei mostre sau preparări a sării (sau hidratului sau solvatului acesteia) invenţiei este cristalină şi restul mostrei este o formă non-cristalină (de exemplu, formă amorfă) a aceluiaşi compus. În unele realizări, o mostră substanţial cristalină are cel puţin aproximativ 95% cristalinitate (de exemplu, aproximativ 5% din forma non-cristalină a aceluiaşi compus), preferabil cel puţin aproximativ 96% cristalinitate (de exemplu, aproximativ 4% din forma non-cristalină a aceluiaşi compus), mai preferabil cel puţin aproximativ 97% cristalinitate (de exemplu, aproximativ 3% din forma non-cristalină a aceluiaşi compus), chiar mai preferabil cel puţin aproximativ 98% cristalinitate (de exemplu, aproximativ 2% din forma non-cristalină a aceluiaşi compus), încă mai preferabil cel puţin aproximativ 99% cristalinitate (de exemplu, aproximativ 1% din forma non-cristalină a aceluiaşi compus), şi cel mai preferabil aproximativ 100% cristalinitate (de exemplu, aproximativ 0% din forma non-cristalină a aceluiaşi compus). În unele realizări, termenul „complet cristalină" înseamnă cel puţin aproximativ 99% sau aproximativ 100% cristalinitate.

Formele cristaline sunt cel mai obişnuit caracterizate prin XRPD. Un tipar XRPD de reflexii (maxime) este de obicei considerat o amprentă a unui anumite forme cristaline. Este bine cunoscut că intensităţile relative ale maximelor XRPD pot varia pe larg depinzând de, *inter alia,* prepararea tehnică a mostrei, distribuţia dimensiunii cristalului, filtre, procedura de montare a mostrei, şi instrumentul particular utilizat. În unele cazuri, pot fi observate noi maxime sau maximele existente pot dispare, depinzând de tipul instrumentului sau de setări (de exemplu, dacă este utilizat sau nu un filtru Ni). Aşa cum s-a utilizat în acest document, termenul „maxim" se referă la o reflexie având o înălţime/intensitate relativă de cel puţin aproximativ 4% din înălţimea/intensitatea maximului maxim. Mai mult, variaţia instrumentului şi alţi factori pot afecta valorile 2-teta. Astfel, asignările maximelor, cum ar fi cele raportate aici, pot varia cu plus sau minus aproximativ 0,2° (2-teta), şi termenul „substanţial" aşa cum s-a utilizat în contextul de XRPD de aici se înţelege că cuprinde variaţiile mai sus menţionate.

În acelaşi mod, citirile de temperatură în legătură cu DSC, TGA, sau alte experimente termice pot varia cu aproximativ ±3°C depinzând de instrument, setările particulare, prepararea mostrei, etc. De exemplu, cu DSC este cunoscut că temperaturile observate vor depinde de rata de modificare a temperaturii precum şi de prepararea tehnică a mostrei şi de instrumentul particular utilizat. Astfel, valorile raportate aici în legătură cu termogramele DSC pot varia, cum s-a indicat mai sus, cu ±3°C. Corespunzător, o formă cristalină raportată aici având o termogramă DSC „substanţial" aşa cum se arată în oricare din figuri este înţeleasă că se potriveşte unei astfel de variaţii.

Aşa cum s-a utilizat în acest document, şi în afară de cazul când se specifică altfel, termenul „aproximativ", când s-a utilizat în legătură cu o valoare numerică sau interval de valori care este prevăzut pentru a descrie o anumită formă solidă (de exemplu, o temperatură specifică sau interval de temperaturi, cum ar fi cele care descriu o topire, deshidratare, sau tranziţie a sticlei; o modificare a masei, cum ar fi o modificare a masei ca funcţie de temperatură sau umiditate; un continut de solvent sau apă, în termeni de, de exemplu, masă sau un procentaj; sau o poziţie a maximului, cum ar fi în analiza cu, de exemplu, ^{13}C RMN, DSC, TGA şi XRPD), a indicat că valoarea sau intervalul de valori se pot abate într-o măsură considerată rezonabilă cuiva având calificare obişnuită în domeniu în timp ce încă descrie forma solidă particulară.

Exprimarea „acceptabil farmaceutic" este utilizată aici pentru a se referi la acei compuşi, materiale, compoziţii, şi/sau forme de dozare care sunt, în domeniul raţionamentului medical, adecvate pentru utilizare în contact cu ţesuturile fiinţelor umane şi animale fără toxicitate excesivă, iritare, răspuns alergic, sau alte probleme sau complicaţii, proporţional cu un raport rezonabil beneficiu/risc.

Prezenta invenţie include de asemenea săruri acceptabile farmaceutic ale compuşilor descrişi aici. Aşa cum s-a utilizat în acest document, „sărurile acceptabile farmaceutic" se referă la derivaţi ai compusilor divulgaţi în care compusul părinte este modificat prin transformarea unui radical acidic sau bazic existent la forma sa de sare. Exemplele de săruri acceptabile farmaceutic includ, dar nu sunt limitate la, săruri de acizi minerali sau organici de reziduuri bazice cum ar fi amine; săruri alcaline sau organice de reziduuri acidice cum ar fi acizi carboxilici; şi altele asemenea. Sărurile acceptabile farmaceutic din prezenta invenţie includ sărurile netoxice ale compusului părinte formate, de exemplu, din acizi anorganici sau organici netoxici. Sărurile acceptabile farmaceutic din prezenta invenţie pot fi sintetizate din compusul părinte care conţine un radical bazic sau acidic prin metode chimice convenţionale. În general, astfel de săruri pot fi preparate prin punerea în reacţie a formelor de acid sau bază liberă a acestor compuşi cu o cantitate stoechiometrică de bază sau acid adecvată în apă sau într-un solvent organic, sau într-un amestec al celor două. Liste de săruri adecvate sunt găsită în Remington's Pharmaceutical Sciences, ed. a 17-a, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, pag. 1418 şi Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977).

Sinteză

Compuşii invenţiei, incluzând săruri ale acestora, pot fi preparaţi utilizând tehnici cunoscute de sinteză organică şi pot fi sintetizaţi în conformitate cu oricare din numeroasele căi sintetice posibile.

Reacţiile pentru prepararea compuşilor invenţiei pot fi efectuate în solvenţi adecvaţi care pot fi cu uşurinţă selectaţi de către o persoană calificată în domeniul sintezei organice. Solvenţii adecvaţi pot fi substanţial nereactivi cu materiile prime (reactanţi), intermediarii, sau produsele la temperaturile la care sunt efectuate reacţiile, de exemplu, temperaturi care pot varia de la temperatura de congelare a solventului până la temperatura de fierbere a solventului. O reacţie dată poate fi efectuată într-un solvent sau într-un amestec de mai mult de un solvent. Depinzând de etapa particulară de reacţie, solvenţii adecvaţi pentru o anumită etapă de reacţie pot fi selectaţi de către specialistul calificat.

Preparare compuşilor invenţiei poate implica protejarea şi deprotejarea diferitelor grupări chimice. Necesitatea pentru protejare şi deprotejare, şi selecţia grupărilor de protecţie adecvate, poate fi cu uşurinţă determinată de către o persoană calificată în domeniu. Chimia grupărilor de protecţie poate fi găsită, de exemplu, în T.W. Greene şi P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, ed. a 3-a, Wiley & Sons, Inc., New York (1999).

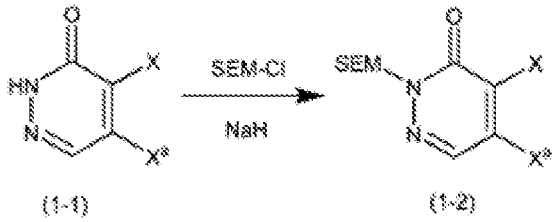
Reacţiile pot fi monitorizate în conformitate cu orice metodă adecvată cunoscută în domeniu. De exemplu, formarea produsului poate fi monitorizată prin mijloace spectroscopice, cum ar fi spectroscopia de rezonanţă magnetică nucleară (de exemplu, ^{1}H sau ^{13}C), spectroscopia cu infraroşii, spectrofotometria (de exemplu, UV-vizibil), sau spectrometria de masă, sau prin cromatografie cum ar fi cromatografie de lichide de înaltă performanţă (HPLC) sau cromatografie în strat subţire.

Expresiile, „temperatura ambiantă", „temperatura camerei", şi „RT", aşa cum s-au utilizat în acest document, sunt înţelese în domeniu, şi se referă în general la o temperatură, *de exemplu* o temperatură de reacţie, care este aproximativ temperatura din camera în care este efectuată reacţia, de exemplu, o temperatură de la aproximativ 20°C până la aproximativ 30°C.

Compuşii cu Formula I pot fi preparaţi în conformitate cu numeroase căi preparatoare cunoscute în literatură. Exemplele de metode sintetice pentru prepararea compuşilor invenţiei sunt furnizate în Schemele de mai jos. În afară de cazul când se notează altfel, toţi substituenţii sunt cum s-au definit aici.

În procedeul reprezentat în Schema 1, un compus substituit adecvat, continând halogen (adică, X^a = Cl sau Br) cu Formula (1-1) este protejat ca compusul 2-(trimetilsilil)etoximetil eter („SEM") cu Formula (1-2) prin tratament cu clorură de 2-(trimetilsilil)etoximetil („SEM-Cl") în prezenţa hidrurii de sodiu (NaH).

Schema 1



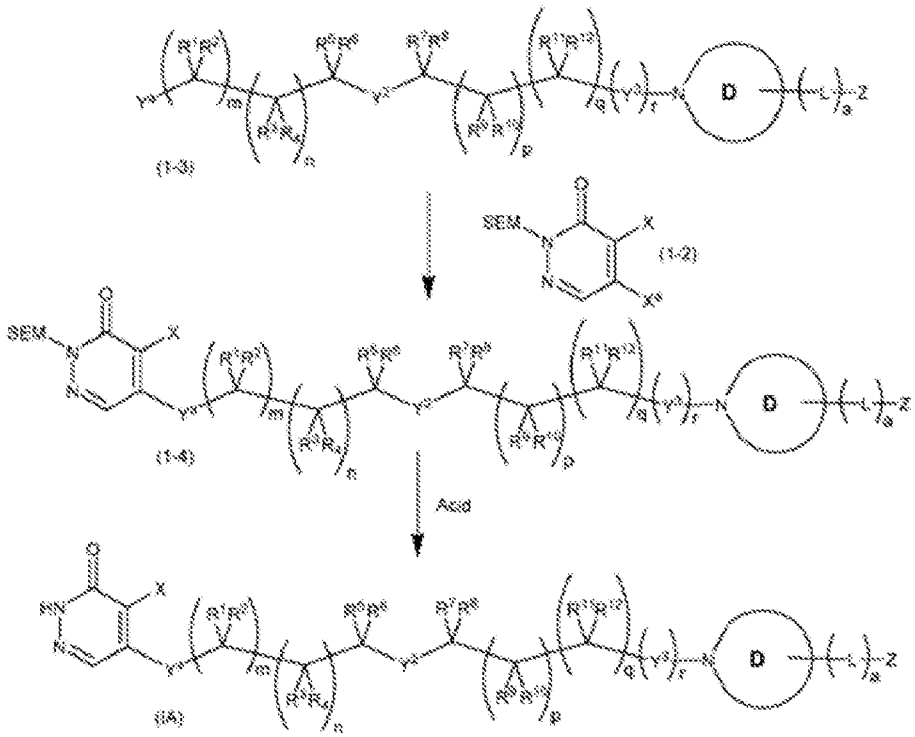
(1-1) (1-2)

Compus cu Formula (1-2) poate fi reacţionat cu o varietate de nucleofile pentru a furniza compuşi cu Formula (I) după deprotejarea grupării de protecţie SEM, aşa cum se arată în Schemele 2-4.

În procedeul reprezentat în Schema 2, compusul cu Formula (1-2) (în care Y^a este O, NR^Y, sau S) este reacţionat cu un compus având Formula (1-3) în prezenţa unei baze (de exemplu, trietilamină sau

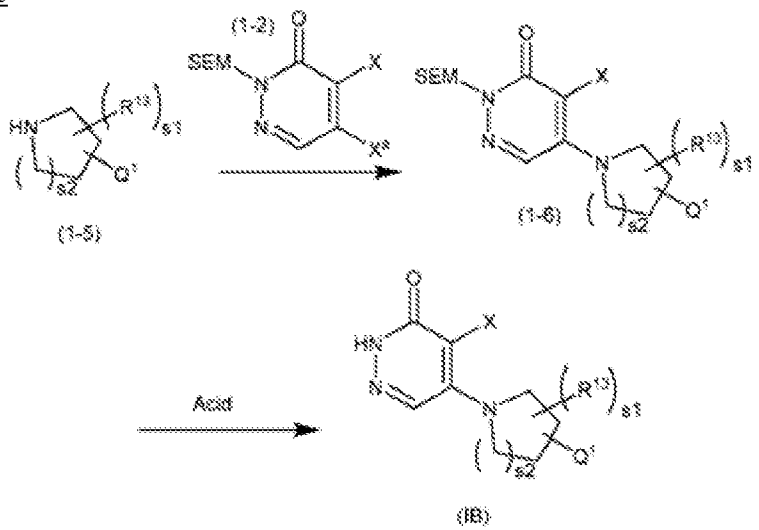
Cs_2CO_3) pentru a furniza un compus cu Formula (1-4). Deprotejarea cu un acid (de exemplu, acid trifluoroacetic sau acid clorhidric) furnizează un compus cu Formula (IA).

Schema 2



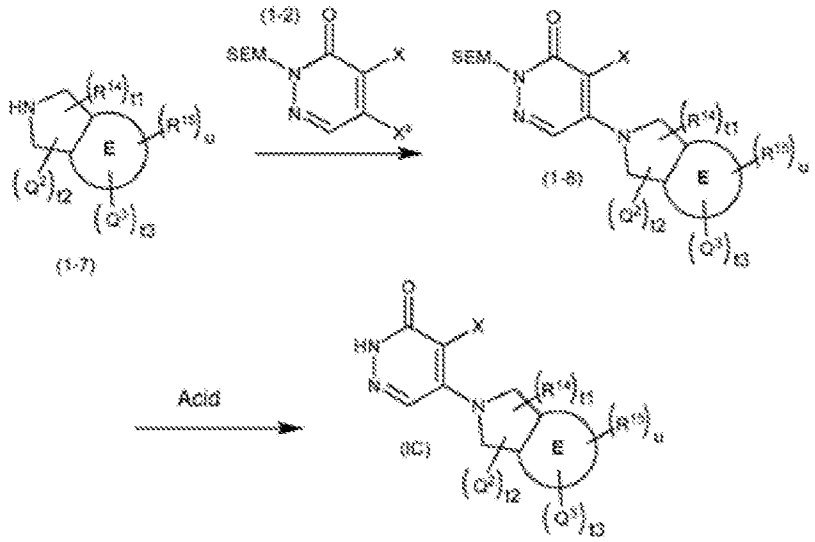
În procedeul reprezentat în Schema 3, compusul cu Formula (1-2) este reacţionat cu un compus având Formula (1-5) în prezenţa unei baze (*de exemplu,* trietilamină sau Cs_2CO_3) pentru a furniza un compus cu Formula (1-6). Deprotejarea cu un acid (*de exemplu,* acid trifluoroacetic sau acid clorhidric) furnizează un compus cu Fformula (IB).

Schema 3



În procedeul reprezentat în Schema 4, compusul cu Formula (1-2) este reacţionat cu un compus având Formula (1-7) în prezenţa unei baze (*de exemplu,* trietilamină sau Cs_2CO_3) pentru a furniza un compus cu Formula (1-8). Deprotejarea cu un acid (*de exemplu,* acid trifluoroacetic sau acid clorhidric) furnizează un compus cu Formula (IC).

Schema 4



Metode de utilizare

Compuşii invenţiei pot inhiba activitatea PARP7. De exemplu, compuşii invenţiei pot fi utilizaţi pentru a inhiba activitate a PARP7 într-o celulă sau la un individ sau pacient care are nevoie de inhibarea enzimei prin administrarea unei cantităţi inhibatoare dintr-un compus al invenţiei la celulă, individ, sau pacient.

Ca inhibitori PARP7, compuşii invenţiei sunt utili în tratamentul diferitelor boli asociate cu expresia anormală sau activitatea PARP7. De exemplu, compuşii invenţiei sunt utili în tratamentul cancerului. În unele realizări, cancerele tratabile în conformitate cu prezenta invenţie includ cancer la sân, al sistemului nervos central, de endometriu, la rinichi, al intestinului gros, la plămâni, de esofag, de ovare, de pancreas, de prostată, de stomac, de cap şi gât (aerodigestiv superior), al tractului urinar, de colon, şi altele.

În unele realizări, cancerele tratabile în conformitate cu prezenta invenţie includ malignităţi hematopoietice cum ar fi leucemia şi limfomul. Exemplele de limfoame includ limfom Hodgkin's sau non-Hodgkin, mielom multiplu, limfom cu celule B (de exemplu, limfom difuz cu celule B mari (DLBCL)), limfom limfocitar cronic (CLL), limfom cu celule T, limfom cu celule păroase, şi limfom Burkett. Exemplele de leucemii includ leucemie limfocitară acută (ALL), leucemie mielogenă acută (AML), leucemie limfocitară cronică (CLL), şi leucemie mielogenă cronică (CML).

Alte cancere tratabile prin administrarea compuşilor invenţiei includ cancer hepatic (de exemplu, carcinom hepatocelular), cancer la vezică, cancer osos, gliom, cancer la sân, cancer de col uterin, cancer la colon, cancer endometrial, cancer epitelial, cancer la esofag, sarcom Ewing, cancer pancreatic, cancer la vezica biliară, cancer gastric, tumori gastrointestinale, cancer la cap şi gât (csncer aerodigestiv superior), cancere intestinale, sarcom Kaposi, cancer la rinichi, cancer laringeal, cancer hepatic (de exemplu, carcinom hepatocelular), cancer pulmonar, cancer la prostată, cancer rectal, cancer la piele, cancer la stomac, cancer testicular, cancer la tiroidă, şi cancer uterin.

În unele realizări, cancerul tratabil prin administrarea compuşilor invenţiei este mielom multiplu, DLBCL, carcinom hepatocelular, cancer la vezică, cancer la esofag, cancer la cap şi gât (cancer aerodigestiv superior), cancer la rinichi, cancer la prostată, cancer rectal, cancer la stomac, cancer la tiroidă, cancer uterin, şi cancer la sân.

Inhibitorii PARP7 ai invenţiei pot avea de asemenea utilitate terapeutică în tulburările înrudite cu PARP7 în domenii de boală cum ar fi cardiologie, virologie, neurodegenerare, inflamaţie, şi durere, în special unde bolile sunt caracterizate prin supraexprimare sau activitate crescută a PARP7.

Aşa cum s-a utilizat în acest document, termenul „celulă" se înţelege că se referă la o celulă care este *in vitro, ex vivo* sau *in vivo*. În unele realizări, o celulă *ex vivo* poate fi parte a unei mostre de ţesut excizată de la un organism cum ar fi un mamifer. În unele realizări, o celulă *in vitro* poate fi o celulă într-o cultură celulară. În unele realizări, o celulă *in vivo* este o celulă care trăieşte într-un organism cum ar fi un mamifer.

Aşa cum s-a utilizat în acest document, termenul „punere în contact" se referă la aducerea împreună a radicalilor indicaţi într-un sistem *in vitro* sau într-un sistem *in vivo*. De exemplu, „punerea în contact" a PARP7 sau „punerea în contact" a unei celule cu un compus al invenţiei include administrarea unui compus din prezenta invenţie la un individ sau pacient, cum ar fi un om, având PARP7, precum şi,

de exemplu, introducerea unui compus al invenţiei într-o mostră conţinând o preparare celulară sau purificată conţinând PARP7.

Aşa cum s-a utilizat în acest document, termenii „individ” sau „pacient”, utilizaţi interschimbabil, se referă la mamifere, şi în special oameni.

Aşa cum s-a utilizat în acest document, exprimarea „cantitate eficientă terapeutic” se referă la cantitatea de compus activ sau agent farmaceutic care declanşează răspunsul biologic sau medicinal într-un ţesut, sistem, animal, individ sau om care este urmărit de către un cercetător, veterinar, medic sau alt clinician.

Aşa cum s-a utilizat în acest document termenul „tratare” sau „tratament” se referă la 1) inhibarea bolii la un individ care experimentează sau afişează patologia sau simptomatologia bolii (*adică,* oprirea dezvoltării în continuare a patologiei şi/sau simptomatologiei), sau 2) ameliorarea bolii la un individ care experimentează sau afişează patologia sau simptomatologia bolii (*adică,* inversarea patologiei şi/sau simptomatologiei).

Aşa cum s-a utilizat în acest document termenul „prevenirea” sau „prevenire” se referă la prevenirea bolii la un individ care poate fi predispus la boală dar încă nu experimentează sau afişează patologia sau simptomatologia bolii.

Terapie de combinaţie

Unul sau mai mulţi agenţi farmaceutici suplimentari sau metode de tratament cum ar fi, de exemplu, agenţii chimioterapeutici sau alţi agenţi anticancer, amelioratori imuni, imunosupresive, imunoterapii, radiaţie, vaccinuri antitumorale şi antivirale, terapie cu citokine (*de exemplu,* IL2, GM-CSF, *etc.*), şi/sau kinază (tirozină sau serină/treonină), inhibitori epigenetici sau de transducţie a semnalului, pot fi utilizate în combinaţie cu compuşii prezentei invenţii. Agenţii pot fi combinaţi cu prezenţii compuşi într-o singură formă de dozare, sau agenţii pot fi administraţi simultan sau secvenţial ca forme de dozare separate.

Agenţii adecvaţi pentru utilizare în combinaţie cu compuşii prezentei invenţii pentru tratamentul cancerului includ agenţi chimioterapici, terapii ţintite împotriva cancerului, imunoterapii sau terapia cu radiaţie. Compuşii acestei invenţii pot fi eficienţi în combinaţie cu agenţi antihormonali pentru tratament cancerului la sân şi a altor tumori. Exemplele adecvate sunt agenţi anti-estrogen incluzând dar fără a se limita la tamoxifen şi toremifen, inhibitori de aromatază incluzând dar fără a se limita la letrozol, anastrozol, şi exemestan, adrenocorticosteroizi (de exemplu prednison), progestine (de exemplu megastrol acetat), şi antagonişti ai receptorului estrogen (de exemplu fulvestrant). Agenţii anti-hormon adecvaţi utilizaţi pentru tratamentul prostatei şi a altor cancere pot fi de asemenea combinaţi cu compuşii prezentei invenţii. Aceştia includ anti-androgeni incluzând dar fără a se limita la flutamide, bicalutamide, şi nilutamide, analogi ai hormonului de eliberare a hormonului de luteinizare (LHRH) incluzând leuprolid, goserelin, triptorelin, şi histrelin, anyagonişti LHRH (de exemplu degarelix), blocanţi ai receptorului androgen (de exemplu enzalutamidă) şi agenţi care inhibă producţia de androgen (de exemplu abirateronă).

Inhibitorii angiogenezei pot fi eficienţi în unele tumori în combinaţie cu inhibitorii FGFR. Acştia includ anticorpi împotriva VEGF sau VEGFR sau inhibitori ai kinazei de VEGFR. Anticorpii sau alte proteine terapeutice împotriva VEGF includ bevacizumab şi aflibercept. Inhibitorii de kinaze VEGFR kinaze şi alţi inhibitori ai anti-angiogenezei includ dar nu se limitează la sunitinib, sorafenib, axitinib, cediranib, pazopanib, regorafenib, brivanib, şi vandetanib.

Agenţii chimioterapeutici adecvaţi sau alţi agenţi anti-cancer includ, de exemplu, agenţi alchilanţi (incluzând, fără limitare, iperite de azot, derivaţi de etilenimine, alchil sulfonaţi, nitrosouree şi triazene) cum ar fi muştal de uracil, clormetină, ciclofosfamidă (Citoxan™), ifosfamidă, melfalan, clorambucil, pipobroman, trietilen-melamină, trietilentiofosforamină, busulfan, carmustină, lomustină, streptozocin, dacarbazină, şi temozolomidă.

Alţi agenţi anticancer includ terapii cu anticorpi la punctul de control sau la moleculele costimulatoare cum ar fi CTLA-4, PD-1, PD-L1 sau 4-1BB, respectiv, sau anticorpi la citokine (IL-10, TGF-β, etc.). Exemplele de anticorpi pentru imunoterapie împotriva cancerului includ pembrolizumab, ipilimumab, nivolumab, atezolizumab şi durvalumab. Agenţii anticancer suplimentari include terapii cu anticorpi direcţionaţi spre suprafaţa moleculelor cancerelor hematologice cum ar fi ofatumumab, rituximab şi alemtuzumab.

Metodele pentru administrarea sigură şi eficientă a celor mai mulţi din aceşti agenţi chimioterapici sunt cunoscute celor calificaţi în domeniu. În plus, administrarea lor este descrisă în literatura standard. De exemplu, administrarea multor agenţi chimioterapeutici este descrisă în the „Physicians' Desk Reference” (PDR, de exemplu, ediţia 1996, Medical Economics Company, Montvale, NJ).

Formulări farmaceutice şi forme de dozare

Când sunt utilizaţi ca agenţi farmaceutici, compuşii invenţiei pot fi administraţi sub formă de compoziţii farmaceutice. O compoziţie farmaceutică se referă la o combinaţie dintr-un compus al invenţiei, sau sarea sa acceptabilă farmaceutic, şi cel puţin un purtător acceptabil farmaceutic. Aceste compoziţii pot fi preparate într-o manieră bine cunoscută în domeniul farmaceutic, şi pot fi administrate pe o varietate de căi, depinzând dacă este dorit tratamentul local sau sistemic şi de zona care urmează să fie tratată. Administrarea poate fi orală, topică (incluzând oftalmică şi la membranele mucozale incluzând livrarea intranazală, vaginală şi rectală), pulmonară (*de exemplu,* prin inhalare sau insuflare de pulberi sau aerosoli, inclusiv prin nebulizator; intratraheală, intranazală, epidermală şi transdermală), oculară, sau parenterală.

Această invenţie include de asemenea compoziţii farmaceutice care conţin, ca ingredient activ, unul sau mai mulţi compuşi de mai sus ai invenţiei în combinaţie cu unul sau mai mulţi purtători acceptabili farmaceutic. În realizarea compoziţiilor invenţiei, ingredientul activ este de obicei amestecat cu un excipient, diluat cu un excipient sau inclus într-un astfel de purtător în formă de, de exemplu, o capsulă, pliculeţ, hârtie, sau alt recipient. Când excipientul serveşte ca diluant, el poate fi un material solid, semi-solid, sau lichid, care acţionează ca vehicul, purtător sau mediu pentru ingredientul activ. Astfel, compoziţiile pot fi sub formă de tablete, pilule, pulberi, pastile, pliculeţe, caşete, elixire, suspensii, emulsii, soluţii, siropuri, aerosoli (ca un solid sau într-un mediu lichid), unguente conţinând, de exemplu, până la 10% din masa compusului activ, capsule de gelatină moi şi tari, supozitoare, soluţii sterile injectabile, şi pulberi ambalate steril.

Compoziţiile pot fi formulate într-o formă de dozare unitară. Termenul „formă de dozare unitară" se referă la o unitate discretă fizic adecvată ca dozaje unitare pentru subiecţii umani şi alte mamifere, fiecare unitate conţinând o cantitate predeterminată de material activ calculată pentru a produce efectul terapeutic dorit, în asociere cu un excipient farmaceutic adecvat.

Compusul activ poate fi eficient pe un interval de dozare larg şi este în general administrat într-o cantitate eficientă farmaceutic. Se va înţelege totuşi că, cantitatea compusului de fapt administrată va fi uzual determinată de către un medic, în conformitate cu circumstanţe relevante, incluzând afecţiunea care trebuie tratată, calea de administrare aleasă, compusul actual administrat, vârsta, greutatea, şi răspunsul pacientului individual, severitatea simptomelor pacientului, şi altele asemenea.

Pentru prepararea compoziţiilor solide cum ar fi tabletele, ingredientul activ principal este amestecat cu un excipient farmaceutic pentru a forma o compoziţie pre-formulată solidă care conţine un amestec omogen dintr-un compus din prezenta invenţie. Când se face referire la aceste compoziţii pre-formulate ca omogene, ingredientul activ este de obicei dispersată uniform prin compoziţie astfel încât compoziţia poate fi cu uşurinţă subdivizată forme de dozare unitare efectiv egale, cum ar fi tabletele, pilulele şi capsulele. Această pre-formulare solidă este apoi subdivizată în forme de dozare unitare de tipul descris mai sus conţinând de la, de exemplu, 0,1 până la aproximativ 500 mg de ingredient activ din prezenta invenţie.

Tabletele sau pilulele din prezenta invenţie pot fi acoperite sau altfel compuse pentru a furniza o formă de dozare care oferă avantajul acţiunii prelungite. De exemplu, tableta sau pilula pot cuprinde o componentă de dozaj interior şi o componentă de dozaj exterior, cea din urmă fiind în forma unei anvelope peste prima. Cele două componente pot fi separate printr-un strat enteric care serveşte sa reziste dezintegrării din stomac şi să permită componentei interioare să treacă intactă în duoden sau să fie eliberată cu întârziere. O varietate de materiale pot fi utilizate pentru astfel de straturi enterice sau acoperiri, astfel de materiale incluzând un număr de acizi polimerici şi amestecuri de acizi polimerici cu astfel de materiale ca şelac, alcool cetilic, şi acetat de celuloză.

Formele lichide în care compuşii şi compoziţiile prezentei invenţii pot fi încorporaţi pentru administrare orală sau prin injecţie includ soluţii apoase, siropuri aromate adecvate, suspensii apoase sau uleioase, şi emulsii aromate cu uleiuri comestibile cum ar fi ulei din seminţe de bumbac, ulei de susan, ulei de nucă de cocos, sau ulei de arahide, precum şi elixire şi vehicule farmaceutice similare.

Compoziţiile pentru inhalare sau insuflare includ soluţii şi suspensii în solvenţi apoşi sau organici, acceptabili farmaceutic, sau amestecuri ale acestora, şi pulberi. Compoziţiile lichide sau solide pot conţine excipienţi acceptabili farmaceutic adecvaţi cum s-a descris mai sus. În unele realizări, compoziţiile sunt administrate pe cale orală sau respiratorie nazală pentru efect local sau sistemic. Compoziţiile pot fi nebulizate prin utilizarea de gaz inert. Soluţiile nebulizate pot fi respirate direct din dispozitivul de nebulizare sau dispozitivul de nebulizare poate fi ataşat la cagula unei măşti faciale, sau la o maşină de respirat cu presiune pozitivă intermitentă. Compoziţiile sub formă de soluţie, suspensie, sau pulbere pot fi administrate oral sau nazal din dispozitive care livrează formularea într-o manieră adecvată.

Cantitatea compusului sau compoziţiei administrate unui pacient va varia depinzând de ce este administrat, scopul administrării, cum ar fi profilaxie sau terapie, starea pacientului, maniera administrării, şi altele asemenea. În aplicaţiile terapeutice, compoziţiile pot fi administrate unui pacient

care deja suferă de o boală, într-o cantitate suficientă pentru a vindeca sau cel puţin a opri parţial simptomele bolii şi complicaţiile sale. Dozele eficiente vor depinde de afecţiunea bolii care este tratată precum şi de raţionamentul medicului curant depinzând de factori cum ar fi severitatea bolii, vârsta, greutatea şi afecţiunea generală a pacientului, şi altele asemenea.

Compoziţiile administrate unui pacient pot fi sub forma compoziţiilor farmaceutice descrise mai sus. Aceste compoziţii pot fi sterilizate prin tehnici de sterilizare convenţionale, sau pot fi filtrate steril. Soluţiile apoase pot fi ambalate pentru utilizare aşa cum sunt, sau liofilizate, preparatele liofilizatee fiind combinate cu un purtător apos steril înainte de administrare.

Dozajul terapeutic al compuşilor din prezenta invenţie poate varia în conformitate cu, de exemplu, utilizarea particulară pentru care tratamentul este făcut, maniera de administrarea a compusului, sănătatea şi afecţiunea pacientului, şi raţionamentul medicului curant. Proporţia sau concentrare dintr-un compus al invenţiei într-o compoziţie farmaceutică poate varia depinzând de un număr de factori incluzând dozajul, caracteristicile chimice (de exemplu, hidrofobicitatea), şi calea de administrare. De exemplu, compuşii invenţiei pot fi furnizaţi într-o soluţie apoasă de tampon fiziologic conţinând aproximativ 0,1 până la aproximativ 10% m/v al compusului pentru administrare parenterală. Unele intervale de dozare tipice sunt de la aproximativ 1 µg/kg până la aproximativ 1 g/kg din greutatea corporală pe zi. În unele realizări, intervalul de dozare este de la aproximativ 0,01 mg/kg până la aproximativ 100 mg/kg din greutatea corporală pe zi. Dozajul este probabil să depindă de astfel de variabile ca tipul şi măsura progresului bolii sau tulburării, starea globală de sănătate a pacientului particular, eficacitatea biologică relativă a compusului selectat, formularea unui excipient, şi calea sa de administrare. Dozele eficiente pot fi extrapolate din curbe de răspuns la doză derivate din sisteme de testare *in vitro* sau pe modele la animale.

Compuşii invenţiei pot fi de asemenea formulaţi în combinaţie cu unul sau mai multe ingrediente active suplimentare care pot include orice agent farmaceutic cum ar fi agenţi antivirali, agenţi anticancer, vaccinuri, anticorpi, amelioratori imuni, imunosupresori, agenţi antiinflamatori şi altele asemenea.

EXEMPLE

Invenţia este definită prin revendicări. Orice exemple care se încadrează în afara domeniului de aplicare al revendicărilor sunt furnizate pentru referinţă.

Echipament: Spectrele ^{1}H RMN au fost înregistrate la 300 sau 400 MHz utilizând un spectrometru Bruker AVANCE 300 MHz/400 MHz. Interpretarea RMN a fost efectuată utilizând software-ul Bruker Topspin pentru atribuirea deplasării chimice şi multiplicitate. În cazurile în care au fost observate două maxime adiacente de înălţime egală sau inegală, aceste două maxime pot fi etichetate fie ca multiplet sau fie ca dublet. În cazul unui dublet, poate fi atribuită o constantă de cuplare utilizând acest software. În orice exemplu dat, unul sau mai mulţi protoni pot să nu fie observaţi din cauza obscurităţii de către maximele de apă şi/sau solvent. Echipamentul şi condiţiile LCMS sunt după cum urmează:

1. LC (condiţie bazică): Shimadzu LC-20AD, pompă binară, detector cu matrice de diode. Coloană: Kinetex 2,6 µm EVO C18 100A, 50*3,0 mm, 2,6 um. Fază mobilă: A: Apă/5mM NH_4HCO_3, B: Acetonitril. Debit: 1,2 mL/min la 40 °C. Detector: 254 nm, 220 nm. Timp de stop gradient, 2,9 min. Tabel de variaţie în timp:

T (min)	A(%)	B(%)
0,01	90	10
2,10	5	95
2,70	5	95
2,90	90	10

2. LC (condiţie acidică): Shimadzu LC-20AD, pompă binară, detector cu matrice de diode. Coloană: Ascentis Exprimă C18, 50*3,0 mm, 2,7 um. Fază mobilă: A: Apă/0,05%TFA, B: Acetonitril/0,05%TFA. Debit: 1,5 mL/min la 40 °C. Detector: 254 nm, 220 nm. Timp de stop gradient, 2,9 min. Tabel de variaţie în timp:

T (min)	A(%)	B(%)
0,01	90	5
2,10	5	95
2,70	5	95

T (min)	A(%)	B(%)
2,90	90	5

1. S:LCMS-2020, Quadrupole LC/MS, sursă ionică: ES-API, TIC: 90~900 m/z, Fragmentor: 60, Flux de gaz pentru uscare: 15 L/min, Flux de gaz pentru nebulizare: 1,5 L/min, Temperatură de uscare a gazului:250°C, Vcap: 1100V.

2. Preparare mostră: mostrele au fost dizolvate în ACN sau metanol la 1~10 mg/mL, apoi filtrate printr-o membrană de filtru de 0,22 μm. Volum de injecţie: 1~10 μL.

Analiza XRPD: pentru analiza XRPD, a fost utilizat difractometrul cu raze X pe pulbere PANalytical Empyrean/X' Pert3. Parametrii XRPD utilizaţi sunt listaţi mai jos:

Parametri XRPD

Parametri	**CPE-026 (mod reflexie)**	**CPE-135 (mod reflexie)**	**CPE-221 (mod reflexie)**
Model	Empyrean	X' Pert3	X' Pert3
Lungime de undă raze X	Cu, kα,	Cu, kα,	Cu, kα,
	Kα1 (Å): 1,540598,	Kα1 (Å): 1,540598,	Kα1 (Å): 1,540598,
	Kα2 (Å): 1,544426	Kα2 (Å): 1,544426	Kα2 (Å): 1,544426
	Raport intensitate Kα2/Kα1: 0,50	Raport intensitate Kα2/Kα1: 0,50	Rapor intensitate Kα2/Kα1: 0,50
Setări tub raze X	45 kV, 40 mA	45 kV, 40 mA	45 kV, 40 mA
Fantă divergenţă	Automat	1/8°	1/8°
Mod scanare	Continuu	Continuu	Continuu
Interval scanare (2θ/°)	3°~40°	3°~40°	3°~40°
Dimensiune etapă (2θ/°)	0,0167	0,0263	0,0263
Timp etapă scanare (s)	17,780	46,665	39,525
Timp testare (s)	5 min 30 s	5 min 04 s	4 min 27 s

Termenul „2Th" se referă la 2-teta. Termenul „FWIM" se referă la lăţimea completă la jumătatea maximului. Termenul „int. rel." se referă la intensitate relativă.

Analiza DSC/TGA: datele TGA au fost colectate utilizând un TA Q5000/Q5500 TGA de la TA Instruments. DSC a fost efectuată utilizând un TA Q2000/Q2500 DSC de la TA Instruments. Parametri detaliaţi utilizaţi sunt listaţi mai jos:

Parametri pentru TGA şi DSC

Parametri	**TGA**	**DSC**
Metodă	Pantă	Pantă
Tavă mostră	Aluminiu, deschisă	Aluminiu, sertizată
Temperatură	RT- temperatură dorită	25°C – temperatură dorită
Rată încălzire	10°C/min	10°C/min
Gaz de purjare	N_2	N_2

Analiza DVS: DVS a fost măsurată printr-un SMS (Sisitem de Masurare a Suprafeţei) DVS Intrinsic. Umiditatea relativă la 25°C a fost calibrată împotriva punctului de delichescenţă al LiCl, $Mg(NO_3)_2$ şi KCl. Parametrii pentru testul DVS sunt listaţi mai jos:

Parametrii pentru testul DVS

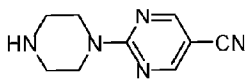
Parametrii	**DVS**
Temperatură	25°C

Parametrii	DVS
Dimensiunea mostrei	10 ~ 20 mg
Gaz şi debit	N_2, 200 mL/min
dm/dt	0,002%/min
Min. durata stabilităţii dm/dt	10 min
Timp de echilibru max.	180 min
Interval RH	95% RH-0% RH-95% RH
Dimensiune etapă RH	10% (90% RH-0% RH-90% RH)
	5% (95% RH-90% RH şi 90% RH-95% RH)
RH = umiditate relativă. dm/dt = rata modificării conţinutului de umezeală în timp.	

Definiţii: ACN (acetonitril); Ac_2O (anhidridă acetică); AIBN (2,2'-azobis(2-metilpropionitril); BHMPO (N1,N2-bis(4-hidroxi-2,6-dimetilfenil)oxalamidă); Boc (*terţ-butoxi*carbonil); Boc_2O (dicarbonat de di-*terţ-butil*); CAN (cerium (IV) nitrat de amoniu); CsF (fluorură de cesiu); CuI (iodură de cupru); CCl_4 (tetraclorură de carbon); CH_3CN (acetonitril); $CDCl_3$ (cloroform deuterat); CD_3OD (metanol deuterat); $Cu(acac)_2$ (acetilacetonat de cupru(II)); Dess Martin (1,1,1-Tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3-(1*H*)-onă); DBU (1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-enă); DCM (diclorometan); DEA (dietilamină); DEAD (azodicarboxilat de dietil); DIAD (azodicarboxilat de diizopropil); DIPEA (N,N-diizopropiletilamină); DMF (*N*,*N*-dimetilformamidă); DMAP (4-dimetil aminopiridină); DMSO (dimetilsulfoxid); DMSO-d_6 (dimetilsulfoxid deuterat); DPPA (difenilfosforil azidă); eq (echivalent); EDCI (1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimidă); EtOAc (acetat de etil); EtOH (etanol); g (gram); h (oră); catalizator Grubbs de a 2-a generaţie (1,3-Bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidiniliden)dicloro(fenilmetilen)(triciclohexilfosfină)ruteniu; (HATU(1-[bis (dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinium 3-oxid hexafluorofosfat); HOBT (hidroxibenzotriazol); ^1H RMN (rezonanţă magnetică nucleară de protoni); HCl (acid clorhidric); Hz (hertz); IPA (alcool izopropilic); K_2CO_3 (carbonat de potasiu); L (litru); LiCl (clorură de litiu); LCMS (cromatografie de lichide-spectrometrie de masă); M (molar); MeOH (metanol); mg (miligrame); MHz (megahertz); min (minute); MtBE (metil *terţ-butil* eter); mL (mililitru), mmol (milimoli); Ms_2O (anhidridă metansulfonică); NaCl (clorură de sodiu); NaH (hidrură de sodiu); NaHMDS (bis(trimetilsilil)amidă de sodiu); NH_4Cl (clorură de amoniu); NaN_3 (azidă de sodiu); NBS (N-bromo succinimidă); NMP (N-metil-2-pirolidonă); $Pd(alil)Cl_2$ (Bis(η3-alil)di(μ-cloro)dipaladiu(II)); $Pd(dppf)Cl_2$([1,1'-Bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu(II)); prep-HPLC (cromatografie preparativă de lichide de înaltă performanţă); ppm (părţi pe milion); PMB (4-metoxi benzil); Rockphos (2-Di(*terţ-butil*)fosfino-2,4,6'-triizopropil-3-metoxi-6-metilbifenil)); RT (temperatura camerei); SEM (2-(trimetilsilil)etoximetil); SEMCI (clorură de 2-(trimetilsilil)etoximetil); TBAF (fluorură de tetrabutil amoniu); TEA (trietil amină); THF (tetrahidrofuran); TsCl (clorură de tosil); tR (timp de retenţie); T3P (anhidridă 1-propanfosfonică); TfOH (trifluoroacid metansulfonic); TFA (acid trifluoroacetic); TLC (cromatografie în strat subţire); TMSI (iodotrimetil silan); v/v (volum/volum).

Sinteză de Intermediari

Int-A1: Diclorhidrat de 2-(piperazin-1-il)pirimidin-5-carbonitril



2HCl

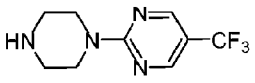
Etapa 1: 4-(5-Cianopirimidin-2-il)piperazin-1-carboxilat de terţ-butil

O soluţie de 2-cloropirimidin-5-carbonitril (5 g, 35,83 mmol, 1 echiv), piperazin-1-carboxilat de terţ-butil (6,7 g, 35,97 mmol, 1,00 echiv) şi K_2CO_3 (9,9 g, 71,63 mmol, 2,00 echiv) în NMP (80 mL) a fost agitată timp de 1 oră la 80°C. Amestecul rezultat a fost diluat cu 1L de apă, şi solidele au fost colectate prin filtrare şi uscate în cuptor pentru a da 8,4 g de compus din titlu ca solid alb. LCMS: $[M+H]^+$ 290,15.

Etapa 2: Diclorhidrat de 2-(piperazin-1-il)pirimidin-5-carbonitril

O soluţie de 4-(5-cianopirimidin-2-il)piperazin-1-carboxilat de terţ-butil (8,4 g, 29,03 mmol, 1 echiv) în HCl/dioxan (40 mL, 4M) a fost agitată timp de 1 oră la RT, şi apoi soluţia rezultată a fost concentrată sub vid pentru a da 6,4 g (76%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS: $[M+H]^+$ 190,10.

Int-A2: Diclorhidrat de 2-(piperazin-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidină



2HCl

Etapa 1: 4-[5-(Trifluorometil)pirimidin-2-il]piperazin-1-carboxilat de terț-butil

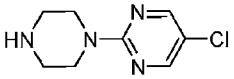
O soluție de 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidină (100 g, 550 mmol, 1,05 echiv), piperazin-1-carboxilat de *terț*-butil (96,7 g, 520 mmol, 1 echiv), și K_2CO_3 (151,8 g, 1100 mmol, 2 echiv) în NMP (800 mL) a fost agitată timp de 1 oră la 80°C urmată de adăugarea a 2,5 L de H_2O. Solidele au fost colectate prin filtrare pentru a da 190 g (94%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS: $[M+H]^+$ 333,16.

Etapa 2: 2-(Piperazin-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidină

O soluție de 4-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperazin-1-carboxilat de *terț*-butil (190 g, 571,73 mmol, 1 echiv) în HCl/dioxan (800 mL/4M) a fost agitată timp de 1 oră la RT. Solidele au fost colectate prin filtrare pentru a da 154 g (99%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS: $[M+H]^+$199,08.

Int-A3: Diclorhidrat de 5-cloro-2-(piperazin-1-il)pirimidină

2HCl



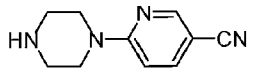
Etapa 1: 4-(5-Cianopiridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de terț-butil

O soluție de 2,5-dicloropirimidină (19,4 g, 13,00 mmol, 1,05 echiv), piperazin-1-carboxilat de *terț*-butil (23 g, 12,40 mmol, 1 echiv), și K_2CO_3 (34 g, 25,00 mmol, 2 echiv) în NMP (500 mL) a fost agitată timp de 1 oră la 80°C urmată de adăugarea a 600 mL de H_2O care a fost adăugată la soluția rezultată. Solidele au fost colectate prin filtrare pentru a da 41 g de compus brut din titlu ca solid alb. LCMS: $[M+H]^+$ 299,13.

Etapa 2: Diclorhidrat de 5-cloro-2-(piperazin-1-il)pirimidină

O soluție de 4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terț*-butil (41 g, 14,00 mmol, 1 echiv) în HCl/dioxan (500 mL/4M) a fost agitată timp de 1 oră la RT. Solidele au fost colectate prin filtrare pentru a da 26,7 g de compus din titlu ca solid alb. LCMS: $[M+H]^+$ 199,08.

Int-A4: Diclorhidrat de 6-(piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril



2HCl

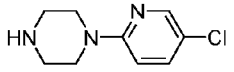
Etapa 1: 4-(5-Cianopiridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de terț-butil

O soluție de 6-cloropiridin-3-carbonitril (90 g, 650 mmol, 1,05 echiv), piperazin-1-carboxilat de *terț*-butil (114,3 g, 620 mmol, 1 echiv), și K_2CO_3 (171,1 g, 124 mmol, 2 echiv) în NMP (500 mL) a fost agitată timp de 1 oră la 80°C urmată de adăugarea a 1,5 L de H_2O care a fost adăugată la soluția rezultată. Solidele au fost colectate prin filtrare pentru a da 195 g de compus din titlu ca solid alb. LCMS: $[M+H]^+$ 289,17.

Etapa 2: Diclorhidrat de 6-(piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril

4-(5-Cianopiridin-2-il)piperazin-1-carboxilatul de *terț*-butil (195 g, 680 mmol, 1 echiv) și HCl/dioxan (800 mL/4M) au fost agitate timp de 1 oră la RT. Solidele au fost colectate prin filtrare pentru a da 160 g de compus din titlu ca solid alb. LCMS: $[M+H]^+$ 189,12.

Int-A5: Diclorhidrat de 1-(5-cloropiridin-2-il)piperazină



2HCl

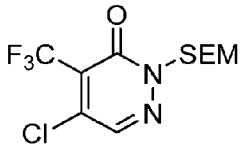
Etapa 1: 4-(5-Cloropiridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de terț-butil

O soluție de piperazin-1-carboxilat de *terț*-butil (10 g, 53,69 mmol, 1,00 echiv), NMP (30 mL), carbonat de potasiu (13,4 g, 96,95 mmol, 1,80 echiv), și 2,5-dicloropiridină (8,7 g, 58,79 mmol, 1,10 echiv) a fost agitată timp de 20 ore la 110°C. La amestecul de reacție s-au adăugat apoi 500 mL de H_2O. Solidele au fost colectate prin filtrare pentru a da 10,2 g (64%) de compus din titlu ca solid galben deschis. LCMS: $[M+H]^+$298,12.

Step2: Diclorhidrat de 1-(5-cloropiridin-2-il)piperazină

O soluţie de 4-(5-cloropiridm-2-il)piperazin-1-carboxilat de *terţ*-butil (10,2 g, 34,25 mmol, 1,00 echiv) şi HCl/dioxan (50 mL/4M) a fost agitată timp de 1 oră la RT. Solidele au fost colectate prin filtrare pentru a da 7,4 g (80%) de compus din titlu ca solid galben deschis. LCMS: $[M+H]^+$ 198,07.

Int-A6: 5-Cloro-4-(trifluorometil)-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piridazin-3(2H)-onă



Etapa 1: 4, 5-Dibromo-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

La o soluţie de 4,5-dibromo-2,3-dihidropiridazin-3-onă (3500 g, 13,78 mol, 1,00 echiv) în DMF (30 L) s-a adăugat hidrură de sodiu (400 g, 16,56 mol, 1,20 echiv) în loturi la 0°C sub azot. Soluţia rezultată a fost agitată timp de 1 oră la RT urmată de adăugarea de [2-(clorometoxi)etil]trimetilsilan (2500 g, 15,2 mol, 1,10 echiv) în picătură la 0°C. Amestecul de reacţie a fost agitat timp de 2 ore la RT. Reacţia a fost apoi stinsă prin adăugarea a 30 L de apă. Soluţia rezultată a fost extrasă cu 3 x 50 L de EtOAc şi straturile organice au fost combinate. Straturile organice au fost spălate cu 3 x 30 L de saramură, uscate pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrate sub presiune redusă pentru a da 4,2 kg de compus din titlu. LCMS: $[M+H]^+$ 384,70.

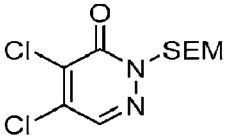
Etapa 2: 4-Bromo-5-cloro-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

La o soluţie de 4,5-dibromo-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (2200 g, 5,73 mol, 1,00 echiv) în NMP (6 L) s-a adăugat clorolitiu (231 g, 5,73 mol, 1,00 echiv) şi soluţia rezultată a fost agitată timp de 4 ore la 95°C. Această reacţie a fost repetată din nou cu un lot mărit de 2000 g. După terminare, cele două loturi de reacţie au fost combinate şi apoi diluate prin adăugarea a 10 L de apă, extrase cu 3 x 20 L de EtOAc şi straturile organice au fost combinate. Straturile organice au fost spălate cu 3 x 20 L de saramură, uscate pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (EtOAc:eter de petrol, 1:50, v/v). În total, din 4,2 kg de material de materie primă 4,5-dibromo-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă, s-au obţinut 2,2 kg (randament 59%) de compus din titlu. LCMS: $[M+H]^+$ 340,90.

Etapa 3: 5-Cloro-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

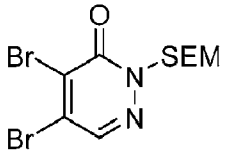
La o soluţie de 4-bromo-5-cloro-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (1100 g, 3,23 mol, 1,00 echiv) în NMP (6 L) la RT s-a adăugat CuI (56 g, 0,64 mol, 0,20 echiv) urmat de adăugarea în picătură de 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetat de metil (1865 g, 9,7 mol, 3,00 echiv). Soluţia rezultată a fost agitată timp de 2 ore la 80°C. Reacţia a fost apoi stinsă prin adăugarea a 10 L de apă şi extrasă cu 3 x 10 L de EtOAc. Straturile organice au fost combinate şi spălate cu 3 x 10 L de saramură, uscate pe sulfat de sodiu anhidru, şi concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (EtOAc/eter de petrol, 1/100, v/v) pentru a da 1030 g (76%) de compus din titlu. LCMS: $[M+H]^+$ 329,00. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,82 (s, 1H), 5,50 (d, J = 27,3 Hz, 2H), 3,74 (dt, J = 12,9, 8,2 Hz, 2H), 0,97 (td, J = 8,3, 5,0 Hz, 2H), 0,01 (d, J = 2,1 Hz, 9H).

Int-A7: 4,5-Dicloro-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă



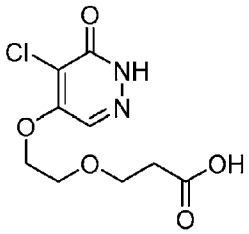
O soluţie de 4,5-dicloro-2,3-dihidropiridazin-3-onă (10 g, 60,62 mmol, 1 echiv) în DMF (40 mL) a fost agitată la 0°C şi s-a adăugat NaH (2,9 g, 121,23 mmol, 2 echiv) la 0°C în câteva loturi. Amestecul a fost agitat timp de 30 min la 0°C urmat de adăugarea a [2-(clorometoxi)etil]trimetilsilan (13 g, 78,80 mmol, 1,3 echiv) încet la 0°C. Soluţia rezultată a fost agitată timp de 10 min suplimentare la 0°C. Reacţia a fost apoi stinsă prin adăugarea a 100 mL de apă. Soluţia rezultată a fost extrasă cu 2 x 80 mL de EtOAc şi straturile organice au fost combinate. Soluţia rezultată a fost extrasă cu 3 x 60 mL de NaCl (apos) şi straturile organice au fost combinate şi concentrate sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (4/96) pentru a da 9 g (50%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M-Cl]^+$ 295,04.

Int-A8: 4,5-Dibromo-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă



La o soluţie de 4,5-dibromo-2,3-dihidropiridazin-3-onă (3500 g, 13,78 mol, 1,00 echiv) în DMF (30 L) s-a adăugat NaH (400 g, 16,56 mol, 1,20 echiv) în loturi la 0°C sub azot. Soluţia rezultată a fost agitată timp de 1 oră la RT, apoi s-a adăugat în picătură 2-(clorometoxi)etil]trimetilsilan (2500 g, 15,2 mol, 1,10 echiv) la 0°C şi s-a agitat timp de 2 ore la RT. Reacţia a fost apoi stinsă prin adăugarea a 30L de apă. Soluţia rezultată a fost extrasă cu 3 x 50 L de EtOAc şi straturile organice au fost combinate. Straturile organice au fost spălate cu 3 x 30 L de saramură, uscate pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrate sub vid pentru a da 4,2 kg de compus din titlu. LCMS: $[M+H]^+$ 384,70.

Int-A9: Acid 3-[2-[(5-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)oxi]etoxi]propanoic



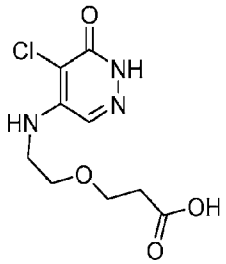
Etapa 1: 3-[2-[(5-Cloro-6-oxo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il)oxi]etoxi]propanoat de terţ-butil

O soluţie de 3-(2-hidroxietoxi)propanoat de *terţ*-butil (778,8 mg, 4,09 mmol, 1,00 echiv), Cs_2CO_3 (2,66 g, 8,16 mmol, 2,00 echiv), şi 4,5-dicloro-2-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-2,3-dihidropiridazin-3-onă (1,2 g, 4,06 mmol, 1,00 echiv) în ACN (15 mL) a fost agitată timp de 3 ore la 80°C. Solidele au fost filtrate şi amestecul rezultat a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu cu EtOAc/eter de petrol (1:1) pentru a da 200 mg (11%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS: $[M+H]^+$ 449,01.

Etapa 2: Acid 3-[2-[(5-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)oxi]etoxi]propanoic

O soluţie de 3-[2-[(5-cloro-6-oxo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il)oxi]etoxi]propanoat de *terţ*-butil (10 mg, 0,02 mmol, 1,00 echiv) în TFA (2 mL) şi DCM (10 mL) a fost agitată timp de 0,5 ore la RT. După terminare, produsul brut a fost concentrat direct sub presiune redusă pentru a da 776 mg de compus din titlu ca solid alb. LCMS: $[M+H]^+$ 263,01.

Int-A10: Acid 3-[2-[(5-Cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino]etoxi] propanoic



Etapa 1: 3-(2-(Terţ-butoxicarbonilamino)etoxi)propanoat de metil

O soluţie de N-(2-hidroxietil)carbamat de *terţ*-butil (6 g, 37,2 mmol, 1,00 echiv), hidrură de sodiu (2 g, 83,3 mmol, 1,50 echiv), 3-bromopropanoat de metil (6,18 g, 37,0 mmol, 1,00 echiv) în THF (40 mL) a fost agitată peste noapte la 25°C. Amestecul rezultat a fost concentrat sub presiune redusă şi reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1:3, v:v) pentru a da 1,6 g (17%) de compus din titlu ca ulei incolor. LCMS: $[M+H]^+$ 248,14.

Etapa 2: 3-(2-Aminoetoxi)propanoat clorhidrat de metil

O soluţie de 3 3-(2-[[(*terţ-butoxi*)carbonil]amino]etoxi)propanoat de metil (1,6 g, 6,47 mmol, 1,00 echiv) în HCl/dioxan (20 mL/4M) a fost agitată timp de 1 oră la 25°C. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid pentru a da 900 mg (95%) de compus din titlu ca ulei incolor. LCMS: $[M+H]^+$ 148,09.

Etapa 3: 3-[2-[(5-Cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino]etoxi]propanoat de metil

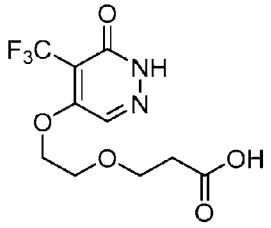
O soluţie de 3-(2-aminoetoxi)propanoat de metil (955 mg, 6,5 mmol, 1,00 echiv), 4,5-dicloro-2,3-dihidropiridazin-3-onă (1,06 g, 6,43 mmol, 1,00 echiv), şi TEA (1,95 g, 19,3 mmol, 3,00 echiv) în EtOH (20 mL) a fost agitată peste noapte la 80°C. Amestecul rezultat a fost concentrat sub presiune

redusă şi purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (3: 1) pentru a da 1,2 g (67%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 276,07.

Etapa 4: Acid 3-[2-[(5-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino]etoxi] propanoic

O soluţie de 3-[2-[(5-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino]etoxi]propanoat de metil (1,2 g, 4,35 mmol, 1,00 echiv) şi $LiOH \cdot H_2O$ (488 mg, 11,6 mmol, 2,00 echiv) în apă (50 mL) şi MeOH (50 mL) a fost agitată peste noapte la 50°C. Amestecul rezultat a fost concentrat sub presiune redusă pentru a da 800 mg (70%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 262,05.

Int-A11: Acid 3-(2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]etoxi) propanoic



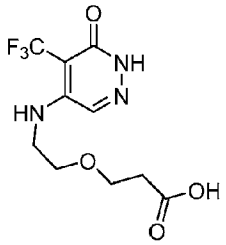
Etapa 1: 3-(2-[[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]etoxi)propanoat de terţ-butil

O soluţie de Int-A6 (1,1 g, 3,4 mmol, 1 echiv), Cs_2CO_3 (2,2 g, 6,8 mmol, 2 echiv), 3-(2-hidroxietoxi)propanoat de terţ-butil (649,2 mg, 3,41 mmol, 1 echiv) în MeCN (20 mL) a fost agitată timp de 18 ore la RT. Amestecul rezultat a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost aplicată pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (16/84) pentru a da 1 g (61%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 483,21.

Etapa 2: Acid 3-(2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]etoxi) propanoic

O soluţie de 3-(2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]etoxi)propanoat de terţ-butil (450 mg, 0,93 mmol, 1 echiv) şi TFA (1 mL) în DCM (10 mL) a fost agitată timp de 3 ore la RT. Amestecul rezultat a fost concentrat sub presiune redusă şi reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN pentru a da 110 mg (40%) de compus din titlu ca ulei alb. LCMS: $[M+H]^+$ 297,06.

Int-A12: Acid 3-(2-[[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]etoxi) propanoic



Etapa 1: 3-(2-Aminoetoxi)propanoat de metil

O soluţie de 3-(2-[[(*terţ-butoxi*)carbonil]amino]etoxi)propanoat de metil (800 mg, 3,24 mmol, 1 echiv) în HCl/dioxan (10 mL) a fost agitată timp de 30 min la RT. Amestecul rezultat a fost concentrat sub presiune redusă pentru a da 476 mg de compus din titlu ca ulei brut galben. LCMS: $[M+H]^+$ 148,09.

Etapa 2: 3-(2-[[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]etoxi)propanoat de metil

O soluţie de 3-(2-aminoetoxi)propanoat de metil (476 mg, 3,23 mmol, 1 echiv), TEA (981,8 mg, 9,70 mmol, 3 echiv), şi Int-A6 (1,06 g, 3,23 mmol, 1 echiv) în EtOH (10 mL) a fost agitată timp de 60 min la RT. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (28/72, v/v) pentru a da 259 mg (18%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 440,18.

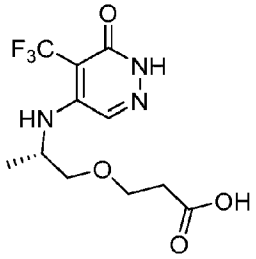
Etapa 3: 3-(2-[[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]etoxi) propanoat de metil

O soluţie de 3-(2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]etoxi)propanoat de metil (259 mg, 0,59 mmol, 1 echiv) în HCl/dioxan (10 mL/4M) a fost agitată timp de 16 ore la RT. Amestecul rezultat a fost concentrat sub presiune redusă pentru a da 182 mg de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$310,09.

Etapa 4: Acid 3-(2-[[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]etoxi) propanoic

O soluţie de 3-(2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino] etoxi)propanoat de metil (182 mg, 0,59 mmol, 1 echiv) şi $LiOH \cdot H_2O$ (123,5 mg, 2,94 mmol, 5 echiv) în MeOH (5 mL) şi H_2O (1 mL) a fost agitată timp de 3 ore la RT. Valoarea pH-ului soluţiei a fost ajustată până la 7 cu HCl apos. Soluţia rezultată a fost extrasă cu 3 x 3 mL de DCM şi straturile apoase combinate şi concentrate sub vid. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/ACN pentru a da 100 mg (58%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS: $[M+H]^+$ 296,08.

Int-A13: Acid 3-[(2*S*)-2-[[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino] propoxi]propanoic



Etapa 1: 5-[[(2S)-1-Hidroxipropan-2-il]amino]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de Int-A6 (8 g, 24 mmol, 1 echiv), TEA (2,463 g, 24 mmol, 1 echiv), şi (2*S*)-2-aminopropan-1-ol (1,829 g, 24 mmol, 1 echiv) în EtOH (60 mL) a fost agitată timp de 1 oră la 60°C. Solventul a fost concentrat sub vid şi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1/1) pentru a da 5,39 g (58%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS $[M+H]^+$ 367,44.

Etapa 2: 3-[(2S)-2-[[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]propoxi]propanoat

O soluţie de 5-[[(2*S*)-1-hidroxipropan-2-il]amino]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (5,39 g, 15 mmol, 1 echiv), prop-2-enoat de metil (13,24 g, 147 mmol, 10 echiv), şi Cs_2CO_3 (4,773 g, 15 mmol, 1 echiv) în MeCN (50 mL) a fost agitată timp de 4 ore la 25°C. Solventul a fost concentrat sub vid, reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1/1) pentru a da 3,12 g (42%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS $[M+H]^+$454,53.

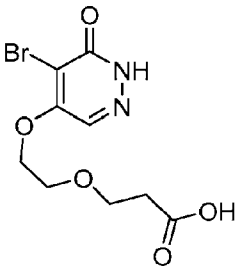
Etapa 3: 3-[(2S)-2-[[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino] propoxi]propanoat

O soluţie de 3-[(2*S*)-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropirazin-4-il]amino]propoxi]propanoat (3,12 g, 1 echiv) şi TFA (10 mL) în DCM (40 mL) a fost agitată 0,5 ore la 25°C. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid pentru a da 2,1 g (93%) de compus din titlu ca solid alb.

Etapa 4: Acid 3-[(2S)-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino] propoxi]propanoic

O soluţie de 3-[(2S)-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino] propoxi]propanoat de metil (2,12 g, 7 mmol, 1 echiv), $LiOHH_2O$ (1,378 g, 33 mmol, 5 echiv) în MeOH (15 mL) şi H_2O (15 mL) a fost agitată timp de 0,5 ore la 25°C. Valoarea pH-ului soluţiei a fost ajustată până la 6 cu TFA. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid şi reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN (6:1) pentru a da 2,1 g (90%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS $[M+H]^+$ 310,25.

Int-A14: Acid 3-[2-[(5-Bromo-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)oxi]etoxi]propanoic



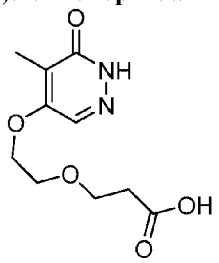
Etapa 1: 3-[2-[(5-bromo-6-oxo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il)oxi]etoxi]propanoat de terț-butil

O soluţie de Int-A8 (4 g, 10,4 mmol, 1,0 echiv), 3-(2-hidroxietoxi)propanoat de *terţ-butil* (1,99 g, 10,4 mmol, 1,0 echiv) şi Cs_2CO_3 (6,82 g, 20,9 mmol, 2 echiv) în MeCN (30 mL) a fost agitată timp de 2 ore la 60°C, şi apoi solidul a fost filtrat şi soluţia rezultată a fost concentrată sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol pentru a da 2,2 g (43%) de compus din titlu ca ulei galben deschis. LCMS $[M+H]^+$ 493,13, 495,13

Etapa 2: Acid 3-[2-[(5-Bromo-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)oxi]etoxi]propanoic

O soluţie de 3-[2-[(5-bromo-6-oxo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il)oxi]etoxi]propanoat de *terţ-butil* (1,66 g, 1 echiv) şi TFA (2 mL) în DCM (10 mL) a fost agitată timp de 2 ore la RT, şi apoi soluţia rezultată a fost concentrată sub presiune redusă pentru a da 380 mg (37%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS $[M+H]^+$ 307,10.

Int-A15: Acid 3-[2-[(5-Metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)oxi]etoxi]propanoic



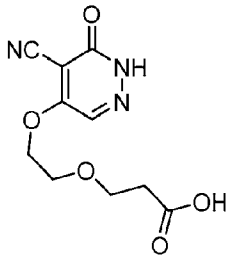
Etapa 1: 3-(2-((5-metil-6-oxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)oxi)etoxi)propanoat de terţ-butil

O soluţie de 3-[2-[(5-bromo-6-oxo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il)oxi]etoxi]propanoat de *terţ-butil* (2 g, 4,05 mmol, 1 echiv), acid metilboronic (485,2 mg, 8,11 mmol, 2 echiv), $Pd(dppf)Cl_2$ (296,6 mg, 0,41 mmol, 0,1 echiv), şi CsF (1847,0 mg, 12,16 mmol, 3 echiv) în dioxan (15 mL) şi H_2O (3 mL) a fost agitată timp de 2 ore la 80°C. Solventul a fost concentrat sub vid şi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol pentru a da 1,5 g (86%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS $[M+H]^+$ 429,23.

Etapa 2: Acid 3-[2-[(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)oxi]etoxi]propanoic

O soluţie de 3-[2-[(5-metil-6-oxo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il)oxi]etoxi]propanoat de *terţ-butil* (1,5 g, 1 echiv) în HCl/dioxan (30 mL/4M) a fost agitată peste noapte la 25°C. Amestecul rezultat a fost concentrat sub presiune redusă pentru a da 800 mg (94%) de compus din titlu ca ulei brut galben. LCMS $[M+H]^+$ 243,09.

Int-A16: Acid 3-[2-[(5-Ciano-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)oxi]etoxi]propanoic



Etapa 1: 3-[2-[(5-Bromo-6-oxo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il)oxi]etoxi]propanoat

O soluţie de Int-A8 (4 g, 10,41 mmol, 1 echiv), Cs_2CO_3 (10,14 g, 31,12 mmol, 2,99 echiv), şi 3-(2-hidroxietoxi)propanoat de *terţ-butil* (3,97 g, 20,87 mmol, 2,00 echiv) în DMF (40 mL) a fost agitată timp de 18 ore la RT. Reacţia a fost apoi stinsă prin adăugarea a 40 mL de apă. Soluţia rezultată a fost extrasă cu 3 x 50 mL de EtOAc şi straturile organice combinate şi uscate pe sulfat de sodiu anhidru. Straturile organice au fost concentrate sub vid şi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1/9) pentru a da 2,2 g (43%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS $[M+H]^+$ 493,13, 495,13. 2 g de 4-bromo-5-(2-hidroxietoxi)-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piridazin-3(2H)-onă a fost izolat ca produs secundar al reacţiei în timpul purificării şi a fost utilizat ca materie primă pentru sinteza de Int-A19, Etapa1. LCMS $[M+H]^+$: 365,05, 367,05.

Etapa 2: 3-[2-[(5-Ciano-6-oxo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il)oxi]etoxi]propanoat de terţ-butil

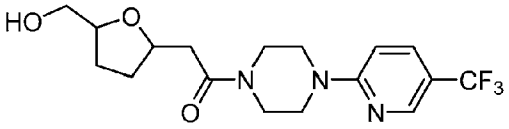
O soluţie de 3-[2-[(5-bromo-6-oxo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il)oxi]etoxi]propanoat de *terţ-butil* (2,2 g, 4,46 mmol, 1 echiv), şi CuCN (800 mg, 8,93 mmol, 2,00 echiv) în NMP (20 mL) a fost agitată timp de 23 ore la 120°C. Reacţia a fost apoi stinsă prin adăugarea a 20 mL

de apă şi soluţia rezultată a fost extrasă cu 3 x 30 mL de EtOAc şi straturile organice au fost combinate şi uscate pe clorură de calciu anhidră. Straturile organice au fost concentrate sub presiune redusă şi reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu cu EtOAc/eter de petrol (3/7) pentru a da 800 mg (41%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS $[M+H]^+$ 254,07.

Etapa 3: Acid 3-[2-[(5-ciano-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)oxi]etoxi]propanoic

O soluţie de 3-[2-[(5-ciano-6-oxo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il)oxi]etoxi]propanoat de *terţ-butil* (800 mg, 1,82 mmol, 1 echiv) în HCl/dioxan (10 mL/4M) a fost agitată 18 ore la RT. Amestecul rezultat a fost concentrat sub presiune redusă pentru a da 350 mg (76%) de compus din titlu ca ulei brut galben. LCMS $[M+H]^+$ 254,07.

Int-A17: 2-[5-(Hidroximetil)oxolan-2-il]-1-[4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il] piperazin-1-il] etan-1-onă



Etapa 1: 1-(Benziloxi)hex-5-en-2-ol

La o soluţie de bromo(prop-2-en-1-il)magneziu (27,4 mL, 1,50 echiv) în THF (20 mL) s-a adăugat în picătură 2-[(benziloxi)metil]oxiran (3 g, 18,27 mmol, 1,00 echiv) sub azot la -40°C. Soluţia rezultată a fost agitată timp de 1 oră la -40°C şi soluţia rezultată a fost stinsă cu 100 mL de NH_4Cl apos, şi extrasa cu 3 x 100 mL de EtOAc. Straturile organice au fost combinate, spălate cu 1 x 100 mL de saramură, uscate pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrată sub vid. Reziduul a fost aplicată pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1:5) pentru a da 2,16 g (57%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS $[M+H]^+$207,13.

Etapa 2: (2Z)-7-(benziloxi)-6-hidroxihept-2-enoat de metil

Sub azot, o soluţie de 1-(benziloxi)hex-5-en-2-ol (2 g, 9,70 mmol, 1,00 echiv), prop-2-enoat de metil (4,17 g, 48,44 mmol, 5,00 echiv) şi catalizator Grubbs de a 2-a generaţie (82 mg, 0,01 echiv) în DCM (25 mL) a fost agitată timp de 4 ore la 40°C. Soluţia rezultată a fost concentrată sub vid şi reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/ACN pentru a da 1,4 g (55%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS $[M+H]^+$265,14.

Etapa 3: 2-[5-[(Benziloxi)metil]oxolan-2-il]acetat de metil

O soluţie de (2Z)-7-(benziloxi)-6-hidroxihept-2-enoat de metil (46 g, 1 echiv) şi NaH (0,7 g, 0,1 echiv) în THF (200 mL) a fost agitată timp de 12 ore la 25°C. Soluţia rezultată a fost apoi stinsă cu 200 mL de apă, extrasă cu 3 x 200 mL de DCM, şi straturile organice au fost combinate şi spălate cu 1 x 100 mL de saramură, uscate pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrate sub vid pentru a da 46 g de compus din titlu ca ulei maro. LCMS $[M+H]^+$ 265,14.

Etapa 4: Acid 2-[5-[(benziloxi)metil]oxolan-2-il]acetic

O soluţie de 2-[5-[(benziloxi)metil]oxolan-2-il]acetat de metil (46 g, 174,03 mmol, 1 echiv) şi $LiOHH_2O$ (14,6 g, 350 mmol, 2 echiv) în THF (200 mL) şi H_2O (200 mL) a fost agitată timp de 2 ore la 25°C. Soluţia rezultată a fost spălată cu 1 x 200 ml de DCM, straturile apoase au fost combinate şi valoarea pH-ului stratului apos a fost ajustată până la 4 cu HCl (1M). După concentrare, reziduul au fost dizolvat în 100 mL de EtOH şi solidele au fost filtrate. Soluţia rezultată a fost concentrată sub vid pentru a da 40 g (92%) de compus din titlu ca ulei galben deschis. LCMS $[M+H]^+$ 251,12.

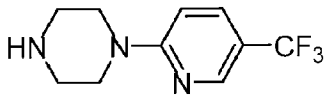
Etapa 5: 2-[5-[(Benziloxi)metil]oxolan-2-il]-1-[4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il] piperazin-1-il]etan-1-onă

O soluţie de acid 2-[5-[(benziloxi)metil]oxolan-2-il]acetic (3 g, 11,99 mmol, 1 echiv), 1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazină (1,7 g, 7,35 mmol, 0,61 echiv), HATU (4,6 g, 11,99 mmol, 1 echiv), şi DIPEA (4,6 g, 35,96 mmol, 3 echiv) în DMF (50 mL) a fost agitată timp de 4 ore la RT. Reacţia a fost apoi stinsă prin adăugarea a 100 mL de apă. Soluţia rezultată a fost extrasă cu 3 x 60 mL de EtOAc şi concentrată sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (3/2) pentru a da 3,2 g (58%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS $[M+H]^+$ 464,15.

Etapa 6: 2-[5-(Hidroximetil)oxolan-2-il]-1-[4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il] piperazin-1-il]etan-1-onă

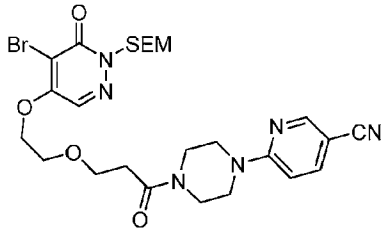
Sub atmosferă de H_2 (g), o soluţie de 2-[5-[(benziloxi)metil]oxolan-2-il]-1-[4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il]etan-1-onă (3,2 g, 6,90 mmol, 1 echiv), 10% paladiu pe carbon (1 g, 9,40 mmol, 1,36 echiv) în MeOH (50 mL) a fost agitată peste noapte la 50°C. Solidele au fost filtrate şi amestecul rezultat a fost concentrat sub presiune redusă pentru a da 1,7 g (66%) de compus din titlu ca ulei incolor. LCMS $[M+H]^+$ 374,10.

Int-A18: 1- [5-(Trifluorometil)piridin-2-il]piperazină



Acest compus a fost cumpărat din surse comerciale: CAS [132834-58-3].

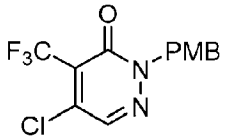
Int-A19: 6-[4-(3-[2-[(5-Bromo-6-oxo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il)oxi]etoxi]propanoil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril



Etapa 1: 6-[4-(3-[2-[(5-Bromo-6-oxo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il)oxi]etoxi]propanoil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de 4-bromo-5-(2-hidroxietoxi)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (1,0 g, 2,74 mmol, 1 echiv), Cs_2CO_3 (2,652 g, 8,14 mmol, 2,97 echiv), şi Int-A25 (0,99 g, 4,09 mmol, 1,49 echiv) în DMF (20 mL) a fost agitată timp de 24 ore la RT. Reacţia a fost apoi stinsă prin adăugarea a 20 mL de apă şi soluţia rezultată a fost extrasă cu 3 x 30 mL de EtOAc şi straturile organice au fost combinate şi uscate pe sulfat de sodiu anhidru. Straturile organice au fost concentrate sub presiune redusă şi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (9/1) pentru a da 350 mg (21%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS $[M+H]^+$ 609,16.

Int-A20: 5-Cloro-2-(4-metoxibenzil)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă



Etapa 1: 4,5-Dibromo-2-[(4-metoxifenil)metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

La o soluţie de 4,5-dibromo-2,3-dihidropiridazin-3-onă (250 g, 984,71 mmol, 1 echiv) în DMF (2,5 L) s-a adăugat NaH (59,1 g, 1477,07 mmol, 1,50 echiv, 60%) în câteva loturi la 0-10°C, urmată de adăugarea de 1-(clorometil)-4-metoxibenzen (230,3 g, 1470,53 mmol, 1,49 echiv) la 0°C. Soluţia rezultată a fost agitată timp de 3 ore la RT. Reacţia a fost apoi stinsă prin adăugarea a 5 L de apă/gheaţă şi extrasă cu 2 x 2,5 L de DCM. Straturile organice au fost combinate şi concentrate. Solidele au fost spălate cu MeOH (500 mL x 2) pentru a da 290 g (79%) de compus din titlu ca solid. LCMS $[M+H]^+$ 378,00.

Etapa 2: 5-Metoxi-2-[(4-metoxifenil)metil]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de 4,5-dibromo-2-[(4-metoxifenil)metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (290 g, 775,33 mmol, 1 echiv), hidroxid de potasiu (130,5 g, 2326,00 mmol, 3,00 echiv) în MeOH (2,5 L) a fost agitată timp de 2 ore la RT. Amestecul rezultat a fost concentrat până la 500 mL şi solidele au fost colectate prin filtrare. Turta rezultată a fost suspendată timp de 1 oră în apă (1L) pentru a da 232 g (92%) de compus din titlu ca solid. LCMS $[M+H]^+$ 326,90.

Etapa 3: 5-Metoxi-2-[(4-metoxifenil)metil]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de 4-bromo-5-metoxi-2-[(4-metoxifenil)metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (232 g, 713,49 mmol, 1 echiv), 2,2-difluoro-2-sulfoacetat de metil (411,2 g, 2140,44 mmol, 3,00 echiv), şi CuI (67,9 g, 356,52 mmol, 0,50 echiv) în NMP (1,2L) a fost agitată timp de 3 ore la 100°C. Reacţia a fost apoi stinsă prin adăugarea a 1,5L de apă. Soluţia rezultată a fost extrasă cu 3 x 1L de DCM. Straturile organice au fost combinate şi concentrate. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu cu EtOAc/eter de petrol (1/1). Fracţiunile colectate au fost combinate şi concentrate pentru a da uleiul brut la care s-a adăugat 1L de apă. Solidele au fost colectate prin filtrare şi spălate cu 100 mL de MeOH pentru a da 170 g (76%) de compus din titlu ca solid. LCMS $[M+H]^+$ 315,10.

Etapa 4: 5-Hidroxi-2-[(4-metoxifenil)metil]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă

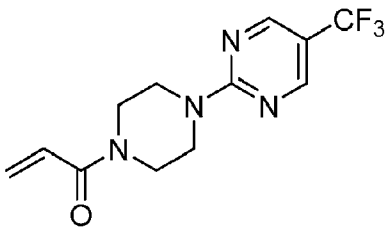
La o soluţie de 5-metoxi-2-[(4-metoxifenil)metil]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă (170 g, 540,95 mmol, 1 echiv) în DMF (850 mL) s-a adăugat TMSI (140 g, 699,67 mmol, 1,29 echiv) în picătură la 20°C. Soluţia rezultată a fost agitată timp de 20 ore la 85°C. Amestecul de reacţie a fost apoi stins prin adăugarea a 850 mL de apă şi soluţia rezultată a fost extrasă cu 3 x 850 mL de DCM şi straturile

organice au fost combinate şi uscate pe sulfat de sodiu anhidru. Straturile organice au fost concentrate sub vid şi produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu şi apoi recristalizat cu MtBE pentru a da 120 g (74%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS $[M+H]^+$ 301,07.

Etapa 5: 5-Cloro-2-[(4-metoxifenil)metil]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă

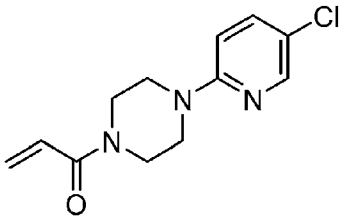
La o soluţie de 5-hidroxi-2-[(4-metoxifenil)metil]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă (110 g, 366,38 mmol, 1 echiv) în DMF (550 mL) s-a adăugat diclorură oxalică (93 g, 732,75 mmol, 2,00 echiv) în picătură la 0 - 5°C. Soluţia rezultată a fost agitată timp de 8 ore la RT. Reacţia a fost apoi stinsă prin adăugarea a 550 mL de apă. Solidele au fost colectate prin filtrare pentru a da 108 g (93%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS $[M+H]^+$ 319,04 $[M+H]^+$, ^{1}H RMN (30 MHz, DMSO-d_6) δ 8,22 (d, J= 0,8 Hz, 1H), 7,33 - 7,22 (m, 2H), 6,94 - 6,84 (m, 2H), 5,18 (s, 2H), 3,71 (s, 3H).

Int-A21: 1-[4-[5-(Trifluorometil)pirimidin-2-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-onă



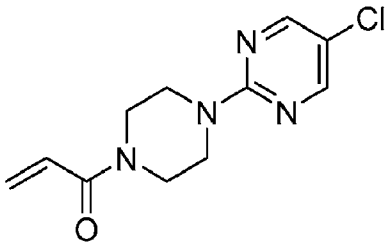
O soluţie de Int-A2 (2,2 g, 7 mmol, 1 echiv), TEA (2,924 g, 29 mmol, 4 echiv), şi clorură de prop-2-enoil (1,954 g, 11 mmol, 10,00 echiv) în MeOH (20 mL) a fost agitată timp de 4,5 ore la 0° C. Solidele au fost filtrate şi spălate cu 30 mL x 2 de EtOAc. Straturile organice au fost apoi combinate, concentrate, şi apoi aplicate pe o coloană cu gel de siliciu cu cloroform/metanol (11/1) pentru a da 1,83 g (58%) de compus din titlu ca solid galben. LCMS $[M+H]^+$ 287,25.

Int-A22: 1-[4-(5-Cloropiridin-2-il)piperazin-1-il]prop-2-en-1-onă



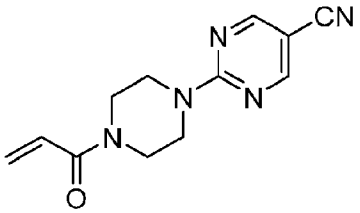
O soluţie de Int-A5 (2,4 g, 8,92 mmol, 1,00 echiv), TEA (4 g, 39,5 mmol, 4,00 echiv), şi prop-2-enoil prop-2-enoat (3,64 g, 28,9 mmol, 3,00 echiv) în DCM (20 mL) a fost agitată timp de 1,5 ore la RT. Solventul a fost concentrat sub vid şi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1:1) pentru a da 1280 mg (57%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS $[M+H]^+$ 252,09.

Int-A23: 1-[4-(5-Cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il]prop-2-en-1-onă



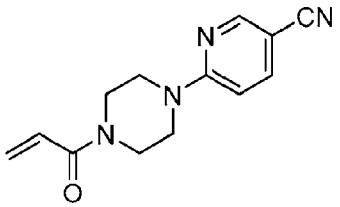
O soluţie de Int-A3 (1 g, 3,70 mmol, 1,00 echiv), TEA (1,5 g, 14,82 mmol, 4,00 echiv), şi prop-2-enoil prop-2-enoat (700 mg, 5,55 mmol, 1,50 echiv) în DCM (20 mL) a fost agitată timp de 1 oră la RT. Solventul a fost concentrat sub vid şi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (2:3) pentru a da 720 mg (77%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS $[M+H]^+$ 253,07.

Int-A24: 2-[4-(Prop-2-enoil)piperazin-1-il]pirimidin-5-carbonitril



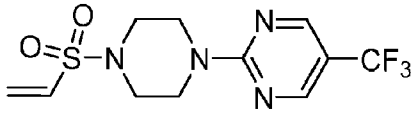
O soluţie de Int-A1 (6,4 g, 33,82 mmol, 1 echiv), prop-2-enoil prop-2-enoat (5,1 g, 40,44 mmol, 1,20 echiv) şi TEA (6,8 g, 67,20 mmol, 1,99 echiv) în DCM (40 mL) a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei, apoi soluţia rezultată a fost concentrată sub vid, şi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (7:3) pentru a oferi 3,6 g (43,75%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS [M+H]+: 244,12.

Int-A25: 6-[4-(Prop-2-enoil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril



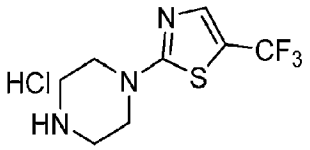
S-a adăugat prop-2-enoil prop-2-enoat (17,42 g, 138,132 mmol, 1,30 echiv) la o soluţie de Int-A4 (20 g, 106,251 mmol, 1 echiv), şi TEA (32,25 g, 318,752 mmol, 3 echiv) în DCM (500 mL) la -40°C. Soluţia rezultată a fost agitată timp de o altă oră la -40°C. Reacţia a fost stinsă cu 500 mL de apă şi extrasa cu 2 x 500 mL de DCM. După concentrare, reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc /eter de petrol (70:30) pentru a da 16,4 g (64%) de compus din titlu ca solid galben. LCMS $[M+H]^+$ 243,13.

Int-A26: 5-(Trifluorometil)-2-(4-(vinilsulfonil)piperazin-1-il)pirimidină



O soluţie de Int-A2, clorură de 2-cloroetan-1-sulfonil, şi TEA (305,0 mg, 3,02 mmol, 3,50 echiv) în DCM (6 mL) a fost agitată timp de 2 ore la RT. Amestecul rezultat a fost concentrat sub presiune redusă şi reziduul a fost eluat pe o coloană cu gel de siliciu cu EtOAc/eter de petrol (1:5) pentru a da 210 mg (75,7%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS [M+H]+ 323,07.

Int-A27: Clorhidrat de 1-[5-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]piperazină



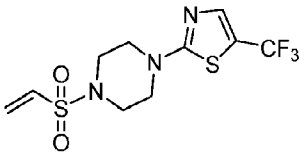
Etapa 1: 4-(5-(Trifluorometil)tiazol-2-il)piperazin-1-carboxilat de terţ-butil

O soluţie de 2-bromo-5-(trifluorometil)tiazol (3,00 g, 12,9 mmol, 1,00 echiv), piperazin-1-carboxilat de terţ-butil (2,41 g, 12,9 mmol, 1,00 echiv), şi Cs_2CO_3 (8,43 g, 25,9 mmol, 2,00 echiv) în NMP (20,0 mL) a fost agitată timp de 1 oră la 110°C. Reacţia a fost apoi stinsă prin adăugarea a 50 mL de apă şi extrasă cu 3 x 50 mL de EtOAc. După concentrarea sub presiune redusă, reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu cu EtOAc/eter de petrol (15/85) pentru a da 2,56 g (95%) de compus din titlu ca solid galben. LCMS [M+H]+ 338,11.

Etapa 2: Clorhidrat de 1-[5-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]piperazină

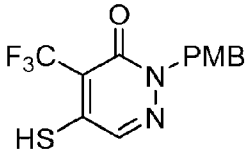
O soluţie de 4-(5-(trifluorometil)tiazol-2-il)piperazin-1-carboxilat de terţ-butil (2,50 g, 7,41 mmol, 1,00 echiv) şi HCl (gaz) în 1,4-dioxan (20,0 mL) a fost agitată timp de 30 min la RT. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid pentru a da 2,26 g (95%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS [M+H]+ 274,03.

Int-A28: 5-(Trifluorometil)-2-(4-(vinilsulfonil)piperazin-1-il)tiazol



O soluţie de Int-A27 (2,25 g, 9,48 mmol, 1,00 echiv), TEA (4,80 g, 0,047 mmol, 5 echiv), şi clorură de 2-cloroetan-1-sulfonil (1,86 g, 0,011 mmol, 1,20 echiv) în DCM (30,0 mL) a fost agitată timp de 1 oră la 0°C într-o baie de apă/gheaţă. Amestecul de reacţie a fost stins prin adăugarea de MeOH urmată de concentrarea sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat printr-o coloană cu gel de siliciu cu EtOAc/eter de petrol (18/82) pentru a da 1,74 g (54,9%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS [M+H]+ 328,03.

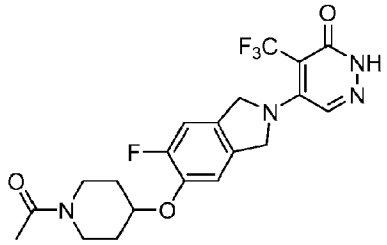
Int-A29: 5-Mercapto-2-(4-metoxibenzil)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă



O soluţie de Int-A20 (2 g, 6,3 mmol, 1 echiv), NaHS (1,4 g, 25,1 mmol, 4 echiv), şi TEA (1,9 g, 18,9 mmol, 3 echiv) în EtOH (10 mL) a fost agitată timp de 40 min la 70°C. După concentrarea sub presiune redusă, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN pentru a da 1,8 g (90,7%) de compus din titlu ca solid galben. LCMS [M+H]+ 317,06.

Sinteză de compuşi exemplificativi

Exemplul 1: 5-[5-[(1-acetilpiperidin-4-il)oxi]-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă



Etapa 1: Sinteză de 1-bromo-4,5-bis(bromometil)-2-fluorobenzen

O soluţie de 1-bromo-2-fluoro-4,5-dimetilbenzen (5 g, 24,62 mmol, 1 echiv), NBS (10,85 g, 60,96 mmol, 2,476 echiv), AIBN (1,98 g, 12,06 mmol, 0,490 echiv) în CCl_4 (50mL) a fost agitată timp de 12 ore la 80°C. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN pentru a da 5,4 g (61 %) de compus din titlu ca solid galben. LCMS (ESI, m/z): 360,80 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Sinteză de 5-bromo-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-izoindol

O soluţie de 1-bromo-4,5-bis(bromometil)-2-fluorobenzen (3 g, 8,31 mmol, 1 echiv) în NH_3/MeOH (300mL,1M) a fost agitată timp de 2 ore la 5°C. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid pentru a da 2,8 g (brut) de compus din titlu ca solid galben. LCMS (ESI, m/z): 215,97 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Sinteză de 5-(5-bromo-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il)-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de 5-bromo-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-izoindol (1,2 g, 5,55 mmol, 1 echiv), Int-A6 (2,17 g, 6,60 mmol, 1,188 echiv), TEA (1,7 g, 16,80 mmol, 3,025 echiv) în EtOH (40 mL) a fost agitată timp de 2 ore la 80°C. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (15/85) pentru a da 870 mg (30,81%) de compus din titlu ca solid maro. LCMS (ESI, m/z): 510,06 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Sinteză de 5-(5-fluoro-6-hidroxi-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il)-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de 5-(5-bromo-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il)-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (850 mg, 1,67 mmol, 1 echiv), $LiOH \cdot H_2O$ (154,6 mg, 3,68 mmol, 2,203 echiv), BHMPO (287 mg,0,84 mmol, 0,5 echiv), $Cu(acac)_2$ (220 mg,0,84 mmol , 0,5 echiv) în DMSO (16 mL) şi H_2O (4 mL) a fost agitată timp de 2 ore la 80°C. Reacţia a fost apoi stinsă prin adăugarea a 20 mL de apă. Soluţia rezultată a fost extrasă cu 3x30 ml de EtOAc şi straturile organice combinate şi uscate pe sulfat de sodiu anhidru. După concentrare, reziduul a fost aplicat pe o coloană cu

gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (25/75) pentru a da 260 mg (35 %) de compus din titlu ca solid galben. LCMS (ESI, m/z): 446,14 $[M+H]^+$.

Etapa 5: Sinteză de 4-([6-fluoro-2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]oxi)piperidin-1-carboxilat de terţ-butil

O soluţie de 5-(5-fluoro-6-hidroxi-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il)-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (260 mg, 0,58 mmol, 1 echiv), 4-iodopiperidin-1-carboxilat de terţ-butil (362,6 mg, 1,17 mmol, 1,997 echiv), K_2CO_3 (126 mg, 0,91 mmol, 1,562 echiv) în DMF (20 mL) a fost agitată timp de 12 ore la 80°C. Reacţia a fost apoi stinsă prin adăugarea a 20 mL de apă. Soluţia rezultată a fost extrasă cu 3x30 ml de EtOAc şi straturile organice au fost combinate şi uscate pe sulfat de sodiu anhidru. După concentrare, reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (20/80) pentru a da 500 mg (brut) de compus din titlu ca ulei maro. LCMS (ESI, m/z): 629,25 $[M+H]^+$.

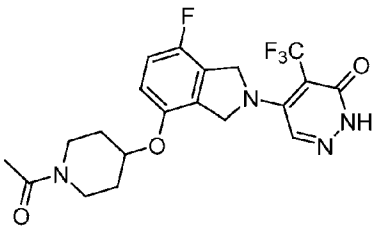
Etapa 6: Sinteză de 5-[5-fluoro-6-(piperidin-4-iloxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de 4-([6-fluoro-2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]oxi)piperidin-1-carboxilat de terţ-butil (500 mg, 0,80 mmol, 1 echiv) în HCl/dioxan (5 mL) a fost agitată timp de 12 ore la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN pentru a da 330 mg (brut) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 399,25 $[M+H]^+$.

Etapa 7: Sinteză de 5-[5-[(1-acetilpiperidin-4-il)oxi]-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de 5-[5-fluoro-6-(piperidin-4-iloxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă (330 mg, 0,83 mmol, 1 echiv), Ac_2O (85,2 mg, 0,83 mmol, 1,007 echiv), TEA (372 mg, 3,68 mmol, 4,438 echiv) în DCM (5 mL) a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN. Apoi reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (44 mg, 12%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 441,39 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 12,52 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,29 (dd, J= 11,8, 9,4 Hz, 2H), 4,90 (br, 4H), 4,59 (dt, J= 8,0, 4,2 Hz, 1H), 3,83 (dd, J= 13,3, 6,4 Hz, 1H), 3,73 - 3,61 (m, 1H), 3,59-3,47(m,1H),3,39 - 3,13 (m, 1H), 2,01-1,81 (m, 5H), 1,88-1,42 (m, 2H).

Exemplul 2: 5-[4-[(1-acetilpiperidin-4-il)oxi]-7-fluoro-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă



Etapa 1: Sinteză de 2-benzil-4-bromo-7-fluoro-2,3-dihidro-1H-izoindol

O soluţie de 1-bromo-2,3-bis(bromometil)-4-fluorobenzen (2,2 g, 6,10 mmol, 1 echiv), fenilmetanamină (0,66 g, 6,16 mmol, 1,010 echiv), $KHCO_3$ (1,5 g, 14,98 mmol, 2,457 echiv) în ACN (200 mL) a fost agitată timp de 3 ore la 75°C într-o baie cu ulei. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (5/95) pentru a da 660 mg (35%) de compus din titlu ca solid galben. LCMS (ESI, m/z): 306,02 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Sinteză de 2-benzil-4-fluoro-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-izoindol

O soluţie de MeOH (5 mL), 2-benzil-4-bromo-7-fluoro-2,3-dihidro-1H-izoindol (700 mg, 2,29 mmol, 1 echiv), $Pd_2(alil)_2Cl_2$ (56,0 mg, 0,15 mmol, 0,067 echiv), RockPhos (107,2 mg, 0,23 mmol, 0,100 echiv), Cs_2CO_3 (1492,1 mg, 4,58 mmol, 2,003 echiv) în Toluen (12mL) a fost agitată timp de 3 ore la 80°C într-o baie cu ulei cu atmosferă de azot. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (5/95) pentru a da 500 mg (85%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 258,12 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Sinteză de 2-benzil-7-fluoro-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-ol

O soluţie de 2-benzil-4-fluoro-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-izoindol (500 mg, 1,94 mmol, 1 echiv) în DCM (5 mL) a fost agitată la 0°C. La aceasta s-a adăugat BBr_3 (5 mL, 52,89 mmol, 27,217 echiv) în picătură cu agitare la 0°C. Soluţia rezultată a fost agitată timp de 12 ore la temperatura camerei. Reacţia a fost apoi stinsă prin adăugarea a 10 mL de metanol. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid.

Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (15/85) pentru a da 456 mg (96,5%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 244,11 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Sinteză de clorhidrat de 7-fluoro-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-ol

O soluţie de 2-benzil-7-fluoro-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-ol (400 mg, 1,64 mmol, 1 echiv), Pd/C (40,1 mg), HCl (1M, 3 mL). Soluţia rezultată a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei. Solidele au fost filtrate. Filtratul a fost concentrat sub vid. Acest lucru a condus la 210 mg (67%) de compus din titlu ca solid galben. LCMS (ESI, m/z): 154,06 $[M+H]^+$.

Etapa 5: Sinteză de 5-(4-fluoro-7-hidroxi-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il)-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de 7-fluoro-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-ol clorhidrat (100 mg, 0,53 mmol, 1 echiv), Int-A6 (214 mg, 0,65 mmol, 1,234 echiv), TEA (194,7 mg, 1,92 mmol, 3,648 echiv) în EtOH (3 mL) a fost agitată timp de 2 ore la 80°C într-o baie cu ulei. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol pentru a da 140 mg (60%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 446,14 $[M+H]^+$.

Etapa 6: Sinteză de 4-([7-fluoro-2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-il]oxi)piperidin-1-carboxilat de terţ-butil

O soluţie de 5-(4-fluoro-7-hidroxi-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il)-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (400 mg, 0,90 mmol, 1 echiv), 4-iodopiperidin-1-carboxilat de terţ-butil (558 mg, 1,79 mmol, 1,997 echiv), K_2CO_3 (193,8 mg, 1,40 mmol, 1,562 echiv) în DMF (5 mL) a fost agitată timp de 4 zile la 80°C. Reacţia a fost apoi stinsă prin adăugarea a 5 mL de apă. Soluţia rezultată a fost extrasă cu 3x30 ml de EtOAc şi straturile organice au fost combinate şi uscate pe sulfat de sodiu anhidru. Straturile organice au fost concentrate sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (50/50) pentru a da 130 mg (23%) de compus din titlu ca solid galben. LCMS (ESI, m/z): 629,27 $[M+H]^+$.

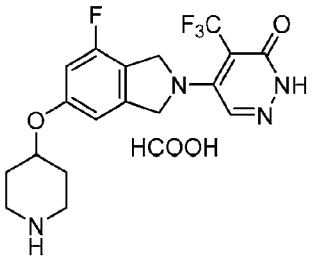
Etapa 7: Sinteză de 5-[4-fluoro-7-(piperidin-4-iloxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de 4-([7-fluoro-2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-il]oxi)piperidin-1-carboxilat de terţ-butil (130 mg, 0,21 mmol, 1,00 echiv) în acid clorhidric/dioxan (10 mL) a fost agitată timp de 16 ore la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN pentru a da 80 mg (96%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 399,14 $[M+H]^+$.

Etapa 8: Sinteză de 5-[4-[(1-acetilpiperidin-4-il)oxi]-7-fluoro-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de TEA (90 mg, 0,89 mmol, 3,00 echiv), 5-[4-fluoro-7-(piperidin-4-iloxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă (80 mg, 0,20 mmol, 1,00 echiv), Ac_2O (20,65 mg, 0,20 mmol, 1,00 echiv) în DCM (5 mL) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN. Apoi reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (18,5 mg, 21%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 441,39 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 12,56 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,15 - 7,07 (m, 2H), 5,02 (s, 2H), 4,92 (s, 2H), 4,68 (dt, J = 6,6, 3,4 Hz,1H), 3,74 - 3,57 (m, 2H), 3,45 - 3,32 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 2,00 - 1,84 (m, 2H), 1,72 - 1,51 (m, 2H).

Exemplul 3: 5-[4-fluoro-6-(piperidin-4-iloxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă; acid formic



Etapa 1: Sinteză de 4-bromo-2-(bromometil)-6-fluorobenzoat de metil

O soluţie de 4-bromo-6-fluoro-2-metilbenzoat de metil (10 g, 40,48 mmol, 1,00 echiv), NBS (7,23 g, 40,62 mmol, 1,10 echiv) şi AIBN (3,33 g, 20,28 mmol, 0,50 echiv) în CCl_4 (150 mL) a fost agitată timp de 12 ore la 80°C, şi apoi soluţia rezultată a fost concentrată sub vid şi produsul brut a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/ CH_3CN pentru a da 10 g (76%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 324,88 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Sinteză de 5-bromo-7-fluoro-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă

O soluţie de 4-bromo-2-(bromometil)-6-fluorobenzoat (10 g, 30,68 mmol, 1,00 echiv) în NH_3 (gaz)/MeOH (40 mL, 7M) a fost agitată timp de 40 min la 40°C, şi apoi soluţia rezultată a fost concentrată sub vid pentru a da 9,1 g (brut) de compus din titlu ca un solid alburiu. LCMS (ESI, m/z): 230,04 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Sinteză de 5-bromo-7-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-carboxilat de terţ-butil

La o soluţie de 5-bromo-7-fluoro-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă (9,1 g, 39,56 mmol, 1,00 echiv) şi DMAP (977 mg, 8,00 mmol, 0,20 echiv) în THF (70 mL), s-a adăugat $(Boc)_2O$ (12,99 g, 59,52 mmol, 1,50 echiv), şi soluţia rezultată a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei, şi apoi soluţia rezultată a fost concentrată sub vid, produsul brut a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN pentru a da 5,7 g (44%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 330,15 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Sinteză de 6-bromo-4-fluoro-2,3-dihidro-1H-izoindol

Sub azot, la o soluţie de 5-bromo-7-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-carboxilat de terţ-butil (5,7 g, 17,26 mmol, 1,00 echiv) şi NaBH4 (7,9 g, 208,83 mmol, 12,00 echiv) în THF (60 mL), s-a adăugat în picătură BF3/Et2O (36,9 g, 15,00 echiv, 1M), şi apoi soluţia rezultată a fost agitată timp de 3 ore la 70°C. Soluţia rezultată a fost stinsă prin adăugarea a 200 mL de apă, extrasă cu 3x200 mL de EtOAc şi straturile organice au fost combinate, spălate cu 1x200 mL de saramură, uscate pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrate sub vid, şi apoi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu DCM/metanol (2:3) pentru a da 2,05 g (55%) de compus din titlu ndol ca un solid alburiu. LCMS (ESI, m/z): 216,05 $[M+H]^+$.

Etapa 5: Sinteză de 5-(6-bromo-4-fluoro-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il)-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de 6-bromo-4-fluoro-2,3-dihidro-1H-izoindol (2,05 g, 9,49 mmol, 1,00 echiv), 5-cloro-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (3,12 g, 9,49 mmol, 1,00 echiv) şi TEA (2,88 g, 28,46 mmol, 3,00 echiv) în etanol (20 mL) a fost agitată timp de 2 ore la 60°C, şi apoi soluţia rezultată a fost concentrată sub vid, şi apoi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1:5) pentru a da 2,1 g (44%) de compus din titlu ca solid maro deschis. LCMS (ESI, m/z): 508,39 $[M+H]^+$.

Etapa 6: Sinteză de 5-(4-fluoro-6-hidroxi-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il)-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de 5-(6-bromo-4-fluoro-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il)-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (2 g, 3,93 mmol, 1,00 echiv), BHMPO (135 mg, 0,41 mmol, 0,10 echiv), $Cu(acac)_2$ (103 mg, 0,39 mmol, 0,10 echiv) şi $LiOHH_2O$ (363 mg, 8,64 mmol, 2,20 echiv), DMSO (20 mL) şi apă (5 mL) a fost agitată timp de 12 ore la 80°C, şi apoi solidele au fost filtrate, şi soluţia rezultată a fost diluată cu 100 mL de H_2O, extrasă cu 3x100 mL de EtOAc şi straturile organice combinate, spălate cu 1x100 mL de saramură şi concentrate sub vid, şi apoi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (3:1) pentru a da 680 mg (39%) de compus din titlu ca solid verde. LCMS (ESI, m/z): 446,14 $[M+H]^+$.

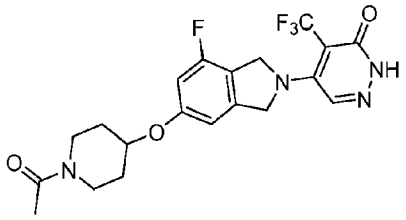
Etapa 7: Sinteză de 4-([7-fluoro-2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]oxi)piperidin-1-carboxilat de terţ-butil

O soluţie de 5-(4-fluoro-6-hidroxi-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il)-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (300 mg, 0,67 mmol, 1,00 echiv), 4-iodopiperidin-1-carboxilat de terţ-butil (629 mg, 2,02 mmol, 3,00 echiv) şi carbonat de potasiu (279 mg, 2,02 mmol, 3,00 echiv) în DMF (5 mL) a fost agitată timp de 12 ore la 80°C, şi apoi soluţia rezultată a fost diluată cu 50 mL de H_2O, extrasă cu 3x50 mL de EtOAc şi straturile organice au fost combinate, spălate cu 1x50 mL de saramură, uscate pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrate sub vid, şi apoi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (3:1) pentru a da 153 mg (36%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 629,27 $[M+H]^+$.

Etapa 8: Sinteză de 5-[4-fluoro-6-(piperidin-4-iloxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il]-4-(trifluorometil)-2, 3-dihidropiridazin-3-onă; acid formic

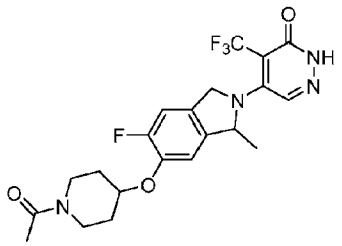
O soluţie de 4-([7-fluoro-2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]oxi)piperidin-1-carboxilat de terţ-butil (135 mg, 0,21 mmol, 1,00 echiv) în HCl (gaz)/dioxan (6 mL, 4M) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei, şi apoi soluţia rezultată a fost concentrată sub vid, şi apoi produsul brut a fost purificat suplimentar prin Pre-HPLC rezultând compusul din titlu (34,2 mg, 36%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 399,05 $[M+H]^+$. ^{1}HNMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 12,54 (s, 1H) ,8,32 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 6,91 (s, 1H),6,87 (d, J= 11,4 Hz, 1H), 4,96 (d, J= 12,2 Hz, 4H), 4,53 (dr, 1H), 3,05 (dr, 2H), 2,79 (dr, 2H), 2,01-1,97 (m, 2H), 1,62-1,60 (m, 2H).

Exemplul 4: 5-[6-[(1-acetilpiperidin-4-il)oxi]-4-fluoro-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă



O soluţie de 5-[4-fluoro-6-(piperidin-4-iloxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă; acid formic (110 mg, 0,28 mmol, 1,00 echiv), TEA (90 mg, 0,89 mmol, 3,00 echiv) şi Ac_2O (150 mg, 1,47 mmol, 5,00 echiv) în DCM (20 mL) a fost agitată timp de 4 ore la temperatura camerei, şi apoi soluţia rezultată a fost concentrată sub vid, şi apoi reziduul a fost purificat prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (18,3 mg, 15%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 441,05 $[M+H]^+$. ^{1}HNMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 12,56 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 6,92 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 11,2, 2,0 Hz, 1H), 4,96 (d, *J*= 12,2 Hz, 4H), 4,63 (dt, J = 8,1, 4,3 Hz, 1H), 3,88-3,84 (m, 1H), 3,69-3,64 (m, 1H), 3,32-3,30 (m, 1H), 3,22-3,14 (m, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,94-1,88 (m, 2H), 1,67-1,56 (m, 1H), 1,53-1,39 (m, 1H).

Exemplul 5: 5-[6-[(1-acetilpiperidin-4-il)oxi]-5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă



Etapa 1: Sinteză de 4-bromo-2-(bromometil)-5-fluorobenzoat

O soluţie de 4-bromo-5-fluoro-2-metilbenzoat de metil (9,5 g, 38,45 mmol, 1,00 echiv), AIBN (3,15 g, 19,18 mmol, 0,50 echiv), NBS (10,31 g, 57,93 mmol, 1,50 echiv) în CCl_4 (100 mL) a fost agitată timp de 1 oră peste noapte la 80°C. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1/50) pentru a da 12,5 g de compus din titlu as galben brut ulei. LCMS (ESI, m/z): 324,88 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Sinteză de 5-bromo-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă

O soluţie de 4-bromo-2-(bromometil)-5-fluorobenzoat de metil (12,5 g, 38,35 mmol, 1,00 echiv) în NH_3 /MeOH(150mL, 7M) a fost agitată timp de 3 ore la 40°C. Solidele au fost colectate prin filtrare după ce soluţia rezultată a fost răcită la temperatura camerei. Acest lucru a condus la 7,1 g (80%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 229,95 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Sinteză de 5-bromo-6-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-carboxilat de terţ-butil

O soluţie de 5-bromo-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă (7,1 g, 30,87 mmol, 1,00 echiv), 4-dimetilaminopiridină (759 mg, 6,21 mmol, 0,20 echiv), $(Boc)_2O$ (8 g, 36,66 mmol, 1,20 echiv) în THF (100 mL) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. Reacţia a fost apoi stinsă prin adăugarea a 100 mL de apă. Soluţia rezultată a fost extrasă cu 2x100 mL de EtOAc şi straturile organice au fost combinate şi concentrate sub vid. Acest lucru a condus la 9,8 g (96%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 330,01 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Sinteză de 5-bromo-6-fluoro-3-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-carboxilat de terţ-butil

O soluţie de 5-bromo-6-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-carboxilat de terţ-butil (500 mg, 1,51 mmol, 1,00 echiv) în THF (5 mL) a fost agitată la -70°C. Acest lucru a fost urmat de adăugarea de NaHMDS în THF (1,8 mL, 1,20 echiv, 1M) cu agitare la -70°C. Soluţia rezultată a fost agitată timp de 30 min la -70°C. La aceasta s-a adăugat iodometan (213,7 mg, 1,51 mmol, 1,00 echiv). Soluţia rezultată a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. Reacţia a fost apoi stinsă prin adăugarea a 10 mL de apă. Soluţia rezultată a fost extrasă cu 3x10 mL de EtOAc şi straturile organice au fost combinate şi concentrate sub vid. Reziduul a fost aplicată pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1/15) pentru a da 210 mg (40%) de compus din titlu ca solid maro. LCMS (ESI, m/z): 344,02 $[M+H]^+$.

Etapa 5: Sinteză de 6-bromo-5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-carboxilat de terţ-butil

O soluţie de 5-bromo-6-fluoro-3-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-carboxilat de terţ-butil (210 mg, 0,61 mmol, 1,00 echiv), $NaBH_4$ (220 mg, 5,97 mmol, 10,00 echiv), $BH_3.Et_2O$ (0,86 mL, 12,00 echiv) în THF (5 mL) a fost agitată timp de 3 ore la 70°C. Reacţia a fost apoi stinsă prin adăugarea a 10 mL de apă. Soluţia rezultată a fost extras cu 3x10 mL de EtOAc şi straturile organice au fost combinate. Amestecul rezultat a fost spălat cu 2x10 mL de saramură. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Acest lucru a condus la 180 mg (89%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 330,04 $[M+H]^+$.

Etapa 6: Sinteză de clorhidrat de 6-bromo-5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol

O soluţie de 6-bromo-5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-carboxilat de terţ-butil (180 mg, 0,55 mmol, 1,00 echiv) în HCl/dioxan(5 mL, 4M) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. Solidele au fost colectate prin filtrare pentru a da 130 mg (89%) de compus din titlu ca ulei brut galben. LCMS (ESI, m/z): 229,99 $[M+H]^+$.

Etapa 7: Sinteză de 5-(6-bromo-5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il)-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de 5-cloro-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (161 mg, 0,49 mmol, 1,00 echiv), TEA (100 mg, 0,99 mmol, 2,00 echiv), clorhidrat de 6-bromo-5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol (130 mg, 0,49 mmol, 1,00 echiv) în etanol (5 mL) a fost agitată timp de 3 ore la 40°C. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1/6) pentru a da 114 mg (45%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 522,08 $[M+H]^+$.

Etapa 8: Sinteză de 5-(5-fluoro-6-hidroxi-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il)-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de 5-(6-bromo-5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il)-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (1,5 g, 2,87 mmol, 1,00 echiv), BHMPO (472 mg, 1,43 mmol, 0,50 echiv), $Cu(acac)_2$ (376 mg, 1,44 mmol, 0,50 echiv), $LiOH·H_2O$ (241 mg, 5,74 mmol, 2,00 echiv) în DMSO (20 mL) şi apă(5 mL) a fost agitată timp de 2 ore la 80°C. Reacţia a fost apoi stinsă prin adăugarea a 50 mL de apă. Soluţia rezultată a fost extrasă cu 3x20 mL de EtOAc şi straturile organice au fost combinate şi concentrate sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1/3) pentru a da 136 mg (10%) de compus din titlu ca solid maro. LCMS (ESI, m/z): 460,19 $[M+H]^+$.

Etapa 9: Sinteză de 4-([6-fluoro-3-metil-2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il] oxi)piperidin-1-carboxilat de terţ-butil

O soluţie de 5-(5-fluoro-6-hidroxi-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il)-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (136 mg, 0,30 mmol, 1,00 echiv), carbonat de potasiu (81,6 mg, 0,59 mmol, 2,00 echiv), 4-iodopiperidin-1-carboxilat de terţ-butil (276 mg, 0,89 mmol, 3,00 echiv) în DMF (10 mL) a fost agitată timp de 3 zile la 80°C. Reacţia a fost apoi stinsă prin adăugarea a 10 mL de apă. Soluţia rezultată a fost extrasă cu 3x10 mL de EtOAc şi straturile organice au fost combinate şi concentrate sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1/4) pentru a da 190 mg de compus din titlu ca ulei brut galben. LCMS (ESI, m/z): 643,29 $[M+H]^+$.

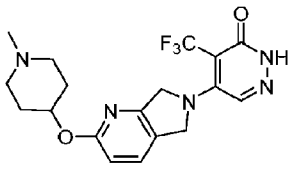
Etapa 10: Sinteză de 5-[5-fluoro-1-metil-6-(piperidin-4-iloxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de 4-([6-fluoro-3-metil-2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]oxi)piperidin-1-carboxilat de terţ-butil (180 mg, 0,28 mmol, 1 echiv) în HCl/dioxan (5 mL) a fost agitată timp de 12 ore la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid pentru a da 200 mg de compus (brut) din titlu ca ulei galben.

Etapa 11: Sinteză de 5-[6-[(1-acetilpiperidin-4-il)oxi]-5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-izoindol-2il]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de 5-[5-fluoro-1-metil-6-(piperidin-4-iloxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă (120 mg, 0,29 mmol, 1 echiv), anhidridă acetică (30 mg, 0,29 mmol, 1,010 echiv), TEA (131 mg, 1,29 mmol, 4,449 echiv) în DCM (5 mL) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN. Apoi reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (9,9 mg, 7,5 %) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 455,42 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 12,60 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,27(s, 1H), 5,64 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 14,8 Hz, 1H),4,80 - 4,65 (br, 1H), 4,50 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,90 - 4,75 (m, 1H), 3,73 - 3,56 (m, 1H), 3,40-3,20 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,95 - 1,80 (m, 2H), 1,72- 1,80 (m, 2H), 1,49 - 1,43 (m,3H).

Exemplul 6: 5-[2-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]-SH,6H,7H-pirolo[3,4-b]piridin-6-il]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă



Etapa 1: Sinteză de 5-[2-cloro-5H,6H,7H-pirolo[3,4-b]piridin-6-il]-4-(trifluorometil) -2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de clorhidrat de 2-cloro-5H,6H,7H-pirolo[3,4-b]piridin-6-il (5 g, 26,31 mmol, 1,00 echiv), TEA (8 g, 79,06 mmol, 3,00 echiv), 5-cloro-4-(trifluorometil)-2-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidropiridazin-3-onă (14,3 g, 43,49 mmol, 1,00 echiv) în EtOH (30 mL) a fost agitată timp de 2 ore la 80°C. Solventul a fost concentrat sub vid şi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1/4) pentru a da 9,3 g (79%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 447,12 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Sinteză de 5-[2-hidroxi-5H, 6H, 7H-pirolo[3,4-b]piridin-6-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de 5-[2-cloro-5H,6H,7H-pirolo[3,4-b]piridin-6-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (1,2 g, 2,69 mmol, 1,00 echiv), t-BuBrettphos (196 mg, 0,15 echiv), K_3PO_4 (1,711 g, 8,06 mmol, 3,00 echiv), $Pd(OAc)_2$ (61 mg, 0,27 mmol, 0,10 echiv) în dioxan (15 mL) şi apă (5 mL) sub atmosferă de azot a fost agitată timp de 2 ore la 100°C. Solventul a fost concentrat sub vid şi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu DCM/metanol (9/1) pentru a da 700 mg (61%) de compus din titlu ca solid galben. LCMS (ESI, m/z): 429,15 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Sinteză de 4-([6-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-5H,6H,7H-pirolo[3,4-b]piridin-2-il]oxi)piperidin-1-carboxilat de terţ-butil

O soluţie de 5-[2-hidroxi-5H,6H,7H-pirolo[3,4-b]piridin-6-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (500 mg, 1,17 mmol, 1,00 echiv), Ag_2CO_3 (640 mg, 2,00 echiv), 4-iodopiperidin-1-carboxilat de terţ-butil (1 g, 3,21 mmol, 3,00 echiv) în DMF (15 mL) a fost agitată timp de 4 ore la 80°C. Soluţia rezultată a fost diluată cu 15 mL de apă şi extrasă cu 3x15 mL de EtOAc, iar straturile organice au fost combinate. Soluţia rezultată a fost uscată pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrată sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1/4) pentru a da 500 mg (73%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 612,28 $[M+H]^+$.

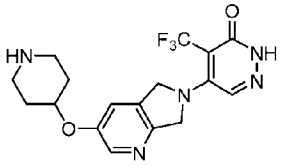
Etapa 4: Sinteză de 5-[2-(piperidin-4-iloxi)-5H,6H,7H-pirolo[3,4-b]piridin-6-il]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de 4-([6-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-5H,6H,7H-pirolo[3,4-b]piridin-2-il]oxi)piperidin-1-carboxilat de terţ-butil (500 mg, 0,82 mmol, 1,00 echiv) în HCl /dioxan (20 mL,4M) a fost agitată peste noapte la 25°C. Soluţia rezultată a fost concentrată sub vid pentru a da 200 mg (64%) de compus din titlu ca ulei brut galben. LCMS (ESI, m/z): 382,14 $[M+H]^+$.

Etapa 5: Sinteză de 5-[2-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]-5H,6H,7H-pirolo[3,4-b]piridin-6-il]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de 5-(2-(piperidin-4-iloxi)-5,7-dihidro-6H-pirolo[3,4-b]piridin-6-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă (200 mg, 0,52 mmol, 1,00 echiv), $(HCHO)_n$ (45 mg, 3,00 echiv), acid acetic (60 mg, 1,00 mmol, 2,00 echiv), $NaBH_3CN$ (95 mg, 1,51 mmol, 3,00 echiv) în MeOH (5 mL) a fost agitată peste noapte la 25°C. După concentrare, reziduul a fost purificat prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (27,8 mg, 13%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 396,16 $[M+H]^+$, ^1H RMN (300 MHz, Metanol-d_4) δ: 8,08 (s, 1H), 7,68 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 6,74 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 5,12 (dq, J= 8,1, 4,1 Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,92 (s, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,35 (m, 5H), 2,09 (dd, J = 11,9, 7,5 Hz, 2H), 1,86 (qd, J = 11,8, 10,1, 3,5 Hz, 2H).

Exemplul 7: 5-[3-(piperidin-4-iloxi)-5H,6H,7H-pirolo[3,4-b]piridin-6-il]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă



Etapa 1: Sinteză de 5-[3-bromo-5H,6H,7H-pirolo[3,4-b]piridin-6-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de 3-bromo-5H,6H,7H-pirolo[3,4-b]piridină clorhidrat (1 g, 4,25 mmol, 1,00 echiv) în etanol (5 mL), 5-cloro-4-(trifluorometil)-2-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-2,3-dihidropiridazin-3-onă (1,6 g, 4,87 mmol, 1,15 echiv) şi TEA (1,2 mL) a fost agitată timp de 1 oră la 80°C. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu cu EtOAc/eter de petrol (1:2). Acest lucru a condus la 1,5 g (72%) de compus din titlu ca solid. LCMS (ESI, m/z): 491,07 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Sinteză de 5-[3-hidroxi-5H,6H,7H-pirolo[3,4-b]piridin-6-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de 5-[3-bromo-5H,6H,7H-pirolo[3,4-b]piridin-6-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (1 g, 2,04 mmol, 1,00 echiv), $Pd(OAc)_2$ (92 mg, 0,41 mmol, 0,20 echiv), t-BuBrettphos (200 mg), K_3PO_4 (1,3 g, 6,12 mmol, 3,01 echiv) în dioxan/H_2O (12,5 mL) a fost agitată timp de 4 ore la 80°C sub o atmosferă inertă de azot. Soluţia rezultată a fost extrasă cu 250 mL de EtOAc. Amestecul rezultat a fost spălat cu 2x50 mL de apă şi 1x50 mL de saramură. Straturile organice au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrate sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu cu DCM/metanol (9: 1). Acest lucru a condus la 680 mg (78%) de compus din titlu ca solid. LCMS (ESI, m/z): 429,16 $[M+H]^+$.

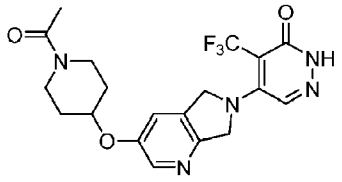
Etapa 3: Sinteză de 4-([6-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-5H,6H,7H-pirolo[3,4-b]piridin-3-il]oxi)piperidin-1-carboxilat de terţ-butil ca ulei.

O soluţie de 5-[3-hidroxi-5H,6H,7H-pirolo[3,4-b]piridin-6-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (190 mg, 0,44 mmol, 1,00 echiv), Ag_2CO_3 (370 mg) şi 4-iodopiperidin-1-carboxilat de terţ-butil (450 mg, 1,45 mmol, 3,26 echiv) în DMF (5 mL) a fost agitată timp de 2 ore la 80°C. Solidele au fost filtrate. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu cu DCM/metanol (95:5). Acest lucru a condus la 60 mg (22%) de compus din titlu ca ulei. LCMS (ESI, m/z): 612,28 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Sinteză de 5-[3-(piperidin-4-iloxi)-5H,6H,7H-pirolo[3,4-b]piridin-6-il]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă

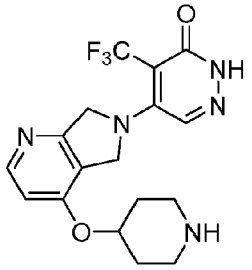
La o soluţie agitată de 4-([6-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-5H,6H,7H-pirolo[3,4-b]piridin-3-il]oxi)piperidin-1-carboxilat de terţ-butil (60 mg, 0,10 mmol, 1,00 echiv) în DCM (5 mL), s-a adăugat acid trifluoroacetic (2 mL). Soluţia rezultată a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN. Apoi reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (13,1 mg, 35%) ca un solid alburiu. LCMS (ESI, m/z): 382,15 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,17 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,50 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,49 (tt, J = 8,6, 3,9 Hz, 1H), 3,05 - 2,95 (m, 2H), 2,71 - 2,60 (m, 2H), 2,00 - 1,90 (m, 2H), 1,58 - 1,44 (m, 2H).

Exemplul 8: 5-[3-[(1-acetilpiperidin-4-il)oxi]-5H,6H,7H-pirolo[3,4-b]piridin-6-il]-4-(trifluoro-metil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă



La o soluţie agitată de 5-[3-(piperidin-4-iloxi)-5H,6H,7H-pirolo[3,4-b]piridin-6-il]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă (150 mg, 0,39 mmol, 1,00 echiv) în piridină (5 mL), s-a adăugat Ac_2O (0,5 mL). Soluţia rezultată a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN. Apoi reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC dând compusul din titlu (50,4 mg, 30%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 424,05 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, Metanol-d_4) δ 8,22 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,53 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,97 (s, 2H), 4,78 - 4,67 (m, 1H), 3,94 - 3,73 (m, 2H), 3,61 - 3,44 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,11 - 1,93 (m, 2H), 1,88 - 1,67 (m, 2H).

Exemplul 9: 5-[4-(piperidin-4-iloxi)-5H,6H,7H-pirolo[3,4-b]piridin-6-il]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă



Etapa 1: Sinteză de 5-[4-bromo-5H,6H,7H-pirolo[3,4-b]piridin-6-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de 5-cloro-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (2,3 g, 7,00 mmol, 1,00 echiv), bromhidrat de 4-bromo-5H,6H,7H-pirolo[3,4-b]piridină (1,95 g, 6,97 mmol, 1,00 echiv), TEA (3,6 g, 35,58 mmol, 5,00 echiv) în EtOH (30 mL) a fost agitată timp de 2 ore la 80°C. Solventul a fost concentrat sub vid şi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1/4) pentru a da 1,1 g (32%) de compus din titlu ca solid galben. LCMS (ESI, m/z): 491,06 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Sinteză de 5-[4-hidroxi-5H,6H,7H-pirolo[3,4-b]piridin-6-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de 5-[4-bromo-5H,6H,7H-pirolo[3,4-b]piridin-6-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (400 mg, 0,81 mmol, 1,00 echiv), $Pd(OAc)_2$ (19 mg, 0,08 mmol, 0,10 echiv), K_3PO_4 (520 mg, 2,45 mmol, 3,00 echiv), t-BuBrettphos (60 mg, 0,15 echiv) în dioxan (10 mL) şi apă (3 mL) sub atmosferă de azot a fost agitată timp de 2 ore la 100°C. Solventul a fost concentrat sub vid şi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu DCM/metanol (19/1) pentru a da 215 mg (62%) de compus din titlu ca solid galben. LCMS (ESI, m/z): 429,15 $[M+H]^+$.

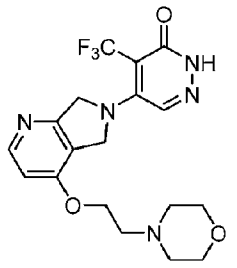
Etapa 3: Sinteză de 4-([6-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-5H,6H,7H-pirolo[3,4-b]piridin-4-il]oxi)piperidin-1-carboxilat de terţ-butil

O soluţie de 5-[4-hidroxi-5H,6H,7H-pirolo[3,4-b]piridin-6-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (250 mg, 0,58 mmol, 1,00 echiv), Ag_2CO_3 (322 mg, 2,00 echiv), 4-iodopiperidin-1-carboxilat de terţ-butil (545 mg, 1,75 mmol, 3,00 echiv) în DMF (15 mL) a fost agitată timp de 4 ore la 80°C. Soluţia rezultată a fost diluată cu 15 mL de apă şi extrasă cu 3x15 mL de EtOAc, iar straturile organice au fost combinate. Soluţia rezultată a fost uscată pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrată sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu DCM/metanol (19/1) pentru a da 240 mg (67%) de compus din titlu ca solid galben. LCMS (ESI, m/z): 612,28 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Sinteză de 5-[4-(piperidin-4-iloxi)-5H,6H,7H-pirolo[3,4-b]piridin-6-il]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de 4-([6-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-5H,6H,7H-pirolo[3,4-b]piridin-4-il]oxi)piperidin-1-carboxilat de terţ-butil (240 mg, 0,39 mmol, 1,00 echiv) în dioxan/HCl (15 mL,4 M) a fost agitată timp de 1 oră peste noapte la 25°C. După concentrare, reziduul a fost purificat prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (31,5 mg, 21%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 382,14 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ: 8,36 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,07 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 5,03 (d, J = 11,7 Hz, 4H), 4,78 (dq, J = 8,3, 4,1 Hz, 1H), 3,11 (dt, J = 12,9, 4,6 Hz, 2H), 2,79 (ddd, J = 12,7, 9,2, 3,2 Hz, 2H), 2,39 - 1,85 (m, 2H), 1,75 (dtd, J = 13,0, 8,9, 3,8 Hz, 2H).

Exemplul 10: 5-[4-[2-(morfolin-4-il)etoxi]-5H,6H,7H-pirolo[3,4-b]piridin-6-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă



Etapa 1: Sinteză de 5-[4-[2-(morfolin-4-il)etoxi]-5H,6H,7H-pirolo[3,4-b]piridin-6-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

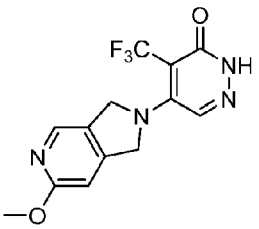
O soluţie de 5-[4-hidroxi-5H,6H,7H-pirolo[3,4-b]piridin-6-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (200 mg, 0,47 mmol, 1,00 echiv), Ag_2CO_3 (387 mg,

3,00 echiv), NaI (140 mg, 2,00 echiv), 4-(2-cloroetil)morfolină (280 mg, 1,87 mmol, 4,00 echiv) în DMF (15 mL) a fost agitată timp de 2 ore la 80°C. Soluţia rezultată a fost diluată cu 15 mL de apă şi extrasă cu 3x15 mL de EtOAc, iar straturile organice au fost combinate. Soluţia rezultată a fost uscată pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrată sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu DCM/metanol (9/1) pentru a da 200 mg (79%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 542,23 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Sinteză de 5-[4-[2-(morfolin-4-il)etoxi]-5H,6H,7H-pirolo[3,4-b]piridin-6-il]-4-(trifluorometil)-2, 3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de 5-[4-[2-(morfolin-4-il)etoxi]-5H,6H,7H-pirolo[3,4-b]piridin-6-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (80 mg, 0,15 mmol, 1,00 echiv) în dioxan/HCl (15 mL,4 M) a fost agitată peste noapte la 25°C. După concentrare, reziduul a fost purificat prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (22,6 mg, 37%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 412,15 [M+H]+, 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ: 8,40 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,06 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,04 (d, J = 11,1 Hz, 4H), 4,38 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,91 - 3,56 (m, 4H), 2,89 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,77 - 2,51 (m, 4H).

Exemplul 11: 5-[6-metoxi-1H,2H,3H-pirolo[3,4-c]piridin-2-il]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă



Etapa 1: Sinteză de 5-[6-cloro-1H,2H,3H-pirolo[3,4-c]piridin-2-il]-4-(trifluorometil) -2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de 5-cloro-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (6 g, 18,25 mmol, 1,00 echiv), TEA (5,5 g, 54,35 mmol, 3,00 echiv), clorhidrat de 6-cloro-1H,2H,3H-pirolo[3,4-c]piridină (3,5 g, 18,32 mmol, 1,00 echiv) în etanol (70mL) a fost agitată timp de 3 ore la 80°C. Amestecul de reacţie a fost concentrat sub vid şi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (4/6) pentru a da 4,9 g (60%) de compus din titlu ca solid galben. LCMS (ESI, m/z): 447,12 $[M+H]^+$.

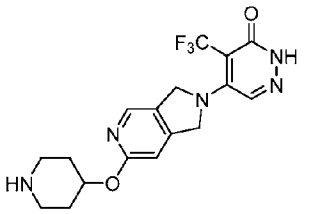
Etapa 2: Sinteză de 5-[6-metoxi-1H,2H,3H-pirolo[3,4-c]piridin-2-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de 5-[6-cloro-1H,2H,3H-pirolo[3,4-c]piridin-2-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (500 mg, 1,12 mmol, 1,00 echiv), $[Pd(ally)Cl]_2$ (41 mg, 0,11 mmol, 0,10 echiv), Rockphos (53 mg, 0,11 mmol, 0,10 echiv), Cs_2CO_3 (730 mg, 2,24 mmol, 2,00 echiv), metanol (76 mg, 2,37 mmol, 2,12 echiv) în toluen (10 mL) a fost agitată timp de 3 ore sub o atmosferă de azot la 80°C. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (3/7) pentru a da 336 mg (68%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 443,16 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Sinteză de 5-[6-metoxi-1H,2H,3H-pirolo[3,4-c]piridin-2-il]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de 5-[6-metoxi-1H,2H,3H-pirolo[3,4-c]piridin-2-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (336 mg, 0,76 mmol, 1,00 echiv) în acid clorhidric/dioxan (10 mL) a fost agitată timp de 12 ore la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN. Apoi reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (44,3 mg ,19%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 313,25 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 12,56 (s, 1H), 8,19 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 6,88 - 6,83 (m, 1H), 4,98-4,93 (m, 4H), 3,86 (s, 3H).

Exemplul 12: 5-[6-(piperidin-4-iloxi)-1H,2H,3H-pirolo[3,4-c]piridin-2-il]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă.



Etapa 1: Sinteză de 5-[6-hidroxi-1H,2H,3H-pirolo[3,4-c]piridin-2-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de 5-[6-cloro-1H,2H,3H-pirolo[3,4-c]piridin-2-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (2,5 g, 5,59 mmol, 1,00 echiv), $Pd(OAc)_2$ (125 mg, 0,56 mmol, 0,10 echiv), t-Bubrettphos (407 mg, 0,84 mmol, 0,15 echiv), K_3PO_4 (2,4 g, 11,31 mmol, 2,00 echiv) în dioxan (40 mL) şi apă (4 mL) a fost agitată timp de 3 ore la 100°C. Amestecul de reacţie a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu DCM/metanol (9/1) pentru a da 890 mg (37%) de compus din titlu ca solid maro. LCMS (ESI, m/z): 429,15 [M+H].

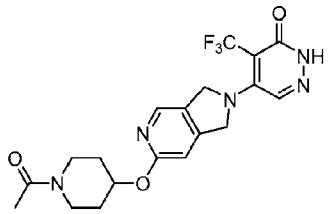
Etapa 2: Sinteză de 4-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4il]-1H,2H,3H-pirolo[3,4-c]piridin-6-il]oxi)piperidin-1-carboxilat de terţ-butil

O soluţie de 5-[6-hidroxi-1H,2H,3H-pirolo[3,4-c]piridin-2-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (870 mg, 2,03 mmol, 1,00 echiv), Ag_2CO_3 (1,13 g, 2,00 echiv), 4-iodopiperidin-1-carboxilat de terţ-butil (1,27 g, 4,08 mmol, 2,00 echiv) în DMF (25mL) a fost agitată timp de 10 ore la 80°C. Soluţia rezultată a fost diluată cu 20 mL de apă şi extrasă cu 3x100 ml de EtOAc. Straturile organice au fost combinate, spălate cu 3x100mL de saramură, uscate pe Na_2SO_4. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (3/7) pentru a da 1,21 g (97%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 612,28 [M+H].

Etapa 3: Sinteză de 5-[6-(piperidin-4-iloxi)-1H,2H,3H-pirolo[3,4-c]piridin-2-il]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă

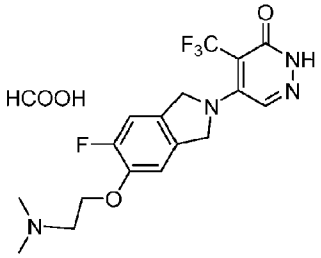
O soluţie de 5 4-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-1H,2H,3H-pirolo[3,4-c]piridin-6-il]oxi)piperidin-1-carboxilat de terţ-butil (1,21 g, 1,98 mmol, 1,00 echiv) în acid clorhidric/dioxan (20 mL) a fost agitată timp de 2,5 ore la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN. Apoi reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (17,3 mg, 2%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 382,35 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ: 8,17 - 8,11 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 6,81 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 5,14 (dt, J = 8,6, 4,5 Hz, 1H), 5,02 (m, 4H), 3,16 - 3,07 (m, 2H), 2,79 (ddd, J = 12,7, 9,4, 3,2 Hz, 2H), 2,13 - 2,01 (m, 2H), 1,72 (dtd, J = 13,0, 9,0, 3,8 Hz, 2H).

Exemplul 13: 5-[6-(piperidin-4-iloxi)-1H,2H,3H-pirolo[3,4-c]piridin-2-il]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă



O soluţie de 5-[6-(piperidin-4-iloxi)-1H,2H,3H-pirolo[3,4-c]piridin-2-il]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă (290 mg, 0,76 mmol, 1,00 echiv), TEA (154 mg, 1,52 mmol, 2,00 echiv), Ac_2O (93 mg, 0,91 mmol, 1,20 echiv) în DCM (10mL) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN. Apoi reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (100,1 mg, 31%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 424,39$[M+H]^+$, ^1H RMN (300 MHz, Metanol-d_4) δ: 8,18 - 8,11 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 6,82 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 5,28 (dq, J = 7,5, 3,7 Hz, 1H), 4,89 (m, 4H), 3,98 - 3,83 (m, 1H), 3,79 (ddd, J = 11,5, 7,3, 3,8 Hz, 1H), 3,48 (dd, J = 15,3, 6,4 Hz, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,11 - 1,94 (m, 2H), 1,89 - 1,65 (m, 2H).

Exemplul 14: 5-[5-[2-(dimetilamino)etoxi]-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă; acid formic



Etapa 1: Sinteză de 5-(5-fluoro-6-hidroxiizoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piridazin-3(2H)-onă.

O soluţie de 5-(5-bromo-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il)-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (508 mg, 1,00 mmol, 1,00 echiv), $Cu(acac)_2$ (27 mg, 0,10 echiv), BHMPO (35 mg, 0,10 echiv), $LiOH.H_2O$ (89 mg, 3,72 mmol, 2,10 echiv), apă(1 mL) în DMSO (4 mL) a fost agitată timp de 3 ore la 80°C. Soluţia a fost stinsă cu 20 ml apă, apoi extrasă cu EtOAc (3 × 30 mL) şi straturile organice au fost combinate. După concentrare sub vid reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (7:3) pentru a da 180 mg (40%) de compus din titlu ca ulei maro. LCMS (ESI, m/z):446,15 $[M+H]^+$.

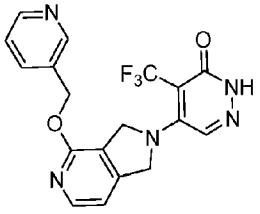
Etapa 2: Sinteză de 5-[5-[2-(dimetilamino)etoxi]-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de 5-(5-bromo-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il)-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (254 mg, 0,50 mmol, 1,00 echiv), 2-(dimetilamino)etan-1-ol (222,5 mg, 2,50 mmol, 5,00 echiv), $[Pd(alil)Cl]_2$ (18,3 mg, 0,05 mmol, 0,10 echiv), Rockphos (23,4 mg, 0,05 mmol, 0,10 echiv), Cs_2CO_3 (326 mg, 1,00 mmol, 2,00 echiv) în Toluen (20 mL) a fost agitată timp de 3 ore la 80°C. Amestecul rezultat a fost concentrat, reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (5/95) pentru a da 97 mg (38%) de compus din titlu ca ulei maro. LCMS (ESI, m/z): 517,00 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Sinteză de 5-[5-[2-(dimetilamino)etoxi]-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă; acid formic

O soluţie de 5-[5-[2-(dimetilamino)etoxi]-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (88 mg, 0,17 mmol, 1,00 echiv) în HCl/dioxan (15 mL) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN. Apoi reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (19,5 mg, 26 %) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 387,10 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (300 MHz, Metanol-d4) δ 8,46 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,24 - 7,21 (m, 2H), 5,04 - 5,01 (m, 4H), 4,39 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,52 - 3,40 (m, 2H), 2,87 (s, 6H).

Exemplul 15: 5-[4-(piridin-3-ilmetoxi)-1H,2H,3H-pirolo[3,4-c]piridin-2-il]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă



Etapa 1: Sinteză de 2-bromo-3,4-bis(bromometil)piridină

O soluţie de 2-bromo-3,4-dimetilpiridină (5 g, 26,87 mmol, 1,00 echiv), NBS (10 g, 56,19 mmol, 2,00 echiv) şi AIBN (2,22 g, 13,52 mmol, 0,50 echiv) în CCl_4 (40 mL) a fost agitată timp de 2 ore la 80°C, şi apoi soluţia rezultată a fost concentrată sub vid, şi apoi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (2:98) pentru a da 5,7 g (62%) de compus din titlu ca ulei roşu. LCMS (ESI, m/z): 341,81 [M+H]+.

Etapa 2: Sinteză de 4-bromo-2-[(4-metilbenzen)sulfonil]-1H,2H,3H-pirolo[3,4-c] piridină

S-a adăugat o soluţie de 2-bromo-3,4-bis(bromometil)piridină (2,7 g, 7,85 mmol, 1,00 echiv) şi hidrură de sodiu (380 mg, 15,83 mmol, 1,20 echiv) în DMF (20 mL), $TosNH_2$ (1,485 g, 1,10 echiv), şi apoi soluţia rezultată a fost agitată timp de 0,5 ore la 0°C, şi agitată timp de o altă oră la 25°C, şi apoi soluţia rezultată a fost stinsă prin adăugarea a 50 mL de apă, extrasă cu 3x15 mL de EtOAc şi straturile organice au fost combinate şi concentrate sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (3:7) pentru a da 2 g (72%) de compus din titlu ca solid galben deschis. LCMS (ESI, m/z): 353,23 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Sinteză de bromhidrat de 4-bromo-1H,2H,3H-pirolo[3,4-c]piridină

O soluţie de 4-bromo-2-[(4-metilbenzen)sulfonil]-1H,2H,3H-pirolo[3,4-c]piridină (2 g, 5,66 mmol, 1,00 echiv) şi Fenol (3,2 g, 6,00 echiv) în 48% HBr/HOAc (5 mL) şi acid acetic (10 mL) a fost agitată timp de 1 oră peste noapte la 90°C, şi apoi soluţia rezultată a fost concentrată sub vid, şi produsul brut a fost purificat prin recristalizare din EtOAc pentru a da 1,4 g (88%) de compus din titlu ca solid galben. LCMS (ESI, m/z): 199,05 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Sinteză de (5-[4-bromo-1H,2H,3H-pirolo[3,4-c]piridin-2-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de bromhidrat de 4-bromo-1H,2H,3H-pirolo[3,4-c]piridină (1,4 g, 5,00 mmol, 1,00 echiv), 5-cloro-4-(trifluorometil)-2-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidropiridazin-3-onă (2,55 g, 7,76 mmol, 1,10 echiv) şi TEA (2,15 g, 21,25 mmol, 3,00 echiv) în etanol (15 mL) a fost agitată timp de 2 ore la 60°C, şi apoi soluţia rezultată a fost concentrată sub vid, şi apoi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (4:6) pentru a da 400 mg (16%) de compus din titlu ca solid verde închis. LCMS (ESI, m/z): 491,38 $[M+H]^+$.

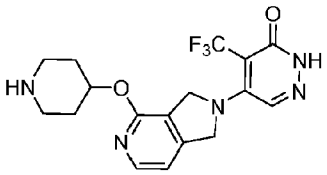
Etapa 5: Sinteză de 5-[4-(piridin-3-ilmetoxi)-1H,2H,3H-pirolo[3,4-c]piridin-2-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de 5-[4-bromo-1H,2H,3H-pirolo[3,4-c]piridin-2-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (150 mg, 0,31 mmol, 1,00 echiv), $(Pd(alil)Cl)_2$ (14 mg, 0,10 echiv), Rockphos (11 mg, 0,10 echiv), piridin-3-ilmetanol (134 mg, 1,23 mmol, 4,00 echiv) şi Cs_2CO_3 (200 mg, 0,61 mmol, 2,00 echiv) în toluen (5 mL) a fost agitată timp de 2 ore la 80°C sub o atmosferă de azot, şi apoi soluţia rezultată a fost concentrată sub vid, şi apoi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (6:4) pentru a oferi 80 mg (50%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 520,19 $[M+H]^+$.

Etapa 6: Sinteză de 5-[4-(piridin-3-ilmetoxi)-1H,2H,3H-pirolo[3,4-c]piridin-2-il]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de 5-[4-(piridin-3-ilmetoxi)-1H,2H,3H-pirolo[3,4-c]piridin-2-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (200 mg, 0,38 mmol, 1,00 echiv), în HCl/dioxan (5 mL, 4M) a fost agitată peste noapte la temperatura camerei, şi apoi soluţia rezultată a fost concentrată sub vid, şi apoi reziduul a fost purificat prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (2,7 mg, 2,0%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 390,15 [M+H]+, ^{1}HNMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 8,71 (d, J = 1,6Hz, 1H), 8,54 (dd, J = 4,8, 1,6Hz, 1H), 8,16 (d, J = 5,6Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,0Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,4, 4,8Hz, 1H), 7,13 (d, J = 5,2Hz, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,97 (d, J = 11,6Hz,4H).

Exemplul 16: 5-[4-(piperidin-4-iloxi)-1H,2H,3H-pirolo[3,4-c]piridin-2-il]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă



Etapa 1: Sinteză de 5-[4-bromo-1H,2H, 3H-pirolo[3,4-c]piridin-2-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de bromhidrat de (4-bromo-1H,2H,3H-pirolo[3,4-c]piridină (700 mg, 2,50 mmol, 1,00 echiv), TEA (1,07 g, 10,57 mmol, 3,00 echiv), 5-cloro-4-(trifluorometil)-2-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidropiridazin-3-onă (1,25 g, 3,80 mmol, 1,10 echiv) în etanol (20 mL, 1,00 echiv) a fost agitată timp de 2 ore la 60°C. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (4/6) pentru a da 300 mg (24%) de compus din titlu ca solid verde închis. LCMS (ESI, m/z): 493,06$[M+H]^+$.

Etapa 2: Sinteză de 5-[4-hidroxi-1H,2H,3H-pirolo[3,4-c]piridin-2-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de 5-[4-bromo-1H,2H,3H-pirolo[3,4-c]piridin-2-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (440 mg, 0,90 mmol, 1,00 echiv), t-BuBrettphos (65 mg, 0,15 echiv), K_3PO_4 (571 mg, 2,69 mmol, 3,00 echiv), $Pd(OAc)_2$ (20 mg, 0,09 mmol, 0,10 echiv) în dioxan (5 mL) şi apă (1 mL) a fost agitată timp de 1 oră la 100°C. Amestecul de reacţie a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu etil DCM/metanol (95/5) pentru a da 125 mg (33%) de compus din titlu ca solid galben. LCMS (ESI, m/z): 429,15 [M+H].

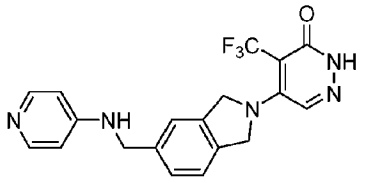
Etapa 3: Sinteză de 4-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-1H,2H,3H-pirolo[3,4-c]piridin-4-il]oxi)piperidin-1-carboxilat de terţ-butil

O soluţie de 5-[4-hidroxi-1H,2H,3H-pirolo[3,4-c]piridin-2-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (115 mg, 0,27 mmol, 1,00 echiv), Ag_2CO_3 (149 mg, 0,54 mmol, 20,00 echiv), 4-iodopiperidin-1-carboxilat de terţ-butil (168 mg, 0,54 mmol, 2,00 echiv) în DMF (10 mL) a fost agitată timp de 48 ore la 80°C. Soluţia rezultată a fost diluată cu 20mL de apă şi extrasă cu 3x20 ml de EtOAc. Straturile organice au fost combinate, spălate cu 3x40 mL de saramură, uscate pe Na_2SO_4. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1/1) pentru a da 146 mg (89%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 612,28 [M+H].

Etapa 4: Sinteză de 5-[4-(piperidin-4-iloxi)-1H,2H,3H-pirolo[3,4-c]piridin-2-il]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de 4-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-1H,2H,3H-pirolo[3,4-c]piridin-4-il]oxi)piperidin-1-carboxilat de 5 terţ-butil (146 mg, 0,24 mmol, 1,00 echiv) în metanol (2 mL) şi acid clorhidric/Et_2O (10 mL) a fost agitată timp de 4 ore la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN. Apoi reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (6 mg, 7%) ca solid maro. LCMS (ESI, m/z): 382,35 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 12,56(s,1H), 8,14 - 8,03 (m, 2H), 7,04 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 5,18 (dt, J = 9,0, 4,8 Hz, 1H), 4,97-4,94 (m, 2H), 4,88 - 4,83 (m, 2H), 2,97 (dd, J = 11,0, 6,4 Hz, 2H), 2,62 (t, J = 10,0 Hz, 2H), 1,94 (dd, J = 12,5, 8,1 Hz, 2H), 1,60 - 1,47 (m, 2H).

Exemplul 17: 5-(5-[[(piridin-4-il)amino]metil]-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă



Etapa 1: Sinteză de 5-(5-bromo-2,3-dihidro-1H-izoindol-2yl)-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de 5-cloro-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (3,29 g, 10,01 mmol, 1,00 echiv), clorhidrat de 5-bromo-2,3-dihidro-1H-izoindol (2,35 g, 10,02 mmol, 1,00 echiv), TEA (2,02 g, 19,96 mmol, 2,00 echiv) în etanol (50 mL) a fost agitată timp de 3 ore la 40°C . Solventul a fost concentrat sub vid şi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1/5) pentru a da 3,65 g (74%) de compus din titlu ca solid galben. LCMS (ESI, m/z): 490,07 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Sinteză de 2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-carbonitril

O soluţie de 5-(5-bromo-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il)-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (1,3 g, 2,65 mmol, 1 echiv), $Pd(PPh_3)_4$ (0,6 g, 0,52 mmol, 0,196 echiv), $Zn(CN)_2$ (0,62 g, 5,28 mmol, 1,991 echiv) în NMP (15 mL) a fost agitată timp de 2 ore la 120 grade C într-o baie cu ulei. Reacţia a fost apoi stinsă prin adăugarea a 20 mL de apă. Soluţia rezultată a fost extrasă cu 3x30 ml de EtOAc, uscată pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrată sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (25/75) pentru a da 1,8 g de compus brut din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 437,15 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Sinteză de 5-[5-(aminometil)-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de 2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-carbonitril (1 g, 2,29 mmol, 1,00 echiv), Paladiu carbon (500 mg), acid clorhidric (0,2 mL) în etanol (20 mL) a fost agitată timp de 2 zile la 30°C sub atmosferă de hidrogen la presiune de 30 atm. Solidele au fost filtrate şi filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu DCM/metanol (96:4) pentru a da 700 mg (69%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 441,19 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Sinteză de 5-(5-[[(piridin-4-il)amino]metil]-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il)-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de 5-[5-(aminometil)-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (200 mg, 0,45 mmol, 1,00 echiv), $Pd_2(dba)_3.CHCl_3$ (50 mg, 0,05 mmol, 0,10 echiv), Xantphos (28 mg, 0,05 mmol, 0,10 echiv), 4-bromopiridină (152 mg, 0,96 mmol, 2,00 echiv), Cs_2CO_3 (315 mg, 2,00 echiv) în dioxan (15 mL) a fost

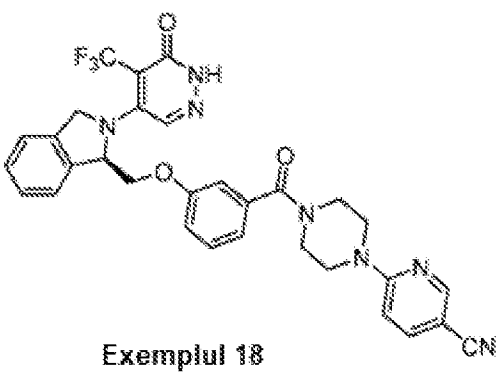
agitată timp de 2 ore la 100°C într-o baie cu ulei sub atmosferă de azot. După concentrare, reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu DCM/metanol (9:1) pentru a da 130 mg (55%) de compus din titlu ca solid galben. LCMS (ESI, m/z): 518,21 $[M+H]^+$.

Etapa 5 : Sinteză de 5-(5-[[(piridin-4-il)amino]metil]-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă

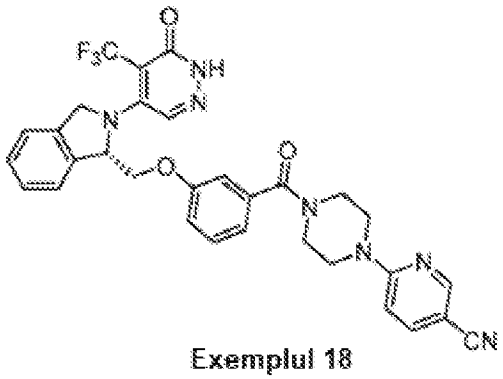
O soluţie de 5-(5-[[(piridin-4-il)amino]metil]-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il)-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (130 mg, 0,25 mmol, 1,00 echiv) în acid clorhidric/dioxan (20 mL) a fost agitată timp de 14 ore la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Valoarea pH-ului soluţiei a fost ajustată la 9 cu bicarbonat de sodiu saturat apos. Soluţia rezultată a fost extrasă cu DCM şi straturile organice au fost combinate şi uscate pe sulfat de sodiu anhidru. După concentrare reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu DCM/metanol (9:1) Apoi reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (35,7 mg 37%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 388,13 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 12,52 (s, 1H), 8,00 (d, J= 5,2 Hz, 3H), 7,38 - 7,27 (m, 3H), 7,25 (t, J= 6,1 Hz, 1H), 6,54 - 6,48 (m, 2H), 4,95 (d, J= 9,1 Hz, 4H), 4,36 (d, J= 6,1 Hz, 2H).

Exemplul 18 Izomer A: 6-[4-[(3-[[(1R)-2-[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi]fenil)carbonil]piperazin- 1-il]piridin-3-carbonitril şi

Exemplul 18 Izomer B: 6-[4-[(3-[[(1S)-2-[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi]fenil)carbonil]piperazin-1-il] piridin-3-carbonitril



Exemplul 18
Izomer A



Exemplul 18
Izomer B

Etapa 1: 5-[1-(Hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de 5-cloro-4-(trifluorometil)-2-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-2,3-dihidropiridazin-3-onă (Int-A6, 4,8 g, 14,60 mmol, 1,00 echiv), clorhidrat de 2,3-dihidro-1H-izoindol-1-ilmetanol (2,7 g, 14,54 mmol, 1,00 echiv) şi TEA (4,4 g, 43,48 mmol, 2,99 echiv) în etanol (100 mL) a fost agitată timp de 1 oră la 60°C, şi apoi soluţia rezultată a fost concentrată sub vid şi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (45:55) pentru a da 2,9 g (45%) de compus din titlu ca solid maro. LCMS: $[M+H]^+$442,17.

Etapa 2: 3-([2-[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi)benzoat de metil

Sub azot, o soluţie de 5-[1-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (2,93 g, 6,64 mmol, 1,00 echiv), 3-bromobenzoat de metil (2,84 g, 13,21 mmol, 1,99 echiv), Pd(alil)Cl_2 (243 mg), Rockphos (311 mg) şi Cs_2CO_3 (4,3 g, 13,20 mmol, 1,99 echiv) în Toluen (100 mL) a fost agitată timp de 18 ore la 80°C. Soluţia rezultată a fost concentrată sub vid şi apoi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1:3) pentru a da 3 g (79%) de compus din titlu ca solid maro. LCMS: $[M+H]^+$576,21.

Etapa 3: Acid 3-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4.il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi)benzoic

O soluţie de 3-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi)benzoat de metil (1,15 g, 2,00 mmol, 1,00 echiv) şi LiOH (240 mg, 10,02 mmol, 5,02 echiv) în THF (12 mL) şi apă (3 mL) a fost agitată timp de 3 ore la 60°C. Soluţia rezultată a fost concentrată sub vid şi reziduul a fost diluat cu 10 mL de H_2O, şi apoi valoarea pH-ului soluţiei a fost ajustată la 5 cu HCl (36,5%). Solidul a fost colectat prin filtrare pentru a da 1,1 g (98%) de compus din titlu ca solid galben deschis. LCMS: $[M+H]^+$ 562,19.

Etapa 4: Acid 3-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi)benzoic

O soluţie de acid 3-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi)benzoic (1,1 g, 1,96 mmol, 1,00 echiv) în HCl/dioxan (20 mL, 4M) a fost agitată timp de 3 ore la RT, şi apoi soluţia rezultată a fost concentrată sub vid pentru a da 1 g de compus din titlu ca solid brut maro. LCMS: $[M+H]^+$ 432,11.

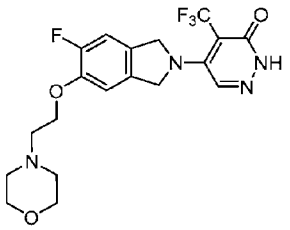
Etapa 5: 6-[4-[(3-[[(1R)-2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2, 3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi]fenil)carbonil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril şi 6-[4-[(3-[[(1S)-2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi]fenil)carbonil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de acid 3-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi)benzoic (500 mg, 1,16 mmol, 1,00 echiv), HATU (528 mg, 1,39 mmol, 1,20 echiv), DIPEA (449 mg, 3,47 mmol, 3,00 echiv) şi Int-A4 (240 mg, 1,27 mmol, 1,1echiv) în DMF (5 mL) a fost agitată timp de 2 ore la RT. După concentrare prin presiune redusă, soluţia rezultată a fost purificată prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/ACN. Reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC şi Chiral-Prep-HPLC (IA reparat CHIRAL, 5 µm, coloană 0,46 × 10 cm, eluând cu un gradient de (Hexani:DCM = 3:1) (0,1%DEA):EtOH = 50:50, la un debit de 1 mL/min) rezultând compuşii din titlu ca solide albe. Stereochimia absolută a fost atribuită pe baza unei structuri cristaline cu raze X a proteinei obţinute din Exemplul 18 Izomer B care a confirmat stereochimia absolută (*S*) şi a fost observată ca fiind enantiomerul mai potent.

Exemplul 18 Izomer A: 153,2 mg, 22%, LCMS: $[M+H]^+$ 602,05, ^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-d_4) δ 8,43 (d, *J* = 1,8Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,79 (dd, *J* = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 7,53 - 7,50 (m, 1H), 7,41 - 7,35 (m, 4H), 7,05 - 6,99 (m, 2H), 6,94 - 6,87 (m, 2H), 6,20 (s, 1H), 5,33 (d, *J* = 14,8 Hz, 1H), 4,68 (d, *J* = 14,7 Hz, 1H), 4,53 (dd, *J* = 10,2, 3,3 Hz, 1H), 4,29 (dd, *J* = 10,2, 6,6 Hz, 1H), 3,91-3,44 (m, 8H). tR =4,369 min.

Exemplul 18 Izomer B: 153,3 mg, 22%, ^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-d_4) δ 8,43 (d, *J* = 1,8Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,79 (dd, *J* = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 7,52-7,50 (m, 1H), 7,41-7,35 (m, 4H), 7,04-6,99 (m, 2H), 6,94-6,87 (m, 2H), 6,19 (s, 1H), 5,32 (d, *J* = 14,7 Hz, 1H), 4,67 (d, *J* = 14,7 Hz, 1H), 4,53 (dd, *J*= 10,2, 3,6 Hz, 1H), 4,26 (dd, *J* = 10,2, 6,6 Hz, 1H), 3,92 - 3,41 (m, 8H). LCMS: $[M+H]^+$ 602,05. tR = 5,955 min.

Exemplul 19: 5-[5-fluoro-6-[2-(morfolin-4-il)etoxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă



Etapa 1: Sinteză de 5-[5-fluoro-6-[2-(morfolin-4-il)etoxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

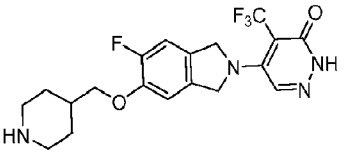
O soluţie de 5-(5-fluoro-6-hidroxi-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il)-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (200 mg, 0,45 mmol, 1 echiv), clorhidrat de 4-(2-cloroetil)morfolină (99,6 mg, 0,54 mmol, 1,192 echiv), K_2CO_3 (123,6 mg, 0,89 mmol, 1,992 echiv) în DMF (10 mL) a fost agitată timp de 12 ore la 80°C. Reacţia a fost apoi stinsă prin adăugarea a 5 mL de apă. Soluţia rezultată a fost extrasă cu 3x15 ml de EtOAc şi straturile organice au fost combinate şi uscate pe sulfat de sodiu anhidru. Straturile organice au fost concentrate sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (90/10) pentru a da 180 mg (72%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 559,23 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Sinteză de 5-[5-fluoro-6-[2-(morfolin-4-il)etoxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de 5-[5-fluoro-6-[2-(morfolin-4-il)etoxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (180 mg, 0,32 mmol, 1 echiv) în HCl/dioxan (10 mL) a fost agitată timp de 12 ore la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN. Apoi reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (52,1mg , 37,8%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 429,38 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (DMSO-*d*6, 300 MHz) *δ*: 12,55 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,27 (m, 2H),

4,91 (m, 4H), 4,18 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,64 - 3,54 (m, 4H), 3,31 (m, 2H), 2,73 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,48 (m, 2H).

Exemplul 20: 5-[5-fluoro-6-(piperidin-4-ilmetoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă



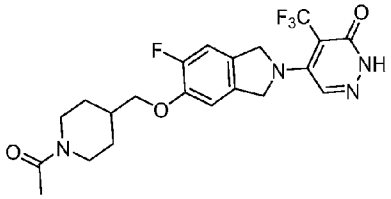
Etapa 1: Sinteză de 4-[([6-fluoro-2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]oxi)metil] piperidin-1-carboxilat de terţ-butil

O soluţie de 5-(5-fluoro-6-hidroxi-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il)-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (1 g, 2,24 mmol, 1,00 echiv), carbonat de potasiu (3,1 g, 22,43 mmol, 10,00 echiv), 4-(iodometil)piperidin-1-carboxilat de terţ-butil (4,4 g, 13,53 mmol, 6,00 echiv) în DMF (15 mL) a fost agitată timp de 1,5 ore la 80°C. Soluţia a fost stinsă cu 50 ml apă, apoi soluţia rezultată a fost extrasă cu EtOAc (3 x 60 mL) şi straturile organice combinate. Soluţia a fost uscată pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrată sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (5/95) pentru a da 1 g (69%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 643,30 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Sinteză de 5-[5-fluoro-6-(piperidin-4-ilmetoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă

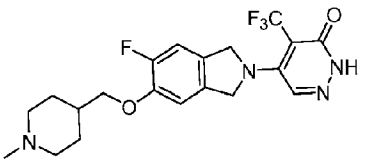
O soluţie de 4-[([6-fluoro-2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]oxi)metil]piperidin-1-carboxilat de terţ-butil (200 mg, 0,31 mmol, 1,00 echiv), acid trifluoroacetic (2 mL) în DCM (10 mL) a fost agitată timp de 3 ore la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN. Apoi reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (24,2 mg, 19%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 413,10 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (DMSO-*d*6, 300 MHz) δ 7,98 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H), 7,28 - 7,18 (m, 2H), 4,90 - 4,88 (m, 4H), 3,87 (dd, *J* = 6,4, 3,9 Hz, 2H),3,01 - 2,95 (m, 2H), 2,45 -2,44 (m, 2H), 1,84 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 1,75 - 1,58 (m, 2H), 1,22 -1,13 (m, 2H).

Exemplul 21: 5-[5-[(1-acetilpiperidin-4-il)metoxi]-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă



O soluţie de 5-[5-fluoro-6-(piperidin-4-ilmetoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă (325,35 mg, 0,79 mmol, 1,00 echiv), TEA (227,25 mg, 2,25 mmol, 4,00 echiv), Ac_2O (45,9 mg, 0,45 mmol, 1,00 echiv) în DCM (15 mL) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN. Apoi reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (68,2 mg, 19%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 455,05 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (Metanol-*d*4, 300 MHz) δ 8,04 (s, 1H), 7,14 (dd, *J*= 9,2, 4,7 Hz, 2H), 5,00 - 4,99 (s, 4H), 4,59 (d, *J*= 12,9 Hz, 1H), 4,06 - 3,84 (m, 3H), 3,25 - 3,13 (m, 1H), 2,80 - 2,56 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,12 - 2,11 (m, 1H), 2,04 - 1,84 (m, 2H), 1,50 - 1,22 (m, 2H).

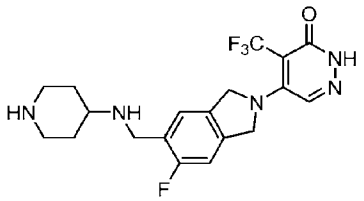
Exemplul 22: 5-[5-fluoro-6-[(1-metilpiperidin-4-il)metoxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol -2-il]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă



O soluţie de 5-[5-fluoro-6-(piperidin-4-ilmetoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă (150 mg, 0,36 mmol, 1,00 echiv), (HCHO)n (62,1 mg, 3,00 echiv), acid acetic (0,5 mL), $NaBH_3CN$ (43,47 mg, 0,69 mmol, 3,00 echiv) în metanol (15 mL) a fost

agitată timp de 15 ore la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN. Apoi reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (57,9 mg, 37%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 427,10 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (Metanol-d4, 300 MHz) δ 8,04 (s, 1H), 7,12 (dd, J = 9,2, 4,5 Hz, 2H),4,96 (s, 4H) 3,93 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 2,95 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,11 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,98 - 1,81 (m, 3H), 1,65 - 1,26 (m, 2H).

Exemplul 23: 5-(5-fluoro-6-[[(piperidin-4-il)amino]metil]-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă



Etapa 1: Sinteză de 6-fluoro-2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-carbonitril

O soluţie de 6-fluoro-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-carbonitril (600 mg, 3,70 mmol, 1 echiv), 5-cloro-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (1,45 g, 4,41 mmol, 1,192 echiv), TEA (1,12 g, 11,07 mmol, 2,991 echiv) în EtOH (15 mL) a fost agitată timp de 2 ore la 80°C. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (15/85) pentru a da 1,2 g (71%) de compus din titlu ca solid galben. LCMS (ESI, m/z): 455,14 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Sinteză de 5-[5-(aminometil)-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il}-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de 6-fluoro-2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-carbonitril (3 g, 6,60 mmol, 1 echiv), Pd/C (300 mg, 2,82 mmol, 0,427 echiv) în EtOH (30 mL) a fost agitată 7 zile la temperatura camerei cu o atmosferă de hidrogen. Solidele au fost filtrate. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu DCM/metanol (93/7) pentru a da 1,58 g (52,2%) de compus din titlu ca solid galben. LCMS (ESI, m/z): 459,18 $[M+H]^+$.

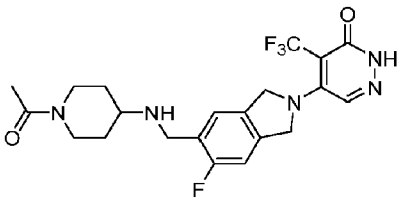
Etapa 3: Sinteză de 4-[([6-fluoro-2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metil)amino] piperidin-1-carboxilat de terţ-butil

O soluţie de 5-[5-(aminometil)-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (200 mg, 0,44 mmol, 1 echiv), 4-oxopiperidin-1-carboxilat de terţ-butil (104,6 mg, 0,52 mmol, 1,204 echiv), $NaBH_3CN$ (137,34 mg, 2,19 mmol, 5,010 echiv) în MeOH (10 mL) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN pentru a da 100 mg (35,7%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 642,30 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Sinteză de 5-(5-fluoro-6-[[(piperidin-4-il)amino]metil]-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il)-4-(trifluorometil)-2, 3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de 4-[([6-fluoro-2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]metil)amino]piperidin-1-carboxilat de terţ-butil (100 mg, 0,16 mmol, 1 echiv) în HCl/dioxan (12 mL) a fost agitată timp de 12 ore la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN. Apoi reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (20,4mg, 31,8%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 412,40 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 8,01 (s, 1H), 7,48 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,95 (s, 4H), 3,77 (s, 2H), 2,91 (d, J= 12,0 Hz, 2H), 2,47 - 2,33 (m, 3H), 1,77 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 1,13 (m, 2H).

Exemplul 24: 5-(5-[[(1-acetilpiperidin-4-il)amino]metil]-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il)-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă



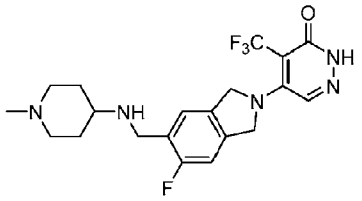
Etapa 1: Sinteză de 5-(5-[[(1-acetilpiperidin-4-il)amino]metil]-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il)-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de 5-[5-(aminometil)-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (300 mg, 0,65 mmol, 1 echiv), 1-acetilpiperidin-4-onă (110,6 mg, 0,78 mmol, 1,197 echiv), $NaBH_3CN$ (206 mg, 3,28 mmol, 5,01 echiv) în MeOH (10 mL) a fost agitată 2 ore la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN pentru a da 250 mg (65,5%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 584,26 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Sinteză de 5-(5-[[(1-acetilpiperidin-4-il)amino]metil]-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de 5-(5-[[(1-acetilpiperidin-4-il)amino]metil]-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il)-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (250 mg, 0,43 mmol, 1 echiv) în HCl/dioxan (12 mL) a fost agitată timp de 12 ore la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN. Apoi reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (70,3 mg, 36,2%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 454,43 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 12,56 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,49 (d, J= 6,8 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,95 (s, 4H), 4,14 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,78 - 3,72 (m, 1H), 3,05 (t, J= 11,3 Hz, 1H), 2,79 - 2,56 (m, 2H), 2,38-2,22(m, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,88 - 1,72 (m, 2H), 1,33 -1,12 (m, 2H).

Exemplul 25: 5-(5-fluoro-6-[[(1-metilpiperidin-4-il)amino]metil]-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il)-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă



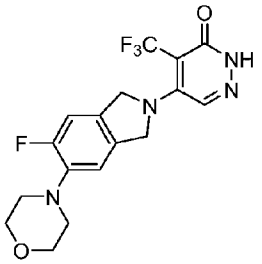
Etapa 1: Sinteză de 5-(5-fluoro-6-[[(1-metilpiperidin-4-il)amino]metil]-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il)-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de 5-[5-(aminometil)-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (300 mg, 0,65 mmol, 1 echiv), 1-metilpiperidin-4-onă (89,4 mg, 0,79 mmol, 1,208 echiv), $NaBH_3CN$ (206,01 mg, 3,28 mmol, 5,010 echiv) în MeOH (10 mL) a fost agitată 2 ore la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN pentru a da 200 mg (55%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 556,27 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Sinteză de 5-(5-fluoro-6-[[(1-metilpiperidin-4-il)amino]metil]-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il)-4-(trifluorometil)-2, 3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de 5-(5-fluoro-6-[[(1-metilpiperidin-4-il)amino]metil]-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il)-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (200 mg, 0,36 mmol, 1 echiv) în HCl/dioxan (12 mL) a fost agitată timp de 12 ore la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN. Apoi reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (41,0 mg, 26,8%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 426,42 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:12,52 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,44 (d, J= 6,8 Hz, 1H), 7,17 (d, J= 10,0 Hz, 1H), 4,92 (s, 4H), 3,72 (s, 2H), 2,66 (d, J= 11,2 Hz, 2H), 2,34 - 2,24 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,89 - 1,70 (m, 5H), 1,34 - 1,16 (m, 2H).

Exemplul 26: 5-[5-fluoro-6-(morfolin-4-il)-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă



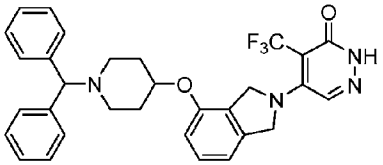
Etapa 1: Sinteză de 5-[5-fluoro-6-(morfolin-4-il)-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de 5-(5-bromo-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il)-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (300 mg, 0,59 mmol, 1 echiv), morfolină (62 mg, 0,71 mmol, 1,206 echiv), $Pd_2(dba)_3$ (108 mg, 0,12 mmol, 0,200 echiv), Xantphos (68,2 mg, 0,12 mmol, 0,200 echiv), t-BuOK (131,7 mg, 1,17 mmol, 1,989 echiv) în Toluen (10 mL) a fost agitată timp de 12 ore la 80°C cu o atmosferă inertă de azot. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (25/75) pentru a da 170 mg (56%) de compus din titlu ca solid galben. LCMS (ESI, m/z): 515,20 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Sinteză de 5-[5-fluoro-6-(morfolin-4-il)-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de 5-[5-fluoro-6-(morfolin-4-il)-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (170 mg, 0,33 mmol, 1 echiv) în HCl/dioxan (10 mL) a fost agitată timp de 12 ore la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN. Apoi reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (20,7 mg, 16,3%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 385,33 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 12,54 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,22 (d, J= 12,4 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,91 (br, 4H), 3,79 -3,68 m, 4H), 3,04 - 2,94 (m, 4H).

Exemplul 27: 5-(4-[[1-(difenilmetil)piperidin-4-il]oxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă



Etapa 1: Sinteză de 4-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-il]oxi)piperidin-1-carboxilat de terţ-butil

O soluţie de 5-(4-hidroxi-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il)-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (1,1 g, 2,57 mmol, 1,00 echiv), carbonat de potasiu (1,8 g, 13,02 mmol, 5,00 echiv), 4-iodopiperidin-1-carboxilat de terţ-butil (4,0 g, 12,86 mmol, 5,00 echiv) în DMF (30 mL) a fost agitată timp de 3 zile la 80°C într-o baie cu ulei. După concentrare, reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1:3) pentru a da 1,3 g (83%) de compus din titlu ca solid galben. LCMS (ESI, m/z): 611,28 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Sinteză de 5-[4-(piperidin-4-iloxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de 4-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-il]oxi)piperidin-1-carboxilat de terţ-butil (600 mg, 0,98 mmol, 1,00 echiv) în acid clorhidric/dioxan (120 ml, 1M) a fost agitată timp de 12 ore la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu DCM/metanol (2:1) pentru a da 270 mg (54%) de compus din titlu ca solid galben. LCMS (ESI, m/z): 511,23 $[M+H]^+$

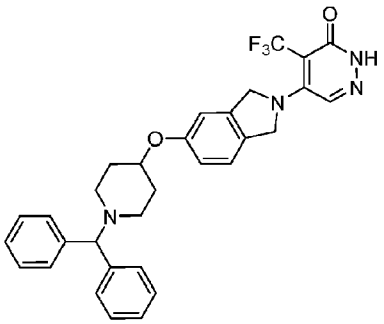
Etapa 3: Sinteză de 5-(4-[[1-(difenilmetil)piperidin-4-il]oxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il)-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de 5-[4-(piperidin-4-iloxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il]-4-(trifluorometil) -2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (250 mg, 0,49 mmol, 1,00 echiv), TEA (99 mg, 0,98 mmol, 2,00 echiv), [bromo(fenil)metil]benzen (241 mg, 0,98 mmol, 2,00 echiv) în dioxan (8 mL) a fost agitată timp de 2 zile la 100°C într-o baie cu ulei. După concentrare, reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1:3) pentru a da 154 mg (46%) de compus din titlu ca solid. LCMS (ESI, m/z): 677,31 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Sinteză de 5-(4-[[1-(difenilmetil)piperidin-4-il]oxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de 5-(4-[[1-(difenilmetil)piperidin-4-il]oxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il)-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (154 mg, 0,23 mmol, 1,00 echiv) în acid clorhidric/dioxan (15 mL) a fost agitată timp de 12 ore la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu cu DCM/metanol (2:1) şi produsul brut a fost purificat prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (15,7 mg 13%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 547,22 $[M+H]^+$, ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 12,51 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,41 (d, J= 7,4 Hz, 4H), 7,31 - 7,15 (m, 7H), 6,97-6,90 (dd, J= 14,1, 7,9 Hz, 2H), 4,95 (s, 2H), 4,84 (s, 2H), 4,53-4,49 (dr, 1H), 4,35 (s, 1H), 2,58-2,51 (m, 2H), 2,27-2,22 (m, 2H), 1,93-1,91 (dr, 2H), 1,74-1,68 (dr, 2H).

Exemplul 28: 5-(5-[[1-(difenilmetil)piperidin-4-il]oxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă



Etapa 1: Sinteză de 1-(difenilmetil)piperidin-4-ol

O soluţie de piperidin-4-ol (5 g, 49,43 mmol, 1,00 echiv), TEA (5 g, 49,41 mmol, 1,00 echiv), [bromo(fenil)metil]benzen (9 g, 36,42 mmol, 0,80 echiv) în THF (30 mL) a fost agitată timp de 2 zile la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1:2) pentru a da 3,8 g (29%) de compus din titlu ca solid. LCMS (ESI, m/z): 268,16 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Sinteză de metansulfonat de 1-(difenilmetil)piperidin-4-il

O soluţie de 1-(difenilmetil)piperidin-4-ol (3,8 g, 14,21 mmol, 1,00 echiv), MsCl (1,44 g, 1,10 echiv), TEA (1,52 g, 15,02 mmol, 2,00 echiv) în DCM (20 mL) a fost agitată timp de 30 min la temperatura camerei. Soluţia rezultată a fost extrasă cu DCM şi straturile organice au fost combinate şi concentrate sub vid pentru a da 3,2 g (65%) de compus din titlu ca solid galben. LCMS (ESI, m/z): 346,14 $[M+H]^+$.

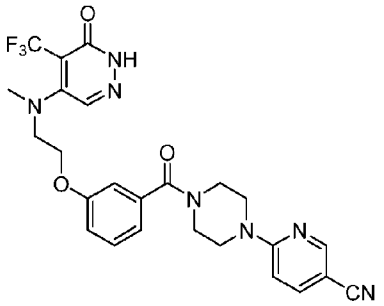
Etapa 3: Sinteză de 5-(5-[[1-(difenilmetil)piperidin-4-il]oxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il)-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de 5-(5-hidroxi-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il)-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (400 mg, 0,94 mmol, 1,00 echiv), carbonat de potasiu (1,3 g, 9,41 mmol, 10,00 echiv), metansulfonat de 1-(difenilmetil)piperidin-4-il (649 mg, 1,88 mmol, 2,00 echiv) în DMF (40 mL) a fost agitată timp de 2 zile la 80°C într-o baie cu ulei. După concentrare, reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1:3) pentru a da 200 mg (32%) de compus din titlu ca solid galben. LCMS (ESI, m/z): 677,31 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Sinteză de 5-(5-[[1-(difenilmetil)piperidin-4-il]oxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il)-4-(trifluorometil)-2, 3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de 5-(5-[[1-(difenilmetil)piperidin-4-il]oxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il)-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (200 mg, 0,30 mmol, 1,00 echiv) în acid clorhidric/dioxan (20 mL) a fost agitată timp de 12 ore la temperatura camerei. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1:2). Produsul brut a fost purificat prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (14,3 mg, 9%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 547,22 $[M+H]^+$, ^1H RMN (Metanol-d_4, 300 MHz) δ: 8,02 (s, 1H), 7,45-7,42 (d, J= 7,8 Hz, 4H), 7,31 - 7,14 (m, 7H), 6,92 - 6,87 (m, 2H), 4,97-4,94 (d, J= 8,4 Hz, 4H), 4,41 (dr, 1H), 4,29 (s, 1H), 2,72 (dr, 2H), 2,27-2,21 (m, 2H), 2,03-1,97 (m, 2H), 1,78-1,71 (m, 2H).

Exemplul 29: 6-(4-[[3-(2-[metil[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] amino]etoxi)fenil]carbonil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril



Etapa 1: Sinteză de 5-[(2-hidroxietil)(metil)amino]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de 5-cloro-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (1 g, 3,04 mmol, 1,00 echiv), TEA (600 mg, 5,93 mmol, 2,00 echiv), 2-(metilamino)etan-1-ol (1,1 g, 14,65 mmol, 5,00 echiv) în etanol (14 mL) a fost agitată timp de 2 ore la 60°C într-o baie cu ulei. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (8:1) pentru a da 1,1 g (98%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 368,15 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Sinteză de 3-(2-[metil[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]etoxi)benzoat de metil

O soluţie de 5-[(2-hidroxietil)(metil)amino]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (800 mg, 2,18 mmol, 1,00 echiv), $[Pd(alil)Cl]_2$ (80 mg, 0,22 mmol, 0,10 echiv), rockphos (102 mg, 0,22 mmol, 0,10 echiv), Cs_2CO_3 (1,4 g, 4,30 mmol, 2,00 echiv), 3-bromobenzoat de metil (466 mg, 2,17 mmol, 1,00 echiv) în toulen (12 mL) a fost agitată timp de 2 ore la 85 grade C într-o baie cu ulei. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (3:2) pentru a da 700 mg (64%) de compus din titlu ca solid galben. LCMS (ESI, m/z): 502,19 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Sinteză de 3-(2-[metil[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] amino]etoxi)benzoat de metil

O soluţie de 3-(2-[metil[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]etoxi)benzoat de metil (700 mg, 1,40 mmol, 1,00 echiv) în acid clorhidric/dioxan (30 mL) a fost agitată timp de 14 ore la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid pentru a da 600 mg de compus brut din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z):372,11 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Sinteză de acid 3-(2-[metil[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]etoxi)benzoic

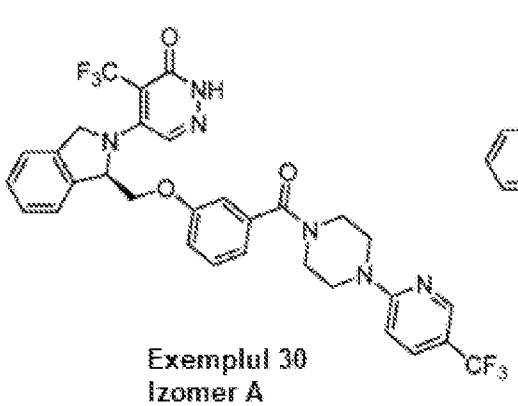
O soluţie de 3-(2-[metil[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino] etoxi)benzoat de metil (700 mg, 1,89 mmol, 1 echiv), $LiOH \cdot H_2O$ (553 mg, 13,18 mmol, 6,990 echiv) în metanol (10 mL) a fost agitată timp de 4 ore la temperatura camerei. Soluţia rezultată a fost extrasă cu 2x20 ml de EtOAc şi apoasele au fost combinate. Valoarea pH-ului soluţiei a fost ajustată la 2 cu HCl (10%). Solidele au fost colectate prin filtrare pentru a da 380 mg (56%) de compus din titlu ca solid galben. LCMS (ESI, m/z): 358,09 $[M+H]^+$.

Etapa 5: Sinteză de 6-(4-[[3-(2-[metil[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]etoxi)fenil]carbonil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril

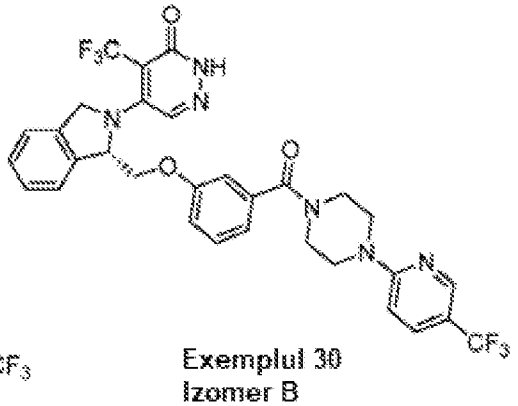
O soluţie de acid 3-(2-[metil[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] amino]etoxi)benzoic (100 mg, 0,28 mmol, 1 echiv), HATU (111 mg, 0,29 mmol, 1,043 echiv), DIPEA (108 mg, 0,84 mmol, 2,986 echiv), Int-A4 (58,1 mg, 0,31 mmol, 1,103 echiv) în DMF (2 mL) a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN. Apoi reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (98,0mg , 66,4%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 528,50 $[M+H]^+$, ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 12,51 (s, 1H), 8,52 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,90 (d, J = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,05 - 6,89 (m, 4H), 4,26 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,86 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,62 - 3,52 (m, 6H), 3,33 (m, 2H), 3,10 (d, J= 2,3 Hz, 3H).

Exemplul 30 Izomer A: (R)-4-(Trifluorometil)-5-(1-((3-(4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperazin-1-carbonil)fenoxi)metil)izoindolin-2-il)piridazin-3(2H)-onă şi

Exemplul 30 Izomer B: (*S*)-4-(Trifluorometil)-5-(1-((3-(4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperazin-1-carbonil)fenoxi)metil)izoindolin-2-il)piridazin-3(2H)-onă



Exemplul 30
Izomer A

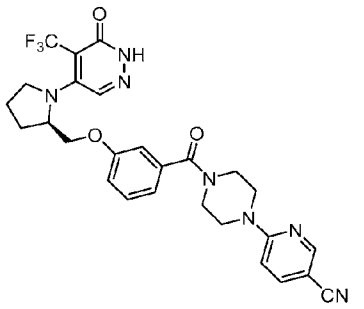


Exemplul 30
Izomer B

O soluţie de acid 3-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi)benzoic (300 mg, 0,70 mmol, 1,00 echiv), HATU (278 mg, 0,73 mmol, 1,05 echiv), DIPEA (269 mg, 2,08 mmol, 3,00 echiv), şi Int-A18 (161 mg, 0,70 mmol, 1,00 echiv) în DCM (2 mL) a fost agitată peste noapte la 25°C. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/ACN. Reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC şi Chiral-Prep-HPLC (CHIRALPAK IA-3, 3 µm, coloană 0,46 x 5 cm, eluând cu un gradient de MtBE (10 mM NH_3):EtOH=80:20, la un debit de 1 mL/min) rezultând compuşii din titlu ca solide galbene. Stereochimia absolută a fost atribuită pe baza unei structuri cristaline cu raze X a proteinei obţinute din Exemplul 18 Izomer B care a confirmat stereochimia absolută (S) şi a fost observată ca fiind enantiomerul mai potent (vezi Tabelul A-1).

Exemplul 30 Izomer A: 76,1 mg, 42 %, LCMS: $[M+H]^+$ 645,20, ^1H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,40 - 8,39(d, J = 3,5 Hz, 2H), 7,78 - 7,76 (dd, J = 9,1, 2,6 Hz, 1H), 7,53 - 7,51 (m, 1H), 7,42 - 7,37 (m, 4H), 7,05 - 7,00 (m, 2H), 6,94 - 6,92 (m, 2H), 6,20 (dr, 1H), 5,33 - 5,29 (d, J= 14,7 Hz, 1H), 4,68 - 4,64 (d, J= 14,8 Hz, 1H), 4,54 - 4,50 (dd, J= 10,3, 3,5 Hz, 1H), 4,29 - 4,25 (dd, J= 10,2, 6,8 Hz, 1H), 3,83 - 3,53 (m, 8H). tR = 1,562 min. **Exemplul 30 Izomer B:** 76,1 mg, 42 %, LCMS: $[M+H]^+$ 645,20, tR = 1,562 min.

Exemplul 31: 6-[4-[(3-[[(2*R*)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] pirolidin-2-il]metoxi]fenil)carbonil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril



Etapa 1: Sinteză de 5-[(2S)-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de 5-cloro-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (15 g, 45,62 mmol, 1 echiv), (2R)-pirolidin-2-ilmetanol (4,6 g, 45,48 mmol, 0,997 echiv), TEA (14 g, 138,35 mmol, 3,033 echiv) în EtOH (200 mL) a fost agitată timp de 4 ore la 60°C. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost cristalizat cu Et_2O pentru a da 8,6 g (47,9%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 394,17 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Sinteză de 3-[[(2R)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]benzoat de metil

O soluţie de 5-[(2S)-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (8,6 g, 21,86 mmol, 1 echiv), 3-bromobenzoat de metil (5,2 g, 24,18 mmol, 1,106 echiv), Rockphos (1,02 g, 2,18 mmol, 0,100 echiv), Cs_2CO_3 (14,2 g, 43,58 mmol, 1,994 echiv), $Pd_2(alil)_2Cl_2$ (0,798 g, 2,18 mmol, 0,100 echiv) în Toluen (100 mL) a fost agitată timp de 12 ore la 80°C cu o atmosferă inertă de azot. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (20/80) pentru a da 7,1 g (61,6%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 528,21 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Sinteză de 3-[[(2R)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] pirolidin-2-il]metoxi]benzoat de metil

O soluţie de 3-[[(2R)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]benzoat (9,1 g, 17,25 mmol, 1 echiv) în HCl/dioxan (100 mL) a fost agitată timp de 12 ore la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid pentru a da 9,5 g (brut) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 398,12 $[M+H]^+$.

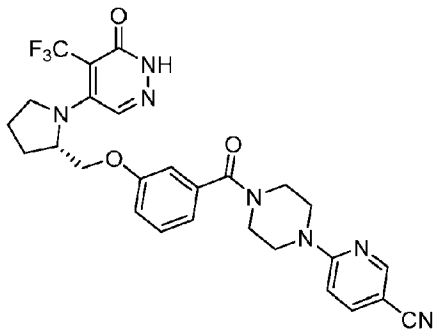
Etapa 4: Sinteză de acid 3-[[(2R)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]benzoic

O soluţie de 3-[[(2R)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]benzoat (1,5 g, 3,78 mmol, 1 echiv), $LiOH \cdot H_2O$ (0,795 g, 18,94 mmol, 5,0 echiv) în MeOH (30 mL) a fost agitată timp de 4 ore la temperatura camerei. Soluţia rezultată a fost extrasă cu 3x30 ml de EtOAc. Valoarea pH-ului soluţiei a fost ajustată la 2 cu HCl (12 M). Solidele au fost colectate prin filtrare pentru a da 600 mg (41%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 384,11 $[M+H]^+$.

Etapa 5: Sinteză de 6-[4-[(3-[[(2R)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]fenil)carbonil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de acid 3-[[(2R)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]benzoic (100 mg, 0,26 mmol, 1 echiv), HATU (103,7 mg, 0,27 mmol, 1,045 echiv), DIPEA (100,6 mg, 0,78 mmol, 2,984 echiv), Int-A4 (54 mg, 0,29 mmol, 1,100 echiv) în DMF (2 mL) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN. Apoi reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (76,9 mg, 53%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 554,54 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 12,44 (s, 1H), 8,53 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,91 (dd, J = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,98 (dd, J= 18,8, 8,6 Hz, 4H), 4,83 (s, 1H), 4,15 (dd, J= 10,4, 4,0 Hz, 1H), 4,04 (dd, J= 10,3, 6,0 Hz, 1H), 3,67- 3,48 (m, 9H), 3,30 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 2,23 (s, 1H), 1,99 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 1,93 - 1,81 (m, 2H).

Exemplul 32: 6-[4-[(3-[[(2*S*)-1-[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] pirolidin-2-il]metoxi]fenil)carbonil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril



Etapa 1: 5-[(2S)-2-(Hidroximetil)pirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de 5-cloro-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (10 g, 30,41 mmol, 1,00 echiv), TEA (13,4 g, 132,42 mmol, 3,00 echiv), (S)-pirolidin-2-ilmetanol (3,4 g, 33,61 mmol, 1,10 echiv) în etanol (60 mL) a fost agitată timp de 2 ore la 60°C. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid şi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (26:74) pentru a da 5 g (42%) de compus din titlu. LCMS (ESI, m/z): 394,18 [M+H]+.

Etapa 2: Sinteză de 3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]benzoat de metil

O soluţie de 5-[(2S)-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (1 g, 2,54 mmol, 1,00 echiv), $[Pd(alil)Cl]_2$ (93 mg, 0,10 echiv), Rockphos (119 mg, 0,10 echiv), Cs_2CO_3 (2,5 g, 7,67 mmol, 3,00 echiv), 3-bromobenzoat de metil (1,09 g, 5,07 mmol, 2,00 echiv) în toluen (80 mL) a fost agitată timp de 20 ore la 80°C. Solventul a fost concentrat sub vid şi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/hexan (1:1) pentru a da 969 mg (72%) de compus din titlu ca ulei maro. LCMS (ESI, m/z): 528,22 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Sinteză de acid 3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]benzoic

O soluţie de 3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]benzoat de metil (969 mg, 1,84 mmol, 1,00 echiv), LiOH (220 mg, 9,19 mmol, 5,00 echiv), apă (4 mL) în metanol (20 mL) a fost agitată timp de 3 ore la temperatura

camerei. Valoarea pH-ului soluţiei a fost ajustată la 5 cu acid clorhidric. Solventul a fost concentrat sub vid şi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/hexan (1:1) pentru a da 900 mg (95%) de compus din titlu ca solid maro. LCMS (ESI, m/z): 514,20 $[M+H]^+$.

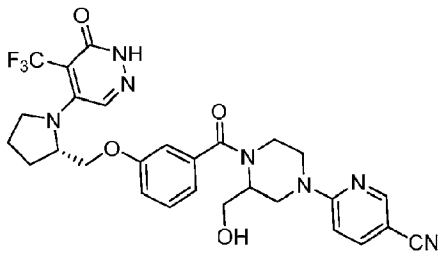
Etapa 4: Sinteză de acid 3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]benzoic

O soluţie de acid 3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil] -1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]benzoic (900 mg, 1,75 mmol, 1,00 echiv) în acid clorhidric/dioxan (30 mL) a fost agitată timp de 3 ore la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN pentru a da 600 mg (89%) de compus din titlu ca solid galben. LCMS (ESI, m/z): 384,12 $[M+H]^+$.

Etapa 5: Sinteză de 6-[4-[(3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]fenil)carbonil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de acid 3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]benzoic (200 mg, 0,52 mmol, 1,00 echiv), HATU (239,4 mg, 0,63 mmol, 1,20 echiv), DIPEA (205,11 mg, 1,59 mmol, 3,00 echiv), Int-A4 nitril (118,44 mg, 0,63 mmol, 1,20 echiv) în DMF (3 mL) a fost agitată timp de 3 ore la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN rezultând compusul din titlu (132,9 mg, 46%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 554,05 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (300 MHz, Metanol- d_4) δ 8,44 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,78 (dd, *J*= 9,1, 2,4 Hz, 1H), 7,40 (d, *J*= 7,9 Hz, 1H), 7,17 - 7,00 (m, 2H), 7,00 - 6,84 (m, 2H), 4,86 (d, *J*= 4,1 Hz, 1H), 4,25 (dd, *J*= 10,3, 3,7 Hz, 1H), 4,07 (dd, *J*= 10,3, 6,9 Hz, 1H), 3,98 - 3,62 (m, 7H), 3,61 - 3,37 (m, 3H), 2,47 - 2,25 (m, 1H), 2,07 (dd, *J*= 11,4, 5,7 Hz, 1H), 1,88 - 1,84 (m, 2H).

Exemplul 33: 6-[3-(hidroximetil)-4-[(3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]fenil)carbonil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril



Etapa 1: Sinteză de 4-(5-cianopiridin-2-il)-2-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilat de terţ-butil

O soluţie de 2-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilat de terţ-butil (780 mg, 3,61 mmol, 1,20 echiv), 6-cloropiridin-3-carbonitril (520 mg, 3,75 mmol, 1,00 echiv), DIPEA (780 mg, 6,04 mmol, 2,00 echiv) în NMP (15 mL) a fost agitată timp de 8 ore la 100°C. Soluţia rezultată a fost stinsă cu apă. Soluţia rezultată a fost extrasă cu EtOAc şi straturile organice au fost combinate. După aceea a fost concentrată sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu cu EtOAc/eter de petrol (1:1) pentru a da 900 mg (75%) de compus din titlu ca solid. LCMS (ESI, m/z): 319,18 $[M+H]^+$.

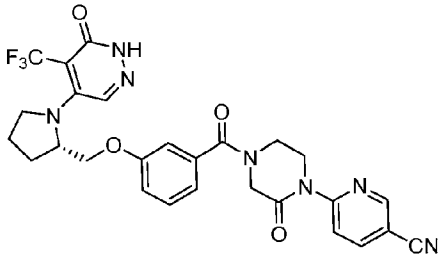
Etapa 2: Sinteză de 6-[3-(hidroximetil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de 4-(5-cianopiridin-2-il)-2-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilat de terţ-butil (900 mg, 2,83 mmol, 1,00 echiv) în acid clorhidric/dioxan (15 mL) a fost agitată timp de 0,5 ore la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid pentru a da 600 mg de compus din titlu ca solid. LCMS (ESI, m/z): 219,15 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Sinteză de 6-[3-(hidroximetil)-4-[(3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]fenil)carbonil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de acid 3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] pirolidin-2-il]metoxi]benzoic (114,9 mg, 0,30 mmol, 1,00 echiv), HATU (136,8 mg, 0,36 mmol, 1,20 echiv), DIPEA (116,1 mg, 0,90 mmol, 3,00 echiv), 6-[3-(hidroximetil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril (78,48 mg, 0,36 mmol, 1,20 echiv) în DMF (3 mL) a fost agitată timp de 3 ore la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN. Apoi reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (35,2 mg, 20%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 584,10 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (300 MHz, Metanol-d4) δ 8,50 (s, 1H), 8,24 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,07 - 6,86 (m, 4H), 4,87 - 4,83 (m, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,37 - 3,89 (m, 3H), 3,72 - 3,41 (m, 3H), 3,44 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 3,28 - 3,01 (m, 2H), 2,49 - 2,22 (m, 1H), 2,07 (dd, J = 11,2, 5,6 Hz, 1H), 2,00 - 1,69 (m, 2H).

Exemplul 34: 6-[2-oxo-4-[(3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]fenil)carbonil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril



Etapa 1: Sinteză de 4-(5-cianopiridin-2-il)-3-oxopiperazin-1-carboxilat de terţ-butil

O soluţie de 3-oxopiperazin-1-carboxilat de terţ-butil (2,0g, 10,00 mmol, 1,00 echiv), trifosfat de potasiu (4,24 g, 20,00 mmol, 2,00 echiv), CuI (95,0 mg, 0,50 mmol, 0,05 echiv), 6-bromopiridin-3-carbonitril (1,82 g, 10,00 mmol, 1,00 echiv), (1R,2R)-1-N,2-N-dimetilciclohexan-1,2-diamină (142,0 mg, 1,00 mmol, 0,10 echiv) în dioxan (80 mL) a fost agitată timp de 3 ore la 110°C. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid şi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (6:1) pentru a da 1,2 g (40%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 303,15 $[M+H]^+$.

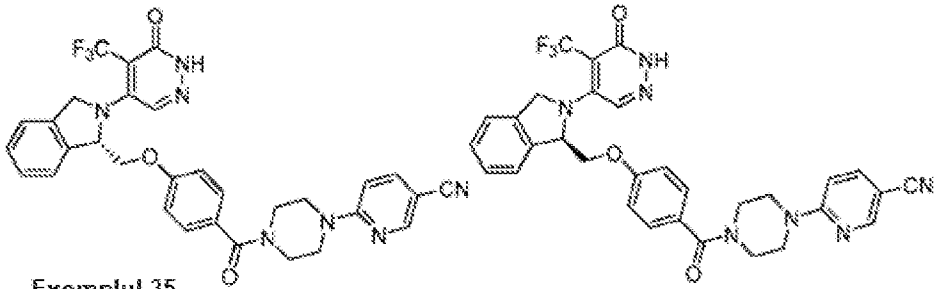
Etapa 2: Sinteză de 6-(2-oxopiperazin-1-il)piridin-3-carbonitril

O soluţie de 4-(5-cianopiridin-2-il)-3-oxopiperazin-1-carboxilat de terţ-butil (200 mg, 0,66 mmol, 1,00 echiv) în acid clorhidric/dioxan (20 mL) a fost agitată timp de 0,5 ore la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid pentru a da 170 mg de compus brut din titlu ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 203,10$[M+H]^+$.

Etapa 3: Sinteză de 6-[2-oxo-4-[(3-[[(2S)-]-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]fenil)carbonil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de acid 3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] pirolidin-2-il]metoxi]benzoic (300 mg, 0,78 mmol, 1,00 echiv), HATU (296,4 mg, 0,78 mmol, 1,20 echiv), DIPEA (251,55 mg, 1,95 mmol, 3,00 echiv), 6-(2-oxopiperazin-1-il) piridin-3-carbonitril (131,3 mg, 0,65 mmol, 1,20 echiv) în DMF (3 mL, 3,00 echiv) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN. Apoi reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (7,9 mg, 2%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 568,20 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (300 MHz, Cloroform-*d*) δ 10,69 (s, 1H), 8,68 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,36 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,08 - 7,79 (m, 2H), 7,49 - 7,29 (m, 1H), 7,05 (d, *J* = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 2,1 Hz, 2H), 4,64 (dd, *J* = 6,0, 4,8 Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 4,11 (dd, *J* = 9,8, 4,2 Hz, 1H), 4,06 - 3,56 (m, 4H), 3,45 (dd, *J* = 10,9, 6,0 Hz, 1H), 2,40 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H), 2,19 - 2,00 (m, 1H), 1,95 - 1,72 (m, 2H).

Exemplul 35: 6-[4-[(4-[[(1S)-2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi]fenil)carbonil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril şi 6-[4-[(4-[[(1R)-2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi]fenil)carbonil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril



Exemplul 35
Izomer A

Exemplul 35
Izomer B

Etapa 1: Sinteză del 4-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi)benzoat de metil

O soluţie de 5-[1-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (440 mg, 1,00 mmol, 1,00 echiv), [Pd(alil)Cl]2 (37 mg, 0,10 mmol, 0,10 echiv), Rockphos (47 mg, 0,10 mmol, 0,10 echiv), Cs2CO3 (970 mg, 2,98 mmol, 2,00 echiv), şi 4-bromobenzoat de metil (430 mg, 2,00 mmol, 2,00 echiv) în Toluen (10 mL) a fost agitată timp de 5 ore la 80°C. Reacţia a fost apoi stinsă prin adăugarea a 150 mL de apă. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu cu EtOAc/eter de petrol (1/4) pentru a da 470 mg (82%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 576,21 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Sinteză de 4-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi)benzoic

O soluţie de 4-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi)benzoat de metil (470 mg, 0,82 mmol, 1,00 echiv), apă (2 mL), şi LiOH (100 mg, 4,18 mmol, 5,00 echiv) în THF (8 mL) a fost agitată pentru 1 peste noapte la 60°C sub o atmosferă de N_2 (g). Valoarea pH-ului soluţiei a fost ajustată la 5-6 cu acid clorhidric (6 M).

Soluţia rezultată a fost extrasă cu 2x200 mL de EtOAc şi straturile organice au fost combinate şi concentrate sub vid, pentru a da 400 mg (87%) de compus din titlu ca solid galben. LCMS (ESI, m/z): 562,19 $[M+H]^+$.

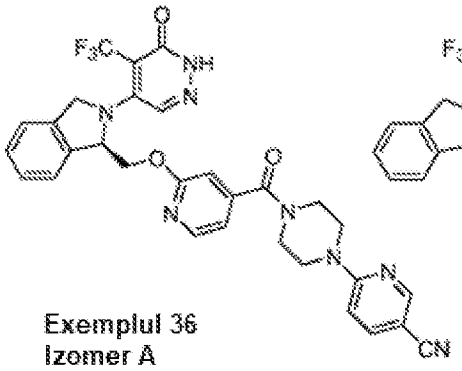
Etapa 3: Sinteză de 4-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi)benzoic

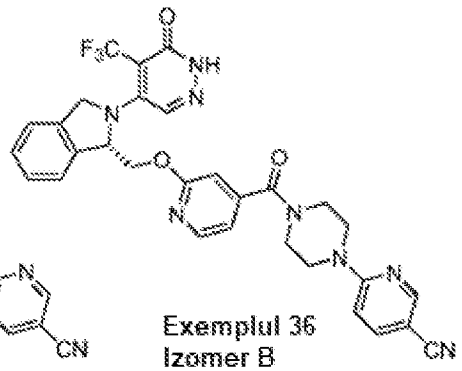
O soluţie de acid 4-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi)benzoic (400 mg, 0,71 mmol, 1,00 echiv) în acid clorhidric/dioxan (20 mL) a fost agitată timp de 1 oră peste noapte la 25°C. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid pentru a da 300 mg (98%) de compus din titlu ca solid negru. LCMS (ESI, m/z): 432,11 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Sinteză de 6-[4-[(4-[[(1S)-2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi]fenil)carbonil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril, şi 6-[4-[(4-[[(1R)-2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi]fenil)carbonil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril.

O soluţie de acid 4-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi)benzoic (350 mg, 0,81 mmol, 1,00 echiv), Int-A4 (153 mg, 0,81 mmol, 1,00 echiv), DIPEA (300 mg, 2,32 mmol, 3,00 echiv), şi HATU (313 mg, 0,82 mmol, 1,01 echiv) în DMF (3 mL) a fost agitată timp de 1 oră la 25°C. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN. Apoi Chiral-Prep-HPLC a dat (după atribuirea arbitrara a stereochimiei) compuşii din titlu, respectiv, izomerul A 54,1 mg (54%) ca solid galben. LCMS (ESI, m/z):602,20 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,44 - 8,39 (m, 2H), 7,79-7,76 (dd, *J* = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 7,54-7,51 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,43-7,37 (td, *J* = 5,5, 5,0, 2,0 Hz, 5H), 6,98-6,96 (m, 2H), 6,91-6,88 (m, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,33-5,29(d, *J* = 14,7 Hz, 1H), 4,67 - 4,62 (m, 1H), 4,55-4,52 (dd, *J* = 10,4, 3,5 Hz, 1H), 4,31-4,27 (dd, *J* = 10,3, 6,8 Hz, 1H), 3,79-3,50 (m, 8H) . tR = 3,517 min (CHIRALPAK IG-3, 0,46* 10cm;3um, MtBE(0,1%DEA):EtOH=70:30, 1,0mL/min) şi izomerul B 48,6 mg (49%) ca solid galben. LCMS (ESI, m/z): 602,20 $[M+H]^+$, tR = 3,515 min (CHIRALPAK IG-3, 0,46*10cm;3um, MtBE(0,1%DEA):EtOH=70:30, 1,0mL/min).

Exemplul 36: 6-[4-[(2-[[(1R)-2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi]piridin-4-il)carbonil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril şi 6-[4-[(2-[[(1S)-2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi]piridin-4-il)carbonil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril





Etapa 1: Sinteză de 2-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi)piridin-4-carboxilat de metil

O soluţie de 5-[1-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (441 mg, 1,00 mmol, 1,00 echiv), $[Pd(alil)Cl]_2$ (36,6 mg, 0,10 mmol, 0,10 echiv), Rockphos (46,8 mg, 0,10 mmol, 0,10 echiv), Cs_2CO_3 (65,2 mg, 0,20 mmol, 2,00 echiv), 2-bromopiridin-4-carboxilat de metil (430 mg, 1,99 mmol, 2,00 echiv) în toluen (10 mL) a fost agitată timp de 3 ore la 80°C. Solventul a fost concentrat sub vid şi reziduul a fost aplicat pe o

coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (3:7) pentru a da 420 mg (73%) de compus din titlu ca solid galben. LCMS (ESI, m/z): 577,21 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Sinteză de acid 2-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1il]metoxi)piridin-4-carboxilic.

O soluţie de 2-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi)piridin-4-carboxilat de metil (420 mg, 0,73 mmol, 1,00 echiv), LiOH (87,6 mg, 3,66 mmol, 5,00 echiv), apă (2 ml) în metanol (10 ml) a fost agitată timp de 3 ore la temperatura camerei. Valoarea pH-ului soluţiei a fost ajustată la 5 cu acid clorhidric. Solventul a fost concentrat sub vid şi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu acetat/eter de petrol (2:1) pentru a da 300mg (73%) de compus din titlu ca solid. LCMS (ESI, m/z): 563,20 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Sinteză de acid 2-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi)piridin-4-carboxilic.

O soluţie de acid 2-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi)piridin-4-carboxilic (300 mg, 0,52 mmol, 1,00 echiv) în acid clorhidric/dioxan (20 mL) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN pentru a da 261 mg de compus brut din titlu ca solid. LCMS (ESI, m/z): 433,11 $[M+H]^+$.

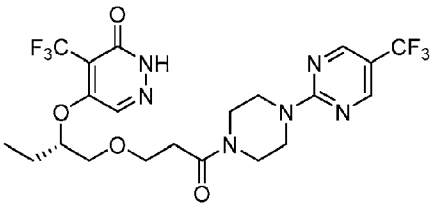
Etapa 4: Sinteză de 6-[4-[(2-[[(1R)-2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi]piridin-4-il)carbonil]piperazin-1-il]piridin -3-carbonitril şi 6-[4-[(2-[[(1S)-2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2, 3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi]piridin-4-il)carbonil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de 2-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi)piridin-4-acid carboxilic (261 mg, 0,60 mmol, 1,00 echiv), HATU (277,4 mg, 0,73 mmol, 1,20 echiv), DIPEA (309,6 mg, 2,40 mmol, 4,00 echiv), Int-A4 (136,3 mg, 0,72 mmol, 1,20 echiv) în DMF (3 mL) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN. Apoi reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC şi Chiral-Prep-HPLC rezultând compuşii din titlu. Stereochimia absolută a fost atribuită pe baza structurii cristaline cu raze X a proteinei obţinute din Exemplul 18 Izomer B care a confirmat stereochimia absolută (S) şi a fost observată ca fiind enentiomerul mai potent.

Exemplul 36 Izomer A: (11 mg, 20 %) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 603,10 [M+H]+, ^{1}HNMR (Metanol-*d*4, 300 MHz) δ: 8,45 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,25 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,79 (dd, *J* = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 4,2 Hz 1H), 7,40 (d, *J* = 2,0 Hz, 3H), 7,02 (dd, *J* = 5,2, 1,3 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,18 (t, *J* = 2,1 Hz, 1H), 5,24 (d, *J* = 14,7 Hz, 1H), 4,84 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 4,75 - 4,71 (m, 1H), 4,70 - 4,64 (m, 1H), 3,86 (s, 4H), 3,74-3,68 (m, 2H), 3,61-3,49 (m, 2H). tR = 2,208 min (CHIRALPAK IG-3, 0,46*5cm;3um, Hex : DCM= 1:1 (0,1%DEA):EtOH=30:70, 1,0mL/min).

Exemplul 36 Izomer B: (10,7 mg, 10 %) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 603,10 $[M+H]^+$. tR = 2,947 min(CHIRALPAK IG-3, 0,46*5cm;3um, Hex : DCM= 1:1 (0,1%DEA):EtOH=30:70, 1,0mL/min).

Exemplul 37: 5-[[(2*S*)-1-(3-Oxo-3-[4-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperazin-1-il]propoxi)butan-2-il]oxi]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă



Etapa 1: 3-[(2S)-2-Hidroxibutoxi]-1-[4-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperazin-1-il]propan-1-onă

O soluţie de Int-20 (1 g, 3,49 mmol, 1 echiv), (2S)-butan-1,2-diol (1574,1 mg, 17,47 mmol, 5 echiv), şi Cs_2CO_3 (2276,4 mg, 6,99 mmol, 2,00 echiv) în MeCN (10 mL) a fost agitată timp de 4 ore la 75° C. Soluţia rezultată a fost diluată cu 300 mL de DCM. Amestecul rezultat a fost spălat cu 45 mLx2 de H_2O şi 45 mLx2 soluţie apoasă saturată de clorură de sodiu. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu cu DCM/EtOAc (1/1) pentru a da 1,16 g (81,2%) de compus din titlu ca solid galben. LCMS (ESI, m/z): 377,37 $[M+H]^+$.

Etapa 2: 2-[(4-Metoxifenil)metil]-5-[[(2S)-]-(3-oxo-3-[4-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperazin-1-il]propoxi)butan-2-il]oxi]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă

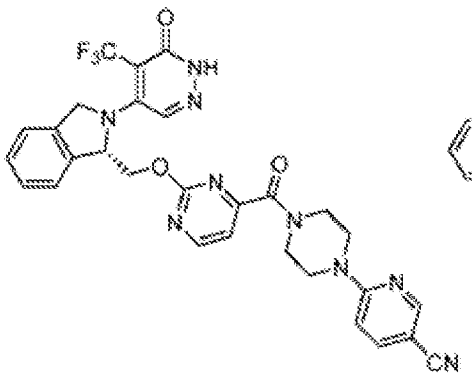
O soluţie de 3-[(2S)-2-hidroxibutoxi]-1-[4-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperazin-1-il]propan-1-onă (0,37 g, 0,98 mmol, 1 echiv), Cs_2CO_3 (0,64 g, 1,96 mmol, 2 echiv), şi 5-cloro-2-[(4-metoxifenil)metil]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă (0,939 g, 1,96 mmol, 3,00 echiv) în MeCN (6 mL) a fost agitată timp de 18 ore la 80°C. Soluţia rezultată a fost diluată cu 300 mL de EtOAc. Amestecul rezultat a fost spălat cu 45 mLx2 de apă şi 45 mLx2 clorură de sodiu saturată, apoi uscat pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrat. Reziduul a fost aplicată pe o coloană cu gel de siliciu cu EtOAc/eter de petrol (2/3) pentru a da 0,28 g (32,0%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 721,85 $[M+H]^+$.

Etapa 3: 5-[[(2S)-1-(3-Oxo-3-[4-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperazin-1-il] propoxi)butan-2-il]oxi]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă

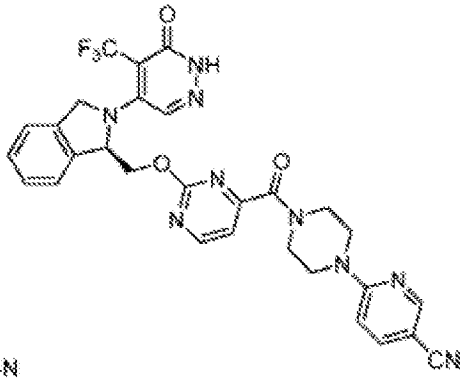
O soluţie de 2-[(4-metoxifenil)metil]-5-[[(2S)-1-(3-oxo-3-[4-[5-(trifluorometil) pirimidin-2-il]piperazin-1-il]propoxi)butan-2-il]oxi]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă (0,27 g, 0,410 mmol, 1 echiv), şi H_2SO_4 (0,402 g, 4,1 mmol, 10 echiv) în TFA (7 mL) a fost agitată timp de 3 zile la 25° C. Amestecul de reacţie a fost răcit cu o baie de apă/gheaţă. Soluţia rezultată a fost diluată cu 300 mL de DCM. Amestecul rezultat a fost spălat cu 45 mL x 2 de apă şi 45 mLx2 de solutie apoasă saturată de clorură de sodiu, apoi uscat pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN rezultând compusul din titlu (16,1 mg, 33,7%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 539,25 $[M+H]^+$, ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 13,22 (s, 1H), 8,74 (s, 2H), 8,28 (s, 1H), 5,01 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 3,86 - 3,75 (m, 4H), 3,76 - 3,58 (m, 3H), 3,54 - 3,50 (m, 5H), 2,55 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 1,71 - 1,58 (m, 2H), 0,91 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Exemplul 38 Izomer A: 6-[4-[(2-[[(1*S*)-2-[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi]pirimidin-4-il)carbonil] piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril şi

Exemplul 38 Izomer B: 6-[4-[(2-[[(1*R*)-2-[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi]pirimidin-4-il)carbonil] piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril



Exemplul 38
Izomer A



Exemplul 38
Izomer B

Etapa 1: 2-([2-[6-Oxo-5-(trifluorometil)-]-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi)pirimidin-4-carboxilat de metil

O soluţie de 5-[1-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (500 mg, 1,13 mmol, 1,00 echiv), $(Pd(alil)Cl)_2$ (53 mg, 0,10 echiv), Rockphos (41 mg, 0,10 echiv), Cs_2CO_3 (1,1 mg, 3,00 echiv), 2-cloropirimidin-4-carboxilat de metil (292 mg, 1,69 mmol, 1,50 echiv) în toluen (10 mL) sub condiţii de azot a fost agitată peste noapte la 85°C. Solventul a fost concentrat sub vid şi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1/1) pentru a da 420 mg (64%) de compus din titlu ca solid galben. LCMS (ESI, m/z): 578,20 $[M+H]^+$

Etapa 2: Sinteză de 2-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi)pirimidin-4-carboxilat de metil

O soluţie de 2-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi)pirimidin-4-carboxilat de metil (420 mg, 0,73 mmol, 1,00 echiv) în dioxan/HCl (20 mL,4 M) a fost agitată peste noapte la 25°C. Solventul a fost concentrat sub vid pentru a da 300 mg (92%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 448,12 $[M+H]^+$

Etapa 3: Sinteză de acid 2-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi)pirimidin-4-carboxilic

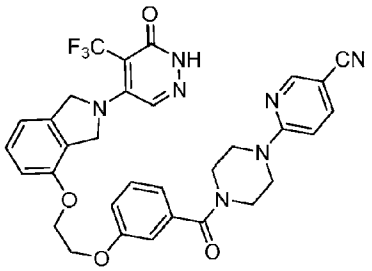
O soluţie de 2-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi)pirimidin-4-carboxilat de metil (400 mg, 0,89 mmol, 1,00 echiv), $LiOH.H_2O$ (200 mg, 4,77 mmol, 5,00 echiv) în MeOH (10 mL) şi apă (2 mL) a fost agitată timp de 2 ore la 25 °C. Soluţia rezultată a fost concentrată sub vid. Reziduul a fost diluat cu 3 mL de apă, apoi valoarea pH-ului soluţiei a fost ajustată la 2 cu acid clorhidric şi solidul a fost filtrat pentru a da 215 mg (55%) de compus din titlu ca solid roz. LCMS (ESI, m/z): 434,10 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Sinteză de 6-[4-[(2-[[(1R)-2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi]pirimidin-4-il)carbonil]piperazin-1-il] piridin-3-carbonitril şi 6-[4-[(2-[[(1S)-2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi]pirimidin-4-il)carbonil] piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de acid 2-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi)pirimidin-4-carboxilic (100 mg, 0,23 mmol, 1,00 echiv), HOBT (47 mg, 0,35 mmol, 1,50 echiv), EDCI (67 mg, 0,35 mmol, 1,50 echiv), DIPEA (90 mg, 0,70 mmol, 3,00 echiv), Int-A4 (87 mg, 0,46 mmol, 2,00 echiv) în DMF (3 mL) a fost agitată peste noapte la 25°C. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN. Apoi reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC şi Chiral-Prep-HPLC rezultând compuşii din titlu. Stereochimia absolută a fost atribuită pe baza unei structuri cristaline cu raze X a proteinei obţinută din Exemplul 18 Izomer B care a confirmat stereochimia absolută (S) şi a fost observată ca fiind enantiomerul mai potent.

Izomer A (6,1 mg, 23 %) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 604,20 [M+H]+, 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ: 12,57 (s, 1H), 8,69 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,38 (d, J = 9,9 Hz, 3H), 7,28 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,04 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 4,71 - 4,41 (m, 2H), 3,97 - 3,55 (m, 6H), 3,40 (m, 2H). tR = 4,448 min (CHIRALPAKIC-3, 0,46* 10cm;3um, MtBE(0,1%DEA):EtOH=80:20, 1,0mL/min) şi izomer B (6,4 mg, 25 %) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 604,20 $[M+H]^+$, tR = 5,550 min (CHIRALPAKIC-3, 0,46* 10cm;3um, MtBE(0,1%DEA):EtOH=80:20, 1,0mL/min).

Exemplul 39: 6-[4-([3-[2-([2-[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-il]oxi)etoxi]fenil]carbonil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril



Etapa 1: Sinteză de 5-[4-(2-hidroxietoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de 5-(4-hidroxi-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il)-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropirazin-3-onă (2 g, 4,68 mmol, 1,00 echiv), carbonat de potasiu (3,2 g, 23,15 mmol, 5,00 echiv), 2-bromoetan-1-ol (2,9 g, 23,21 mmol, 5,00 echiv) în DMF (30 mL, 5,00 echiv) a fost agitată timp de 12 ore la 80°C într-o baie cu ulei. Amestecul de reacţie a fost diluat cu H_2O (200 mL). Soluţia rezultată a fost extrasă cu EtOAc (4×100 mL) şi straturile organice au fost combinate. După concentrare, reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1:4) pentru a da 1,35 g (61%) de compus din titlu ca solid galben. LCMS (ESI, m/z): 472,18 $[M+H]^+$

Etapa 2: Sinteză de 3-[2-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil] -1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-il]oxi)etoxi]benzoat de metil

Sub azot, o soluţie de 5-[4-(2-hidroxietoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (675 mg, 1,43 mmol, 1,00 echiv), $[Pd(alil)Cl]_2$ (67 mg, 0,10 echiv), Rockphos (52 mg, 0,10 echiv), CS_2CO_3 (932 mg, 2,86 mmol, 2,00 echiv), 3-bromobenzoat de metil (612 mg, 2,85 mmol, 2,00 echiv) în Toluen (10 mL) a fost agitată timp de 12 ore la 80°C într-o baie cu ulei. După filtrare, filtratul a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost aplicată pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1:1) pentru a da 624 mg (72%) de compus din titlu ca solid galben. LCMS (ESI, m/z): 606,22 $[M+H]^+$

Etapa 3: Sinteză de 4-[2-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-il]oxi)etoxi]benzoat de metil

O soluţie de 4-[2-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-il]oxi)etoxi]benzoat de metil (624 mg, 1,03 mmol, 1,00 echiv) în acid clorhidric/dioxan (20 mL) a fost agitată timp de 12 ore la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1:2) pentru a da 400 mg (82%) de compus din titlu ca solid galben. LCMS (ESI, m/z): 476,22 $[M+H]^+$.

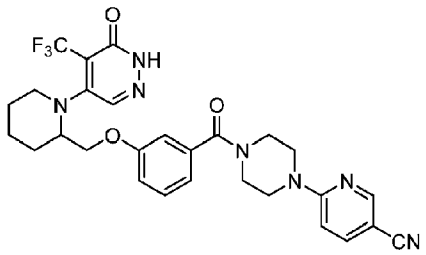
Etapa 4: Sinteză de acid 4-[2-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-il]oxi)etoxi]benzoic

O soluţie de 4-[2-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-il]oxi)etoxi]benzoat de metil (400 mg, 0,84 mmol, 1,00 echiv), LiOH (120 mg, 5,01 mmol, 5,00 echiv) în MeOH (5 mL) şi apă (1 mL) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. Valoarea pH-ului soluţiei a fost ajustată la 3 cu acid clorhidric. Solidele au fost colectate prin filtrare pentru a da 260 mg (67%) de compus din titlu ca solid gri. LCMS (ESI, m/z): 462,12 $[M+H]^+$.

Etapa 5: Sinteză de 6-[4-([3-[2-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-il]oxi)etoxi]fenil]carbonil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de acid 3-[2-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-il]oxi)etoxi]benzoic (260 mg, 0,56 mmol, 1,00 echiv), HATU (232 mg, 0,61 mmol, 1,00 echiv), DIPEA (315 mg, 2,44 mmol, 4,00 echiv), Int-A4 (115 mg, 0,61 mmol, 1,00 echiv) în DMF (2 mL) a fost agitată timp de 30 min la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN rezultând compusul din titlu (89,8 mg, 25%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 632,22 $[M+H]^+$, ^1H RMN (Metanol-d_4, 400 MHz) δ: 8,43 - 8,41 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,77 - 7,74 (dd, J = 9,1, 2,3 Hz, 1H), 7,44 - 7,30 (dt, J = 25,9, 7,9 Hz, 2H), 7,14 - 6,95 (m, 5H), 6,89 - 6,86 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,02 - 4,98 (m, 2H), 4,92 - 4,88 (m, 2H), 4,47 - 4,43 (m, 4H), 3,91 - 3,53 (m, 8H).

Exemplul 40: 6-(4-[[3-([1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] piperidin-2-il]metoxi)fenil]carbonil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril



Etapa 1: Sinteză de 5-[2-(hidroximetil)piperidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de 5-cloro-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (2 g, 6,08 mmol, 1,00 echiv), piperidin-2-ilmetanol (772,3 mg, 6,71 mmol, 1,10 echiv) şi TEA (1,35796 g, 13,42 mmol, 2,00 echiv) în etanol (40 mL) a fost agitată timp de 2 ore la 60°C, şi apoi soluţia rezultată a fost concentrată sub vid, şi apoi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (3:1) pentru a da 639 mg (26%) de compus din titlu ca ulei galben.LCMS (ESI, m/z): 408,19 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Sinteză de 3-([1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4il]piperidin-2-il]metoxi)benzoat de metil

O soluţie de 5-[2-(hidroximetil)piperidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (560 mg, 1,37 mmol, 1,00 echiv), $Pd(alil)Cl_2$ (50,3616 mg, 0,10 echiv), Rockphos (64,5344 mg, 0,10 echiv), Cs_2CO_3 (1,3457 g, 4,13 mmol, 3,00 echiv) şi 3-bromobenzoat de metil (586,176 mg, 2,73 mmol, 2,00 echiv) în toluen (5 mL) a fost agitată timp de 12 ore la 80°C sub o atmosferă de azot, şi apoi soluţia rezultată a fost concentrată sub vid, şi apoi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1:2) pentru a da 153 mg (21%) de compus din titlu ca solid maro deschis. LCMS (ESI, m/z): 542,23 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Sinteză de acid 3-([1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]piperidin-2-il]metoxi)benzoic

O soluţie de 3-([1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]piperidin-2-il]metoxi)benzoat de metil (153 mg, 0,28 mmol, 1,00 echiv) şi LiOH (33,9 mg, 1,42 mmol, 5,00 echiv) în metanol (6 mL) şi apă (2 mL) a fost agitată timp de 24 ore la temperatura camerei, şi apoi reziduul a fost concentrat sub vid, şi apoi diluat cu 3 mL de apă, şi apoi valoarea pH-ului soluţiei rezultate a fost ajustat la 4 cu HCl (1M), şi apoi soluţia reziduală a fost concentrată sub vid pentru a da 107 mg de compus din titlu ca solid brut galben deschis. LCMS(ESI, m/z): 528,21 $[M+H]^+$.

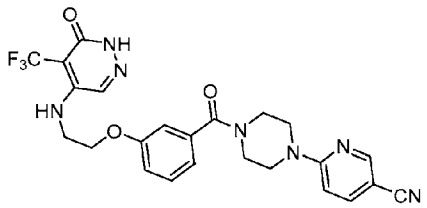
Etapa 4: Sinteză de acid 3-([1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] piperidin-2-il]metoxi)benzoic

O soluţie de acid 3-([1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]piperidin-2-il]metoxi)benzoic (125 mg, 0,24 mmol, 1,00 echiv) în acid clorhidric/dioxan (5 mL, 4M) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei, şi apoi soluţia rezultată a fost concentrată sub vid pentru a da 116 mg de compus din titlu ca ulei brut galben. LCMS (ESI, m/z): 398,12 $[M+H]^+$

Etapa 5: Sinteză de 6-(4-[[3-([1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] piperidin-2-il]metoxi)fenil]carbonil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril

O soluţie de acid 3-([1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] piperidin-2-il]metoxi)benzoic (69 mg, 0,17 mmol, 1,00 echiv), HATU (66,0 mg, 0,17 mmol, 1,00 echiv), DIPEA (67,4 mg, 0,52 mmol, 3,00 echiv) şi Int-A4 (39,2 mg, 0,22 mmol, 1,20 echiv) în DMF (2 mL) a fost agitată timp de 4 ore la temperatura camerei, şi apoi soluţia rezultată a fost purificată prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN, apoi produsul brut a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (26,7mg, 27,0%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z):568,25$[M+H]^+$, ^{1}HNMR (CD_3OD-d_4, 300 MHz) δ 8,43 (d, J = 2,1Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,79 (dd, J = 9,0, 2,1Hz, 1H), 7,35 (t, J = 8,4Hz, 1H), 7,02 (d, J = 7,2Hz, 1H), 6,92-6,83 (m, 3H), 4,54 (t, J = 9,9Hz, 1H), 4,37 (d, J = 3,9Hz, 1H), 4,15 (dd, J = 10,2, 3,6Hz, 1H), 3,92-3,50 (m, 9H), 3,43-3,37 (m, 1H), 2,03-1,59 (m, 6H).

Exemplul 41: 6-(4-[[3-(2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino] etoxi)fenil]carbonil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril



Etapa 1: Sinteză de 3-(2-[[(terţ-butoxi)carbonil]amino]etoxi)benzoat de metil

O soluţie de 3-hidroxibenzoat de metil (760 mg, 5,00 mmol, 1 echiv), *N*-(2-bromoetil)carbamat de terţ-butil (1679,1 mg, 7,49 mmol, 1,500 echiv), K_2CO_3 (1380,7 mg, 9,99 mmol, 2 echiv) în DMF (5 mL) a fost agitată timp de 2 ore la 80^{0}C. Soluţia rezultată a fost extrasă cu 3×30 ml de EtOAc şi straturile organice au fost combinate. Soluţia rezultată a fost extrasă cu 3×30 mL de NaCl(apos) şi straturile organice au fost combinate şi concentrate sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (21/79) pentru a da 1,323 g (89,68%) de compus din titlu ca alb ulei. LCMS (ESI, m/z): 296,14 $[M+H]^+$

Etapa 2: Sinteză de acid 3-(2-[[(terţ-butoxi)carbonil]amino]etoxi)benzoic

O soluţie de 3-(2-[[(terţ-butoxi)carbonil]amino]etoxi)benzoat de metil (1,223 g, 4,14 mmol, 1,00 echiv), hidroxid de sodiu (830 mg, 20,75 mmol, 5,00 echiv) în metanol (5 mL) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Valoarea pH-ului soluţiei a fost ajustată la 6 cu acid clorhidric (40%). Solidele au fost colectate prin filtrare. Acets lucru a condus la 531 mg (46%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 282,13 $[M+H]^+$

Etapa 3: Sinteză de N-[2-(3-[[4-(5-cianopiridin-2-il)piperazin-1-il]carbonil]fenoxi) etil]carbamat de terţ-butil

O soluţie de acid 3-(2-[[(terţ-butoxi)carbonil]amino]etoxi)benzoic (531 mg, 1,89 mmol, 1,00 echiv), DIPEA (731 mg, 5,66 mmol, 3,00 echiv), HATU (790 mg, 2,08 mmol, 1,10 echiv), Int-A4 (466 mg, 2,07 mmol, 1,10 echiv) în DMF (5 mL) a fost agitată timp de 8 ore la temperatura camerei. Soluţia rezultată a fost extrasă cu 3×30 mL de EtOAc şi straturile organice au fost combinate. Soluţia rezultată a fost extrasă cu 3×30 mL de clorură de sodiu apoasă saturată şi straturile organice au fost combinate şi uscate pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrate sub vid. Acest lucru a condus la 1,142 g (brut) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 452,22 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Sinteză de clorhidrat de 6-(4-[[3-(2-aminoetoxi)fenil]carbonil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril

O soluţie de *N*-[2-(3-[[4-(5-cianopiridin-2-il)piperazin-1-il]carbonil]fenoxi)etil] carbamat de terţ-butil (1,142 g) în HCl/dioxan (5 mL) a fost agitată timp de 30 min la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid pentru a da 0,980 g de compus din titlu ca solid galben. LCMS (ESI, m/z): 352,17 $[M+H]^+$.

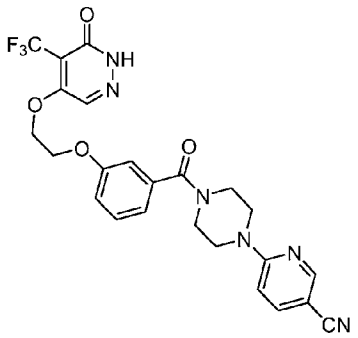
Etapa 5: Sinteză de 6-(4-[[3-(2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]etoxi)fenil]carbonil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril

O soluţie de 5-cloro-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (758 mg, 2,31 mmol, 1 echiv), diclorhidrat de 6-(4-[[3-(2-aminoetoxi)fenil]carbonil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril (980 mg, 2,31 mmol, 1 echiv), TEA (700 mg, 6,93 mmol, 3 echiv) în EtOH (5 mL) a fost agitată timp de 3 ore la 60°C. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (93/7) pentru a da 615 mg (41,4%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 644,26 $[M+H]^+$.

Etapa 6: Sinteză de 6-(4-[[3-(2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] amino]etoxi)fenil]carbonil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril

O soluţie de 6-(4-[[3-(2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]etoxi)fenil]carbonil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril (300 mg) în DCM (5 mL) şi TFA (1 mL) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. Reacţia a fost apoi stinsă prin adăugarea a 5 mL de $NaHCO_3$(apos). Soluţia rezultată a fost extrasă cu 3×30 ml de DCM şi straturile organice combinate. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN. Apoi reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (61,9 mg, 25,9%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 514,17 $[M+H]^+$, ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ :12,50 (s, 1H), 8,53 (dd, J = 2,4, 0,6 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,91 (dd, J = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,4, 7,4 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,07 - 6,90 (m, 4H), 4,18 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,81-3,57 (m, 8H),3,51(m, 2H).

Exemplul 42: 6-(4-[[3-(2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi] etoxi)fenil]carbonil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril



Etapa 1: Sinteză de 5-(2-bromoetoxi)-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de 5-cloro-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (4 g, 12,17 mmol, 1,00 echiv), 2-bromoetan-1-ol (1,66 g, 13,28 mmol, 1,10 echiv) şi Cs2CO3 (7,95 g, 24,32 mmol, 2,00 echiv) în DMF (15 mL) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei, şi apoi reziduul a fost dizolvat în 50 mL de H_2O, extras cu 3×50 mL de EtOAc şi straturile organice au fost combinate, spălate cu 1×50 mL de saramură, uscate pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrate sub vid, şi apoi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (35/65) pentru a da 2,0 g (39%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z):417,04 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Sinteză de 3-(2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]etoxi)benzoat de metil

O soluţie de 5-(2-bromoetoxi)-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropirazin-3-onă (1 g, 2,40 mmol, 1,00 echiv), 3-hidroxibenzoat de metil (730 mg, 4,80 mmol, 2,00 echiv) şi Cs_2CO_3 (1,567 g, 4,79 mmol, 2,00 echiv) în DMF (25 mL) a fost agitată timp de 3 ore la 60°C , şi apoi reziduul a fost dizolvat în 60 mL de H_2O, extras cu 3×60 mL de EtOAc şi straturile organice au fost combinate, spălate cu 1×60 mL de saramură, uscate pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrate sub vid, şi apoi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (27/73) pentru a da 302 mg (26%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 489,16 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Sinteză de 3-(2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi] etoxi)benzoat de metil

O soluţie de 3-(2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]etoxi)benzoat de metil (330 mg, 0,68 mmol, 1,00 echiv) în HCl/dioxan (13 mL, 4M) a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei, şi apoi soluţia rezultată a fost concentrată sub vid pentru a da 280 mg de compus brut din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z):359,08$[M+H]^+$.

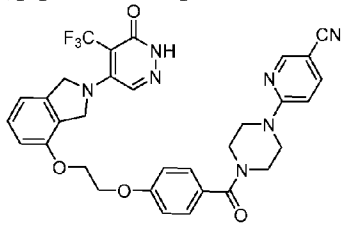
Etapa 4: Sinteză de acid 3-(2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] oxi]etoxi)benzoic

O soluţie de 3-(2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]etoxi) benzoat de metil (300 mg, 0,84 mmol, 1,00 echiv) şi LiOH (60,3 mg, 2,52 mmol, 3,00 echiv) în apă (2 mL) şi THF (10 mL) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei, şi apoi soluţia rezultată a fost concentrată sub vid, şi apoi reziduul a fost diluat cu 10 mL de H_2O, şi apoi valoarea pH-ului soluţiei a fost ajustată la 4 cu acid clorhidric (36 %), şi apoi soluţia rezultată a fost concentrată sub vid pentru a da 255 mg de compus din titlu ca solid brut galben. LCMS (ESI, m/z): 345,06 $[M+H]^+$.

Etapa 5: Sinteză de 6-(4-[[3-(2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] oxi]etoxi)fenil]carbonil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril

O soluţie de acid 3-(2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi] etoxi)benzoic (230 mg, 0,67 mmol, 1,00 echiv), HATU (254 mg, 0,67 mmol, 1,00 echiv), DIPEA (258 mg, 2,00 mmol, 3,00 echiv) şi Int-A4 (125 mg, 0,66 mmol, 1,00 echiv) în DMF (8 mL) a fost agitată timp de 40 min la temperatura camerei, şi apoi soluţia rezultată a fost purificată prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H2O/CH3CN. După concentrare, reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (11,8 mg, 3%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 515,15 $[M+H]^+$ ^{1}HNMR (DMSO-d_6, 400 MHz,) δ 13,56 (s, 1H), 8,51 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,91 (dd, J = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 7,40 (t, J =8,0 Hz, 1H), 7,06-7,00 (m, 3H), 6,94 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,78-4,76 (m, 2H), 4,36-4,34 (m, 2H), 3,77-3,69 (m, 8H).

Exemplul 43: 6-[4-([4-[2-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-il]oxi)etoxi]fenil]carbonil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril



Etapa 1: Sinteză de 4-[2-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-il]oxi)etoxi]benzoat de metil

Sub azot, o soluţie de 5-[4-(2-hidroxietoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (675 mg, 1,43 mmol, 1,00 echiv), $[Pd(alil)Cl]_2$ (67 mg, 0,10 echiv), Rockphos (52 mg, 0,10 echiv), CS_2CO_3 (932 mg, 2,86 mmol, 2,00 echiv), 4-bromobenzoat de metil (612 mg, 2,85 mmol, 2,00 echiv) în Toluen (10 mL) a fost agitată timp de 12 ore la 80°C într-o baie cu ulei. După filtrare, filtratul a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu cu EtOAc/eter de petrol (1:1) pentru a da 430 mg (50%) de compus din titlu ca solid galben. LCMS (ESI, m/z): 606,22 $[M+H]^+$

Etapa 2: Sinteză de 4-[2-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-il]oxi)etoxi]benzoat de metil

O soluţie de 4-[2-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-il]oxi)etoxi]benzoat de metil (430 mg, 0,71 mmol, 1,00 echiv) în acid clorhidric/dioxan (20 mL) a fost agitată timp de 12 ore la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid pentru a da 300 mg (89%) de compus din titlu ca solid galben. LCMS (ESI, m/z): 476,14 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Sinteză de acid 4-[2-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-il]oxi)etoxi]benzoic

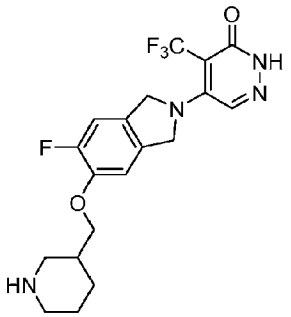
O soluţie de 4-[2-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-il]oxi)etoxi]benzoat de metil (300 mg, 0,63 mmol, 1,00 echiv), LiOH (76 mg, 3,17 mmol, 5,00 echiv) în MeOH (5 mL) şi apă (1 mL) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. Valoarea pH-ului soluţiei a fost ajustată la 3 cu acid clorhidric. Solidele au fost colectate prin filtrare pentru a da 250 mg (86%) de compus din titlu ca solid gri. LCMS (ESI, m/z): 462,12 $[M+H]^+$

Etapa 4: Sinteză de 6-[4-([4-[2-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-il]oxi)etoxi]fenil]carbonil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de acid 4-[2-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-il]oxi)etoxi]benzoic (270 mg, 0,59 mmol, 1,00 echiv), HATU (239 mg, 0,63 mmol, 1,00 echiv), DIPEA (325 mg, 2,51 mmol, 4,00 echiv), Int-A4 (118 mg, 0,63 mmol, 1,00 echiv) în DMF (2 mL) a fost agitată timp de 30 min la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN rezultând compusul din titlu (163,6 mg 44%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 632,22 $[M+H]^+$, ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 12,52 (s, 1H), 8,49

(d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,87 (dd, *J* = 9,1, 2,3 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,31 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,09 - 6,87 (m, 5H), 4,96 (s, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,43-4,40 (d, *J* = 9,3 Hz, 4H), 3,73 (dr, 4H), 3,59 (dr, 4H).

Exemplul 44: 5-[5-fluoro-6-(piperidin-3-ilmetoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă



Etapa 1: Sinteză de 5-(5-bromo-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-izoindol-2il)-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de 5-bromo-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-izoindol (6 g, 27,77 mmol, 1 echiv), 5-cloro-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (10,8 g, 32,85 mmol, 1,183 echiv), TEA (8 g, 79,06 mmol, 2,847 echiv) în etanol (60 mL) a fost agitată timp de 2 ore la 80°C. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (2/8) pentru a da 2,8 g (19,8%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 510,06[M+H]$^+$.

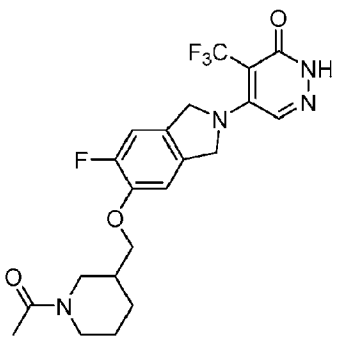
Etapa 2: Sinteză de 3-[([6-fluoro-2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]oxi)metil] piperidin-1-carboxilat de terţ-butil

O soluţie de 5-(5-bromo-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il)-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (1 g, 1,97 mmol, 1,00 echiv), Rockphos (92 mg, 0,20 mmol, 0,10 echiv), $[Pd(ally)Cl]_2$, Cs_2CO_3 (72 mg, 0,20 mmol, 0,10 echiv), 3-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilat de terţ-butil (844 mg, 3,92 mmol, 2,00 echiv), Cs_2CO_3 (1,28 g, 3,93 mmol, 2,00 echiv) în toluen (8 mL) a fost agitată timp de 2 ore sub atmosferă de azot la 80°C. Amestecul de reacţie a fost concentrat sub vid şi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (3/7) pentru a da 920 mg (92%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 643,29 [M+H]$^+$.

Etapa 3: Sinteză de 5-[5-fluoro-6-(piperidin-3-ilmetoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de 3-[([6-fluoro-2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]oxi)metil]piperidin-1-carboxilat de terţ-butil (910 mg, 1,42 mmol, 1 echiv) în acid clorhidric/dioxan (10 mL) a fost agitată timp de 3 ore la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN. Apoi reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (29,4 mg, 5,04%) ca solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 7,98 (s, 1H), 7,28-7,23 (m, 2H), 4,90 (m, 4H), 3,90 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,04 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 2,86 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 2,50 - 2,28 (m, 1H), 1,92 - 1,6 (m, 2H), 1,59 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 1,41 (t, *J* = 11,8 Hz, 1H), 1,28 - 1,15 (m, 1H).

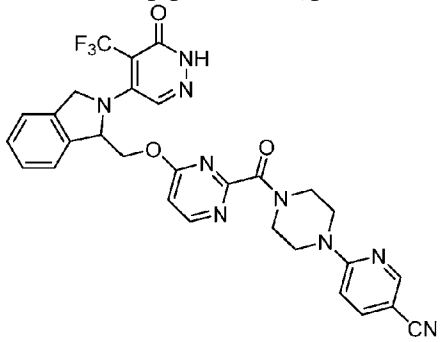
Exemplul 45: 5-[5-[(1-acetilpiperidin-3-il)metoxi]-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-izoindol -2-il]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă



O soluţie de 5-[5-fluoro-6-(piperidin-3-ilmetoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă (120 mg, 0,29 mmol, 1 echiv), TEA (88,3 mg, 0,87 mmol, 3,0

echiv), Ac2O (44,6 mg, 0,44 mmol, 1,5 echiv) în DCM (10 mL) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN. Apoi reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (31,2 mg, 23,6%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 455,42 $[M+H]^+$, ^1H RMN (Metanol-d_4, 300 MHz) δ: 8,04 (s, 1H), 7,15 (d, J = 10,4 Hz,2H), 5,11-4,90 (m, 4H), 4,51 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 4,11-3,87 (m, 3H), 3,26-3,21 (m, 1H), 3,04-2,78 (m, 1H), 2,12-1,82 (m, SH),1,79-1,54 (s, 3H).

Exemplul 46: 6-(4-[[4-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] -2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi)pirimidin-2-il]carbonil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril



Etapa 1: Sinteză de 4-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi)pirimidin-2-carboxilat de metil

O soluţie de 5-[1-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (500 mg, 1,13 mmol, 1 echiv), 4-bromopirimidin-2-carboxilat de metil (491 mg, 2,26 mmol, 2 echiv), $Pd_2(dba)_3.CHCl_3$ (117 mg, 0,11 mmol, 0,1 echiv), xantphos (65,5 mg, 0,11 mmol, 0,1 echiv), Cs_2CO_3 (738 mg, 2,26 mmol, 2 echiv) în toluen (5 mL) cu o atmosferă inertă de azot a fost agitată timp de 5 ore la 85^{0}C. Soluţia rezultată a fost concentrată sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (69/31) pentru a da 478 mg (73,1%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 578,20 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Sinteză de 4-((2-(6-oxo-5-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)izoindolin-1-il)metoxi)pirimidin-2-carboxilat

O soluţie de 4-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi)pirimidin-2-carboxilat de metil (458 mg, 0,79 mmol, 1 echiv), $LiOH.H_2O$ (166 mg, 3,97 mmol, 5 echiv) în MeOH (5 mL) şi H_2O (1 mL) a fost agitată timp de 6 ore la temperatura camerei. Soluţia rezultată a fost diluată cu 6 mL de apă. Soluţia rezultată a fost extrasă cu 3×30 mL de DCM şi straturile organice au fost combinate şi concentrate sub vid. Acest lucru a condus la 167 mg (37,3%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 564,18$[M+H]^+$

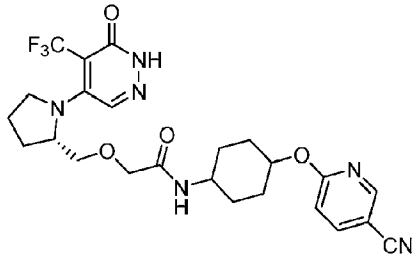
Etapa 3: Sinteză de acid 4-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi)pirimidin-2-carboxilic

O soluţie de 4-((2-(6-oxo-5-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)izoindolin-1-il)metoxi)pirimidin-2-carboxilat (157 mg) în HCl/dioxan (4 mL) a fost agitată timp de 7 ore la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Acest lucru a condus la 141 mg de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 434,10 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Sinteză de 6-(4-[[4-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi)pirimidin-2-il]carbonil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril

O soluţie de acid 4-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi)pirimidin-2-carboxilic (131 mg, 0,30 mmol, 1 echiv), DIPEA (117,2 mg, 0,91 mmol, 3 echiv), EDC.HCl (86,9 mg, 0,45 mmol, 1,5 echiv), HOBT (61,3 mg, 0,45 mmol, 1,5 echiv), Int-A4 (74,7 mg, 0,33 mmol, 1,1 echiv) în DMF (2 mL) a fost agitată timp de 5 ore la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN. Apoi reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (8,5 mg, 4,66%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 604,20 [M+H]+, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ:12,61 (s, 1H), 8,61(d, J=7Hz, 1H), 8,58 (s,1H), 8,33 (s, 1H), 7,91 (dd, J = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 7,53 - 7,29 (m, 4H), 6,98 - 6,88 (m, 2H), 6,15 (s, 1H), 5,10 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 4,86 (dd, J = 11,5, 4,4 Hz, 1H), 4,66 (dd, J = 11,5, 4,6 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 3,80 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,72 (t, J = 4,2 Hz, 2H), 3,63 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,29(m, 2H).

Exemplul 47: N-[4-[(5-cianopiridin-2-il)oxi]ciclohexil]-2-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]acetamidă



Etapa 1: Sinteză de N-[4-[(5-cianopiridin-2-il)oxi]ciclohexil]carbamat de terţ-butil

La o soluţie de N-(4-hidroxiciclohexil)carbamat de terţ-butil (2 g, 9,29 mmol, 1,00 echiv) în DMF (10 mL), s-a adăugat hidrură de sodiu (223 mg, 9,29 mmol, 2,00 echiv) la 0°C, apoi soluţia rezultată a fost agitată timp de 10 min la temperatura camerei, apoi s-a adăugat 6-cloropiridin-3-carbonitril (1,3 g, 9,38 mmol, 1,00 echiv), soluţia rezultată a fost agitată timp de alte 8 ore la temperatura camerei, şi apoi soluţia rezultată a fost diluată cu 50 mL de apă, extrasă cu 2×50 mL de EtOAc, şi straturile organice au fost combinate şi spălate cu 1×50 mL de saramură, uscate pe sulfat de sodiu anhidru şi apoi concentrate sub vid şi apoi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (2:3) pentru a da 1,7 g (58%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 318,18 $[M+H]^+$.

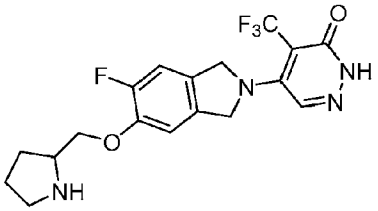
Etapa 2: Sinteză de 6-[(4-aminociclohexil)oxi]piridin-3-carbonitril

O soluţie de N-[4-[(5-cianopiridin-2-il)oxi]ciclohexil]carbamat de terţ-butil (700 mg, 2,21 mmol, 1,00 echiv) în acid clorhidric/dioxan (5 mL, 4M) a fost agitată timp de 30 min la temperatura camerei, şi apoi soluţia rezultată a fost concentrată sub vid pentru a da 100 mg de compus din titlu ca brut solid alb. LCMS (ESI, m/z): 218,12 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Sinteză de N-[4-[(5-cianopiridin-2-il)oxi]ciclohexil]-2-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]acetamidă

O soluţie de acid 2-[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxiacetic (72 mg, 0,22 mmol, 1,00 echiv), EDC.HCl (86 mg, 0,55 mmol, 2,00 echiv), DMAP (55 mg, 0,45 mmol, 2,00 echiv) şi 6-[(4-aminociclohexil)oxi]piridin-3-carbonitril (58 mg, 0,27 mmol, 1,20 echiv) în DMF (4 mL) a fost agitată timp de 16 ore la temperatura camerei, şi apoi soluţia rezultată a fost diluată cu 20 ml de H2O, extrasă cu 3×20 ml de EtOAc şi straturile organice au fost combinate, spălate cu 1×20 mL de saramură şi concentrate sub vid, şi apoi reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN. După concentrare, reziduul a fost purificat suplimentar prin Pre-HPLC rezultând compusul din titlu (23 mg, 20%) ca solid galben. LCMS (ESI, m/z):521,20[M+H]+, ^1H RMN (CD3OD, 400MHz) δ 8,55 (dd, J = 2,4, 0,8Hz, 1H),8,27 (s, 1H), 7,97 (dd, J = 8,4, 2,4Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 8,8, 0,8Hz, 1H), 5,13-5,06 (m, 1H), 4,79-4,71 (m, 1H), 3,97 (d, J = 8,8Hz, 2H), 3,82-3,71 (m, 3H), 3,42-3,37 (m, 2H), 2,32-2,17 (m, 3H), 2,06-1,92 (m, 3H), 1,83-1,69 (m, 2H), 1,68-1,58 (m, 2H), 1,45-1,38 (m, 2H).

Exemplul 48: 5-[5-fluoro-6-(pirolidin-2-ilmetoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă



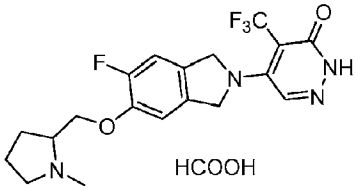
Etapa 1: Sinteză de 2-[([6-fluoro-2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]oxi)metil] pirolidin-1-carboxilat de terţ-butil

Sub azot, o soluţie de 5-(5-bromo-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il)-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (800 mg, 1,57 mmol, 1,00 echiv), 2-(hidroximetil)pirolidin-1-carboxilat de terţ-butil (952 mg, 4,73 mmol, 3,00 echiv), $[Pd(alil)Cl]_2$ (17 mg, 0,05 mmol, 0,03 echiv), Rockphos (37 mg, 0,08 mmol, 0,05 echiv), Cs_2CO_3 (1,03 mg, 2,00 echiv) în toluen (4 mL) a fost agitată timp de 5 ore la 90°C într-o baie cu ulei. După concentrare, reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (23:77) pentru a da 800 mg (81%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 629,27 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Sinteză de 5-[5-fluoro-6-(pirolidin-2-ilmetoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă

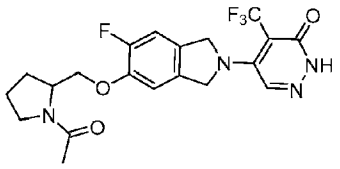
O soluţie de 2-[([6-fluoro-2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]oxi)metil]pirolidin-1-carboxilat de terţ-butil (800 mg, 1,27 mmol, 1,00 echiv) în acid clorhidric/dioxan (30 mL) a fost agitată pentru 1 peste noapte la 25°C. După concentrare, produsul brut a fost purificat prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (18,6 mg, 4%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 399,14 $[M+H]^+$, ^1H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 12,50(s,1H), 7,93(s,1H), 7,28-7,20(m,2H), 4,90(s,4H), 3,88-3,85(m,2H), 3,37-3,33(m,1H), 2,83-2,78(m,2H), 1,87-1,80(m,1H), 1,73-1,66(m,2H), 1,49-1,41(m,1H).

Exemplul 49: 5-[5-fluoro-6-[(1-metilpirolidin-2-il)metoxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă; acid formic



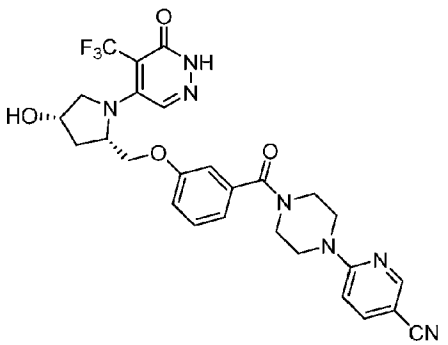
O soluţie de 5-[5-fluoro-6-(pirolidin-2-ilmetoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă (150 mg, 0,38 mmol, 1,00 echiv), CH_2O (20 mg, 0,67 mmol, 1,80 echiv), hidroxid de potasiu (42 mg, 0,75 mmol, 2,00 echiv), $NaBH_4$ (29 mg, 0,77 mmol, 2,00 echiv) în metanol (20 mL) a fost agitată timp de 3 ore la 25°C. După concentrare, reziduul a fost purificat prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (41,6 mg, 24%) ca solid incolor. LCMS (ESI, m/z): 413,15 $[M+H]^+$, ^1H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz, ppm) δ: 12,50(s,1H), 7,97(s,1H), 7,22-7,28(m,2H), 4,89(s,4H), 4,04-3,91(m,2H), 2,99-2,95(m,1H), 2,67-2,62(m,1H), 2,38(s,3H), 2,23-2,19(m,1H), 2,00-1,92(s,1H), 1,73-1,66(m,2H), 1,59-1,56(m,1H).

Exemplul 50: 5-[5-[(1-acetilpirolidin-2-il)metoxi]-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă



O soluţie de 5-[5-fluoro-6-(pirolidin-2-ilmetoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă (100 mg, 0,25 mmol, 1,00 echiv), TEA (51 mg, 0,50 mmol, 2,00 echiv) şi Ac2O (26 mg, 0,25 mmol, 1,00 echiv) în DCM (3 mL) a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei, şi apoi soluţia rezultată a fost concentrată sub vid şi apoi reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H2O/ CH_3CN, şi după concentrare, reziduul a fost purificat suplimentar prin Pre-HPLC rezultând compusul din titlu (20mg, 18,0%) ca solid galben deschis. LCMS (ESI, m/z): 441,05 $[M+H]^+$ ^{1}HNMR (Metanol-d_4, 300 MHz) δ 8,02 (s, 1H), 7,17 (dd, J = 8,1, 3,0Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 4,87-4,97(d, J = 4,5Hz, 4H), 4,37 (d, J = 3,3Hz, 1H), 4,17 (t, J = 3,0Hz, 1H), 4,06 (d, J = 1,2Hz, 1H), 3,68-3,53 (m, 2H), 2,27- 1,92 (m, 7H).

Exemplul 51: 6-[4-(3-[[(2*S*,4*S*)-4-Hidroxi-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]benzoil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril



Etapa 1: 5-[(2S,4S)-4-Hidroxi-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de clorhidrat de (3*S*,5*S*)-5-(hidroximetil)pirolidin-3-ol (653 mg, 4,25 mmol, 1,00 echiv), Int-A6 (2,1 g, 6,39 mmol, 1,50 echiv) şi TEA (1,3 g, 12,85 mmol, 3,00 echiv) în etanol (50 mL) a

fost agitată timp de 1 oră la 60°C. Soluţia rezultată a fost concentrată sub vid şi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (100:0) pentru a da 1,2 g (69%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 410,16 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Sinteză de 3-[[(2S,4S)-4-hidroxi-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]benzoat de metil

Sub azot, o soluţie de 5-[(2*S*,4*S*)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (700 mg, 1,71 mmol, 1,00 echiv), $[Pd(alil)Cl]_2$ (63 mg, 0,10 echiv), Rockphos (80 mg, 0,10 echiv), Cs_2CO_3 (1,1 g) şi 3-bromobenzoat de metil (731 mg, 3,40 mmol, 2,00 echiv) în toluen (25 mL) a fost agitată timp de 20 ore la 80°C. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid, şi reziduul a fost diluat cu 80 mL de EtOAc, spălat cu 3×60 mL de H_2O, uscat pe sulfat de sodiu anhidru, şi concentrat sub vid. Reziduul a fost aplicată pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1:1) pentru a da 390 mg (42%) de compus din titlu ca solid maro. LCMS (ESI, m/z): 544,20 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Sinteză de acid 3-[[(2S,4S)-4-hidroxi-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]benzoic

O soluţie de 3-[[(2*S*,4*S*)-4-hidroxi-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]benzoat de metil (140 mg, 0,26 mmol, 1,00 echiv) şi LiOH (31 mg, 1,29 mmol, 5,00 echiv) în metanol (3 mL) şi apă (1 mL) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. Soluţia rezultată a fost concentrată sub vid şi reziduul a fost diluat cu 10 mL de H_2O, şi apoi valoarea pH-ului soluţiei a fost ajustată la 3 cu acid clorhidric (36,5%). Solidul a fost colectat prin filtrare pentru a da 127 mg (93%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 530,19 $[M+H]^+$.

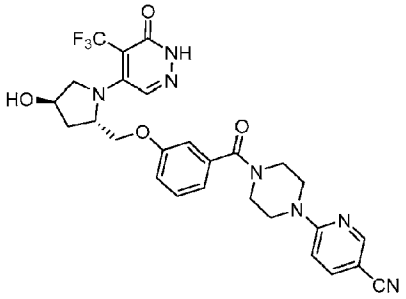
Etapa 4: Sinteză de 6-[4-[(3-[[(2S,4S)-4-hidroxi-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]fenil) carbonil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de acid 3-[[(2S,4S)-4-hidroxi-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]benzoic (120 mg, 0,30 mmol, 1,00 echiv), HATU (87 mg, 0,23 mmol, 1,00 echiv), DIPEA (59 mg, 0,46 mmol, 2,00 echiv) şi Int-A4 (51 mg, 0,27 mmol, 1,20 echiv) în DMF (1 mL) a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei. Reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN pentru a da 131 mg (62%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 700,28$[M+H]^+$.

Etapa 5: Sinteză de 6-[4-(3-[[(2S,4S)-4-hidroxi-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]benzoil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de 6-[4-(3-[[(2*S*,4*S*)-4-hidroxi-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]benzoil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril (130 g, 185,77 mmol, 1,00 echiv) în acid clorhidric/dioxan (5 mL, 4M) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. Soluţia rezultată a fost concentrată sub vid şi reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN. După concentrare, reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (18,9 mg, 18%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 570,10$[M+H]^+$. ^{1}HNMR (Metanol-d_4, 300 MHz) δ 8,45 (d, *J* = 2,1Hz, 1), 8,22 (s, 1H), 7,81 (dd, *J* = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 7,42 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,06 (dt, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 2H), 6,97 (d, *J* = 1,5Hz, 1H), 6,92-6,87 (m, 1H), 4,96-4,91(m, 1H), 4,37-4,21 (m, 2H), 4,18 (dd, *J* = 10,2, 6,9 Hz, 1H), 3,92-3,51 (m, 10H), 2,54 (dt, *J* = 14,4, 7,4 Hz, 1H), 1,86 (dt, *J* = 12,6, 8,0 Hz, 1H).

Exemplul 52: 6-[4-[(4-[[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]ciclohexil)carbonil]piperazin-1-il] piridin-3-carbonitril



Etapa 1: Sinteză de 1-terţ-butil 2-metil (2S,4R)-4-[(terţ-butildimetilsilil)oxi]pirolidin-1,2-dicarboxilat

La o soluţie agitată de 1-*terţ-butil* 2-metil (2*S*,4*R*)-4-hidroxipirolidin-1,2-dicarboxilat (2,5 g, 10,19 mmol, 1,00 echiv) în DCM (50 mL), s-au adăugat imidazol (1,5 g) şi TBSCl (3 g). Soluţia rezultată a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. Soluţia rezultată a fost diluată cu 300 mL de DCM. Amestecul rezultat a fost spălat cu 50 mL de 1M acid clorhidric şi 50 mL de saramură. Straturile organice au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrate sub vid. Acest lucru a condus la 3,5 g de compus (brut) din titlu ca solid. LCMS (ESI, m/z): 360,22 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Sinteză de (2S,4R)-4-[(terţ-butildimetilsilil)oxi]-2-(hidroximetil)pirolidin-1-carboxilat de terţ-butil

La o soluţie agitată de 1-*terţ-butil* 2-metil (2*S*,4*R*)-4-[(*terţ-butil*dimetilsilil)oxi]pirolidin-1,2-dicarboxilat (3,5 g, 9,73 mmol, 1,00 echiv) în THF (30 mL), s-a adăugat în picătură la 0°C, $LiBH_4$ (20 mL). Soluţia rezultată a fost agitată peste noapte la temperatura camerei. Reacţia a fost apoi stinsă prin adăugarea a 10 mL de metanol. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Soluţia rezultată a fost diluată cu 250 mL de EtOAc. Amestecul rezultat a fost spălat cu 2×50 mL de apă şi 1×50 mL de saramură. Straturile organice au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrate sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu cu EtOAc/eter de petrol (1:3). Acest lucru a condus la 3 g (93%) de compus din titlu ca un ulei. LCMS (ESI, m/z): 332,23 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Sinteză de (2S,4R)-4-[(terţ-butildimetilsilil)oxi]-2-[3-(metoxicarbonil) fenoxi-etil]pirolidin-1-carboxilat de terţ-butil

O soluţie de (2*S*,4*R*)-4-[(*terţ-butil*dimetilsilil)oxi]-2-(hidroximetil)pirolidin-1-carboxilat de *terţ-butil* (2 g, 6,03 mmol, 1,00 echiv), 3-bromobenzoat de metil (2,8 g, 13,02 mmol, 2,16 echiv), Rockphos (300 mg), Pd(alil)Cl_2 (240 mg) şi Cs_2CO_3 (5 g, 15,35 mmol, 2,54 echiv) în toluen (30 mL) a fost agitată peste noapte la 90°C sub o atmosferă inertă de azot. Solidele au fost filtrate. Soluţia rezultată a fost diluată cu 250 mL de EtOAc. Amestecul rezultat a fost spălat cu 2×50 mL de apă şi 50 mL de saramură. Straturile organice au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrate sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu cu EtOAc/eter de petrol (1:9). Acest lucru a condus la 1,7 g de compus (brut) din titlu ca ulei. LCMS (ESI, m/z): 466,26 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Sinteză de clorhidrat de 3-[[(2S,4R)-4-hidroxipirolidin-2-il]metoxi] benzoat de metil

O soluţie de (2*S*,4*R*)-4-[(terţ-butildimetilsilil)oxi]-2-[3-(metoxicarbonil) fenoximetil]-pirolidin-1-carboxilat de terţ-butil (1,6 g, 3,44 mmol, 1,00 echiv) în acid clorhidric/dioxan (15 mL) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. Solidele au fost colectate prin filtrare. Acest lucru a condus la 660 mg (67%) de compus din titlu ca solid. LCMS (ESI, m/z): 252,12 $[M+H]^+$.

Etapa 5: Sinteză de 3-[[(2S,4R)-4-hidroxi-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)-etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]benzoat de metil

O soluţie de clorhidrat de 3-[[(2*S*,4*R*)-4-hidroxipirolidin-2-il]metoxi]benzoat de metil (660 mg, 2,29 mmol, 1,00 echiv), Int-A6 (750 mg, 2,28 mmol, 0,99 echiv) şi TEA (3 mL) în etanol (20 mL) a fost agitată timp de 1 oră la 60°C. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu cu EtOAc/eter de petrol (1:1). Acest lucru a condus la 550 mg (44%) de compus din titlu ca un ulei. LCMS (ESI, m/z): 544,21 $[M+H]^+$.

Etapa 6: Sinteză de acid 3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]benzoic

La o soluţie agitată de 3-[[(2*S*)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]benzoat de metil (550 mg, 1,04 mmol, 1,00 echiv) în THF (15 mL) şi apă (5 mL), s-a adăugat LiOH (150 mg, 6,26 mmol, 6,01 echiv). Soluţia rezultată a fost agitată peste noapte la temperatura camerei. Valoarea pH-ului soluţiei a fost ajustată la 1 cu acid clorhidric (1 M). Soluţia rezultată a fost extrasă cu 250 mL de EtOAc şi spălată cu 50 mL de saramură. Straturile organice au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrate sub vid. Acest lucru a condus la 550 mg de compus (brut) din titlu ca solid. LCMS (ESI, m/z): 530,19 $[M+H]^+$.

Etapa 7: Sinteză de acid 3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]benzoic

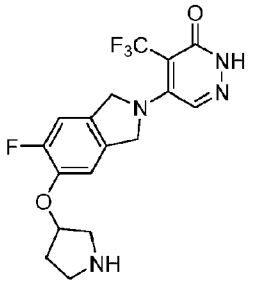
O soluţie de acid 3-[[(2*S*)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]benzoic (550 mg, 1,07 mmol, 1,00 echiv) în acid clorhidric/dioxan (10 mL) a fost agitată peste noapte la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Acest lucru a condus la 400 mg de compus (brut) din titlu ca ulei. LCMS (ESI, m/z): 400,11 $[M+H]^+$.

Etapa 8: Sinteză de 6-[4-[(4-[[(2S,4R)-4-hidroxi-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]ciclohexil)carbonil]piperazin-1-il] piridin-3-carbonitril

La o soluţie agitată de acid 4-[[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]ciclohexan-1-carboxilic (400 mg, 0,99 mmol, 1,00 echiv) în DMF (10 mL), s-au adăugat Int-A4 (188 mg, 1,00 mmol, 1,01 echiv), DIPEA (1 mL) şi HATU (500 mg,

1,31 mmol, 1,33 echiv). Soluţia rezultată a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN. Apoi reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (88,8 mg,16%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 570,15 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,46 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,87 (dd, *J* = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 7,33 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,03 - 6,84 (m, 4H), 5,02 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 4,98 - 4,87 (m, 1H), 4,36 - 4,24 (m, 1H), 4,16 (dd, *J* = 10,4, 3,8 Hz, 1H), 4,02 (dd, *J* = 10,4, 5,9 Hz, 1H), 3,89 - 3,51 (m, 8H), 3,41 - 3,38 (m, 1H), 3,10 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 2,16 - 2,02 (m, 1H), 2,02 - 1,88 (m, 1H).

Exemplul 53: 5-(5-fluoro-6-(pirolidin-3-iloxi)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil) piridazin-3(2H)-onă



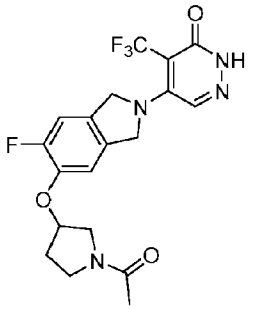
Etapa 1: Sinteză de 3-([6-fluoro-2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]oxi)pirolidin-1-carboxilat de terţ-butil

O soluţie de 5-(5-fluoro-6-hidroxi-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il)-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (400 mg, 0,90 mmol, 1,00 echiv), carbonat de potasiu (248 mg, 1,79 mmol, 2,00 echiv), şi 3-bromopirolidin-1-carboxilat de *terţ-butil* (447,6 mg, 1,79 mmol, 1,99 echiv) în DMF (10 mL, 2,00 echiv) a fost agitată peste noapte la 80°C. Reacţia a fost stinsă prin adăugarea a 20 mL de apă. Soluţia rezultată a fost extrasă cu 3×10 mL de EtOAc şi straturile organice au fost combinate şi concentrate sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu cu EtOAc/eter de petrol (1/5). Acest lucru a condus la 382 mg (69%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 615,25 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Sinteză de clorhidrat de 5-[5-fluoro-6-(pirolidin-3-iloxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de 3-([6-fluoro-2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]oxi)pirolidin-1-carboxilat de *terţ-butil* (382 mg, 0,62 mmol, 1,00 echiv) în HCl în dioxan (4 M) (10 mL) a fost agitată peste noapte la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN rezultând compusul din titlu (32 mg, 19%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 385,15 $[M+H]^+$, ^1H RMN (Metanol-d_4, 300 MHz) δ: 8,04 (s, 1H), 7,15 (dd, J = 9,2, 6,3 Hz,2H), 5,05-4,99 (m, 5H),3,22 - 3,07 (m, 3H), 2,99-2,97 (m, 1H), 2,23 - 2,09 (m, 2H).

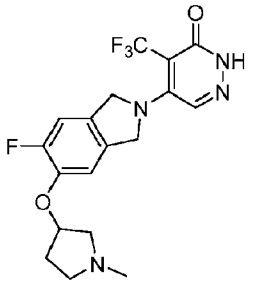
Exemplul 54: 5-(5-(1-acetilpirolidin-3-iloxi)-6-fluoroizoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă



O soluţie de 5-[5-fluoro-6-(pirolidin-3-iloxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă (135 mg, 0,35 mmol, 1,00 echiv), Ac2O (43,04 mg, 0,42 mmol, 1,20 echiv), şi TEA (106,66 mg, 1,05 mmol, 3,00 echiv) în DCM (10 mL) a fost agitată timp de 8,5 ore la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN rezultând compusul din titlu (63,2 mg, 42%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 427,20 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (Metanol-d_4, 300 MHz) δ: 8,05 (s, 1H), 7,24 - 7,13 (m, 2H), 5,10 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H),

4,91 (d, *J* = 23,4 Hz, 4H), 3,92 - 3,65 (m, 3H), 3,68 - 3,45 (m, 1H), 2,37 - 2,23 (m, 2H), 2,10 (d, *J* = 12,4 Hz, 3H).

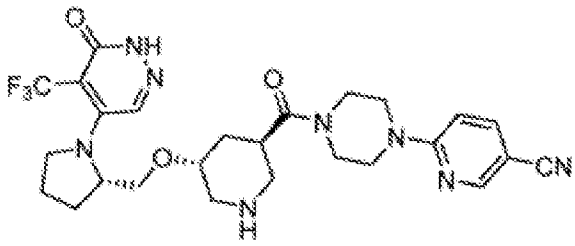
Exemplul 55: 5-[5-fluoro-6-[(1-metilpirolidin-3-il)oxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă



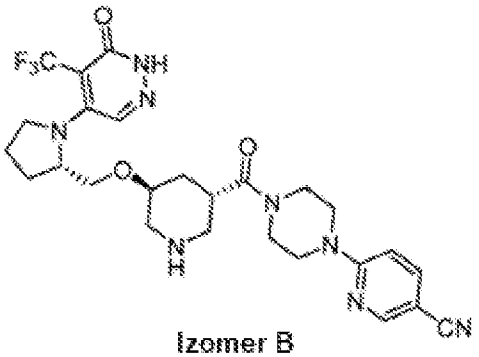
O soluţie de clorhidrat de 5-[5-fluoro-6-(pirolidin-3-iloxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă (260 mg, 0,62 mmol, 1,00 echiv), paraformaldehidă (33,3 mg, 1,11 mmol, 1,80 echiv), şi hidroxid de potasiu (69,2 mg, 1,23 mmol, 2,00 echiv) în metanol (10 mL) a fost agitată timp de 3 ore la temperatura camerei. S-a adăugat $NaBH_4$ (46,9 mg, 1,24 mmol, 2,00 echiv) la soluţia rezultată. Soluţia rezultată a fost agitată timp de încă 0,5 ore suplimentare la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Produsul brut a fost purificat prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (20,2 mg, 8%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 399,10 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 12,54 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,27 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,90 (s, 5H), 2,77 (dd, *J* = 10,5, 5,9 Hz, 1H), 2,65 (ddd, *J* = 18,8, 9,4, 3,2 Hz, 2H), 2,40 - 2,25 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,86 - 1,72 (m, 1H).

Exemplul 56 Izomer A: 6-(4-[[(3*S*,5*S*)-5-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]piperidin-3-il]carbonil]piperazin-1-il) piridin-3-carbonitril şi

Exemplul 56 Izomer B: 6-(4-[[(3*R*,5*R*)-5-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]piperidin-3-il]carbonil]piperazin-1-il) piridin-3-carbonitril



Izomer A



Izomer B

Etapa 1: Sinteză de 5-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]piridin-3-carboxilat de metil

O soluţie de 5-[(2*S*)-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (1 g, 2,54 mmol, 1,00 echiv), $[Pd(alil)Cl]_2$ (93 mg, 0,10 echiv), Rockphos (119,2 mg, 0,10 echiv), Cs_2CO_3 (2,48 g, 7,61 mmol, 3,00 echiv), şi 5-

bromopiridin-3-carboxilat de metil (656 mg, 3,04 mmol, 1,20 echiv) în toluen (20 mL) a fost agitată timp de 15 ore la 80°C. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid şi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1:1) pentru a da 350 mg (26%) de compus din titlu ca ulei maro. LCMS (ESI, m/z): 529,21 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Sinteză de 5-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]piperidin-3-carboxilat de metil

O soluţie de 5-[[(2*S*)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]piridin-3-carboxilat de metil (1 g, 1,89 mmol, 1,00 echiv), PtO_2 (1 g), acid acetic (4 mL) în metanol (25 mL) sub atmosferă de hidrogen a fost agitată timp de 8 ore la temperatura camerei. Solidele au fost filtrate. Soluţia rezultată a fost concentrată sub vid pentru a da 1 g de compus brut din titlu ca alb ulei. LCMS (ESI, m/z): 535,26 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Sinteză de 1-terţ-butil 3-metil 5-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]piperidin-1,3-dicarboxilat

O soluţie de 5-[[(2*S*)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]piperidin-3-carboxilat de metil (614 mg, 1,15 mmol, 1,00 echiv), $(Boc)_2O$ (250,6 mg, 1,15 mmol, 1,00 echiv), şi 4-dimetilaminopiridină (28,06 mg, 0,23 mmol, 0,20 echiv) în THF (20 mL) a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (30:70) pentru a da 370 mg (51%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 635,31 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Sinteză de acid 1-[(terţ-butoxi)carbonil]-5-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]piperidin-3-carboxilic.

O soluţie de 1-*terţ-butil* 3-metil 5-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]piperidin-1,3-dicarboxilat (370 mg, 0,58 mmol, 1,00 echiv), LiOH (70 mg, 2,92 mmol, 5,00 echiv), apă (2 mL) în metanol (10 mL) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid pentru a da 344 mg de compus brut din titlu ca solid galben. LCMS (ESI, m/z): 621,30 $[M+H]^+$.

Etapa 5: Sinteză de 3-[[4-(5-cianopiridin-2-il)piperazin-1-il]carbonil]-5-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il] pirolidin-2-il]metoxi]piperidin-1-carboxilat de terţ-butil

O soluţie de acid 1-[(*terţ-butoxi*)carbonil]-5-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]piperidin-3-carboxilic (286 mg, 0,46 mmol, 1,00 echiv), HATU (262,2 mg, 0,69 mmol, 1,50 echiv), DIPEA (178 mg, 1,38 mmol, 3,00 echiv), Int-A4 (86,7 mg, 0,46 mmol, 1,00 echiv) în DMF (5 mL) a fost agitată timp de 3 ore la temperatura camerei. Soluţia rezultată a fost stinsă cu H_2O. Soluţia a fost extrasă cu EtOAc (3 × 50 mL) şi straturile organice au fost combinate. Soluţia a fost uscată pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrată sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (40:60) pentru a da 450 mg de compus (brut) din titlu ca ulei maro. LCMS (ESI, m/z): 791,39 $[M+H]^+$.

Etapa 6: Sinteză de 6-(4-[[(3S,5S)-5-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]piperidin-3-il]carbonil]piperazin-1-il) piridin-3-carbonitril şi 6-(4-[[(3R,5R)-5-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]piperidin-3-il]carbonil]piperazin-1-il) piridin-3-carbonitril.

O soluţie de 3-[[4-(5-cianopiridin-2-il)piperazin-1-il]carbonil]-5-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il] metoxi]piperidin-1-carboxilat de *terţ-butil* (450 mg, 0,57 mmol, 1,00 echiv) în acid clorhidric-dioxan (15 mL) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN. Reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC şi Chiral-Prep-HPLC min (CHIRALPAKIE-3, 0,46* 10cm;3um, MtBE(0,1%DEA):EtOH=50:50, 1,0mL/min) rezultând compuşii din titlu ca solide albe. Atribuirea din Exemplul 56 Izomer A şi Izomer B a fost asignată arbitrar cu structurile presupuse aşa cum sunt desenate şi doi izomeri au fost izolaţi în timpul prep-HPLC chirale.

Exemplul 56 Izomer A: 7,8 mg, 2%, LCMS (ESI, m/z): 561,10 [M+H]+, ^1H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,45 (dd, *J* = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,79 (dd, *J* = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,58 (s, 1H), 3,90 - 3,80 (m, 2H), 3,79 - 3,49 (m, 8H), 3,47 (dd, *J* = 10,0, 7,1 Hz, 1H), 3,43 - 3,34 (m, 2H), 3,09 (dd, *J* = 12,3, 4,1 Hz, 1H), 2,93 - 2,88 (m, 2H), 2,65 - 2,62 (m, 1H), 2,30 - 2,13 (m, 3H), 2,01 (q, *J* = 11,3, 6,0 Hz, 1H), 1,87 - 1,73 (m, 2H), 1,73 - 1,68 (m, 1H). tR = 3,570.

Exemplul 56 Izomer B: 2%, LCMS (ESI, m/z): 561,10 [M+H]+, (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,45 (dd, J = 2,4, 0,7 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,79 (dd, J = 9,0, 2,3 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 9,1, 0,9 Hz, 1H), 4,60 (s, 1H), 3,78 (d, J = 5,7 Hz, 3H), 3,79 - 3,71 (m, 2H), 3,69 (d, J = 4,7 Hz, 5H), 3,46 (dd, J = 10,1, 7,4 Hz,

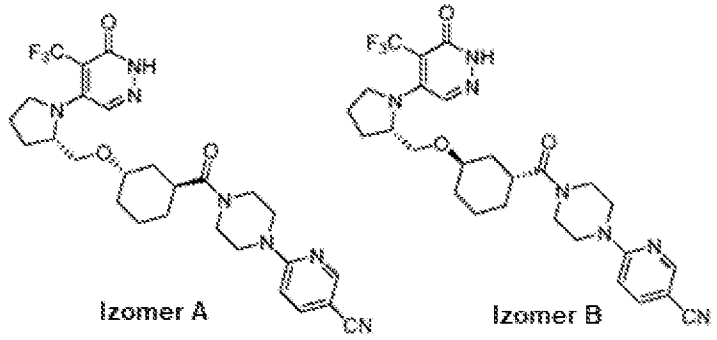
1H), 3,43 - 3,34 (m, 2H), 3,18 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,04 - 2,74 (m, 2H), 2,63 (dd, J = 12,5, 10,1 Hz, 1H), 2,40 - 2,15 (m, 2H), 2,01 (t, J = 9,5 Hz, 2H), 1,74 (tt, J = 12,0, 7,0 Hz, 1H), 1,45 (q, J = 11,2 Hz, 1H).

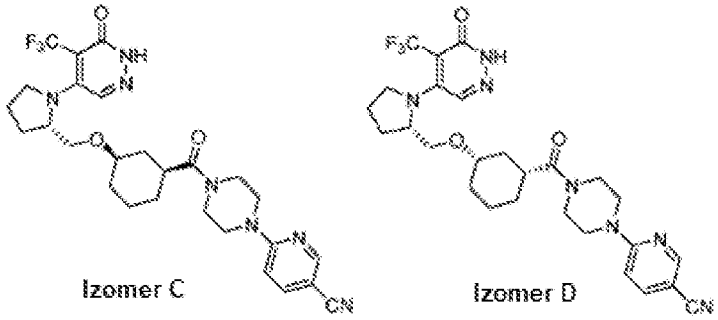
Exemplul 57 Izomer A: 6-[4-[(1*S*,3*S*)-3-[[(2*S*)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]ciclohexancarbonil]piperazin-1-il] piridin-3-carbonitril şi

Exemplul 57 Izomer B: 6-[4-[(1*R*,3*R*)-3-[[(2*S*)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]ciclohexancarbonil]piperazin-1-il] piridin-3-carbonitril şi

Exemplul 57 Izomer C: 6-[4-[(1*S*,3*R*)-3-[[(2*S*)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]ciclohexancarbonil]piperazin-1-il] piridin-3-carbonitril şi

Exemplul 57 Izomer D: 6-[4-[(1*R*,3S)-3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]ciclohexancarbonil]piperazin-1-il] piridin-3-carbonitril





Etapa 1: Sinteză de (2S)-2-[3-(metoxicarbonil)fenoximetil]pirolidin-1-carboxilat de terţ-butil

O soluţie de (2*S*)-2-(hidroximetil)pirolidin-1-carboxilat de *terţ-butil* (1 g, 4,97 mmol, 1,00 echiv), 3-hidroxibenzoat de metil (1,14 g, 7,49 mmol, 1,50 echiv), PPh_3 (1,97 g, 7,51 mmol, 1,50 echiv), şi DEAD (1,3 g, 7,46 mmol, 1,50 echiv) în THF (20 mL) a fost agitată timp de 16 ore la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (5:95) pentru a da 960 mg (58%) de compus din titlu ca alb ulei. LCMS (ESI, m/z): 336,18 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Sinteză de (2S)-2-([[3-(metoxicarbonil)ciclohexil]oxi]metil)pirolidin-1-carboxilat de terţ-butil

O soluţie de (2*S*)-2-[3-(metoxicarbonil)fenoximetil]pirolidin-1-carboxilat de *terţ-butil* (1 g, 2,98 mmol, 1,00 echiv), Rh/Al_2O_3 (2 g), acid acetic (3 mL) în metanol (20 mL) a fost agitată timp de 16 ore la temperatura camerei sub o atmosferă de hidrogen. Solidele au fost filtrate. Soluţia rezultată a fost concentrată sub vid pentru a da 1,02 g de compus brut din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 342,23 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Sinteză de 3-[(2S)-pirolidin-2-ilmetoxi]ciclohexan-1-carboxilat de metil

O soluţie de (2*S*)-2-([[3-(metoxicarbonil)ciclohexil]oxi]metil)pirolidin-1-carboxilat de *terţ-butil* (1,02 g, 2,99 mmol, 1,00 echiv) în acid clorhidric/dioxan (15 mL) a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid pentru a da 723 mg de compus brut din titlu ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 242,18$[M+H]^+$.

Etapa 4: Sinteză de 3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]ciclohexan-1-carboxilat de metil

O soluţie de Int-A6 (1 g, 3,04 mmol, 1,00 echiv), 3-[(2*S*)-pirolidin-2-ilmetoxi]ciclohexan-1-carboxilat de metil (723 mg, 3,00 mmol, 1,00 echiv), TEA (900 mg, 8,89 mmol, 3,00 echiv) în etanol (15 mL) a fost agitată timp de 1 oră la 80°C. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost

aplicat pe o coloană cu gel de siliciu cu EtOAc/eter de petrol (1:4) pentru a da 1,2 g (74%) de compus din titlu ca ulei incolor. LCMS (ESI, m/z): 534,26[M+H]$^+$.

Etapa 5: Sinteză de acid 3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]ciclohexan-1-carboxilic.

O soluţie de 3-[[(2*S*)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]ciclohexan-1-carboxilat de metil (1,3 g, 2,44 mmol, 1,00 echiv), LiOH (180 mg, 7,52 mmol, 3,09 echiv), apă (5 mL) în metanol (25 mL) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid pentru a da 1,2 g de compus brut din titlu ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 520,24[M+H]$^+$.

Etapa 6: Sinteză de 6-[4-[(3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]ciclohexil)carbonil] piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de acid 3-[[(2*S*)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]ciclohexan-1-carboxilic (400 mg, 0,77 mmol, 1,10 echiv), HATU (346 mg, 0,91 mmol, 1,30 echiv), DIPEA (180 mg, 1,39 mmol, 2,00 echiv), Int-A4 (132 mg, 0,70 mmol, 1,00 echiv) în DMF (3 mL) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. Soluţia rezultată a fost stinsă cu 40 ml apă. Soluţia a fost extrasă cu EtOAc (3 × 50 mL) şi straturile organice au fost combinate. Soluţia a fost uscată pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrată sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1:1) pentru a da 500 mg (94%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 690,34[M+H]$^+$.

Etapa 7: Sinteză de 6-[4-[(1S,3S)-3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]ciclohexancarbonil]piperazin-1-il] piridin-3-carbonitril , 6-[4-[(1R,3R)-3-[[(2S)-]-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]ciclohexancarbonil]piperazin-1-il] piridin-3-carbonitril, 6-[4-[(1S,3R)-3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]ciclohexancarbonil]piperazin-1-il] piridin-3-carbonitril şi 6-[4-[1R,3S)-3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]ciclohexancarbonil]piperazin-1-il] piridin-3-carbonitril.

O soluţie de 6-[4-(3-[[(2*S*)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]ciclohexancarbonil)piperazin-1-il] piridin-3-carbonitril (500 mg, 0,72 mmol, 1 echiv) în HCl/dioxan (15 mL) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN. Reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC şi Chiral-Prep-HPLC (IC reparat, 0,46* 10cm;5um, (Hex:DCM=1:1)(0,1%DEA):EtOH=70:30, 1,0mL/min) rezultând (după atribuirea arbitrară a stereochimiei) compuşii din titlu ca solide albe.

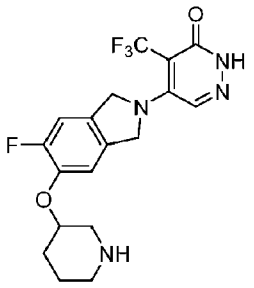
Exemplul 57 Izomer A: 28,4 mg, 7,12%, LCMS (ESI, m/z): 560,15 [M+H]$^+$, ^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8,44 (dd, J = 2,4, 0,7 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,78 (dd, J = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 9,1, 0,8 Hz, 1H), 4,59 (q, J = 7,6, 3,6 Hz, 1H), 3,81 - 3,68 (m, 10H), 3,47 - 3,35 (m, 2H), 2,72 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 2,23 (s, 1H), 2,13 - 1,96 (m, 2H), 1,92 - 1,60 (m, 5H), 1,56 - 0,85 (m, 5H). tR = 3,718 min.

Exemplul 57 Izomer B: 31,2 mg, 7,69%, LCMS (ESI, m/z): 560,15 [M+H]$^+$, ^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8,45 (dd, J = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,78 (dd, J = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 9,1, 0,8 Hz, 1H), 4,58 (q, J = 7,4, 3,5 Hz, 1H), 3,84 - 3,66 (m, 10H), 3,47 (dd, J = 10,0, 7,2 Hz, 1H), 3,36 (s, 1H), 2,75 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 2,27 - 2,18 (m, 1H), 2,09 - 1,92 (m, 3H), 1,88 - 1,66 (m, 4H), 1,48 - 1,24 (m, 4H), 1,08 (t, J = 11,5 Hz, 1H). tR = 4,396 min.

Exemplul 57 Izomer C: 6,2 mg, 1,53%, LCMS (ESI, m/z): 560,15 [M+H]$^+$, ^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8,46 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,80 (dd, J = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,75 (s, 1H), 3,91 - 3,78 (m, 7H), 3,77 - 3,58 (m, 3H), 3,57 - 3,43 (m, 3H), 2,79 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 2,28 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 2,06 - 1,59 (m, 7H), 1,58 - 1,21 (m, 4H). tR = 3,555 min.

Exemplul 57 Izomer D: 4,7 mg, 1,16%, LCMS (ESI, m/z): 560,15 [M+H]$^+$, ^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8,46 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,80 (dd, J = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,92 (s, 1H), 3,93 - 3,65 (m, 9H), 3,64 - 3,55 (m, 2H), 3,54 - 3,43 (m, 2H), 2,86 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 2,27 (dd, J = 11,9, 6,9 Hz, 1H), 2,09 - 1,91 (m, 2H), 1,84 - 1,62 (m, 7H), 1,61 - 1,43 (m, 2H). tR = 4,035 min.

Exemplul 58: 5-[5-fluoro-6-(piperidin-3-iloxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă



Etapa 1: Sinteză de 3-(metansulfoniloxi)piperidin-1-carboxilat de terţ-butil

O soluţie de 3-hidroxipiperidin-1-carboxilat de *terţ-butil* (950 mg, 4,72 mmol, 1,00 echiv), TEA (955 mg, 9,44 mmol, 2,00 echiv), metansulfonat de metansulfonil (1,64 g, 9,41 mmol, 2,00 echiv) în DCM (10 mL) a fost agitată peste noapte la temperatura camerei. Soluţia rezultată a fost diluată cu 50 mL de DCM. Amestecul rezultat a fost spălat cu 3x30 mL de bicarbonat de sodiu/H_2O. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Acest lucru a condus la 826 mg (63%) de compus din titlu ca solid. LCMS (ESI, m/z): 280,10 $[M+H]^+$.

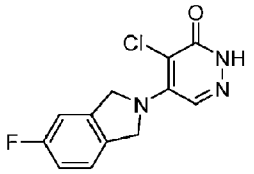
Etapa 2: Sinteză de 3-([6-fluoro-2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]oxi)piperidin-1-carboxilat de terţ-butil.

O soluţie de 5-(5-fluoro-6-hidroxi-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il)-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (445 mg, 1,00 mmol, 1,00 echiv), Cs_2CO_3 (652 mg, 2,00 mmol, 2,00 echiv), 3-(metansulfoniloxi)piperidin-1-carboxilat de *terţ-butil* (840 mg, 3,01 mmol, 3,00 echiv) în DMF (10 mL) a fost agitată timp de 2 zile la 80°C. Reacţia a fost stinsă prin adăugarea a 20 mL de apă. Soluţia rezultată a fost extrasă cu 3×10 mL de EtOAc şi straturile organice au fost combinate şi concentrate sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu cu EtOAc/eter de petrol (1/4). Fracţiunile colectate au fost combinate şi concentrate sub vid. Acest lucru a condus la 208 mg (33%) de compus din titlu ca ulei brut galben. LCMS (ESI, m/z): 629,27 $[M+H]^+$.

Etapa 3: 5-[5-fluoro-6-(piperidin-3-iloxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă.

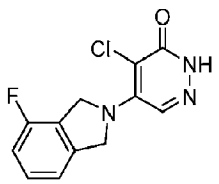
O soluţie de 3-([6-fluoro-2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]oxi)piperidin-1-carboxilat de *terţ-butil* (208 mg, 0,33 mmol, 1,00 echiv) în HCl/dioxan (4 M) (10 mL) a fost agitată peste noapte la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Produsul brut a fost purificat prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (23,1 mg, 18%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 399,20 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 8,05 (s, 1H), 7,2-7,15 (m, 2H), 5,01 (s, 4H), 4,42 (s, 1H), 3,21 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 2,99-2,89 (m, 3H), 2,05~1,90 (m, 2H), 1,89-1,80 (m, 1H), 1,64-1,58 (m, 1H).

Exemplul 59: 4-Cloro-5-(5-fluoro-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il)-2,3-dihidropiridazin-3-onă



O soluţie de 4,5-dicloro-2,3-dihidropiridazin-3-onă (211 mg, 1,28 mmol, 1,00 echiv), clorhidrat de 5-fluoro-2,3-dihidro-1H-izoindol (200 mg, 1,15 mmol, 1,00 echiv), şi TEA (251 mg, 2,48 mmol, 2,00 echiv) a fost agitată timp de 6 ore la 80°C. Solidele au fost colectate prin filtrare, spălate cu 2 × 5 mL de MeOH şi 2 × 5 mL de H_2O pentru a da 139,9 mg (41%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS: $[M+H]^+$ 266,05, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) 6 12,70 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,41 (dd, J = 8,4, 5,1 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 7,21 - 7,11 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 5,13 (s, 2H).

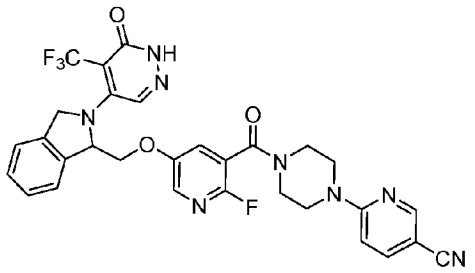
Exemplul 60: 4-Cloro-5-(4-fluoro-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il)-2,3-dihidropiridazin-3-onă



O soluţie de 4,5-dicloro-2,3-dihidropiridazin-3-onă (212 mg, 1,29 mmol, 1,00 echiv), clorhidrat de 4-fluoro-2,3-dihidro-1H-izoindol (200 mg, 1,15 mmol, 1,00 echiv), şi TEA (249 mg, 2,46 mmol, 2,00 echiv) în EtOH (4 mL) a fost agitată timp de 6 ore la 80°C. Solidele au fost colectate prin filtrare, şi

spălate cu 2 × 10 mL de MeOH şi 2 × 10 mL de H_2O pentru a da 121,3 mg (36%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS: $[M+H]^+$ 266,05, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ12,72 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,40 (td, *J* = 7,9, 5,2 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,16 (dd, *J* = 9,5, 8,2 Hz, 1H), 5,23 (s, 4H).

Exemplul 61: 6-(4-[[2-fluoro-5-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi)piridin-3-il]carbonil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril



Etapa 1: Sinteză de 2-fluoro-5-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi)piridin-3-carboxilat de metil

Sub azot, o soluţie de 5-[1-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (1 g, 2,26 mmol, 1,00 echiv), 5-bromo-2-fluoropiridin-3-carboxilat de metil (2 g, 8,55 mmol, 4,00 echiv), $[Pd(alil)Cl]_2$ (125 mg, 0,34 mmol, 0,15 echiv), Rockphos (160 mg, 0,34 mmol, 0,15 echiv), Cs_2CO_3 (1,85 g, 5,68 mmol, 2,51 echiv) în toluen (20 mL) a fost agitată peste noapte la 80°C într-o baie cu ulei. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN pentru a da 300 mg (22%) de compus din titlu ca solid galben. LCMS (ESI, m/z): 595,19 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Sinteză de acid 2-fluoro-5-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi)piridin-3-carboxilic

O soluţie de 2-fluoro-5-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi)piridin-3-carboxilat de metil (300 mg, 0,50 mmol, 1,00 echiv), LiOH (40 mg, 1,67 mmol, 1,70 echiv) în apă (1 mL) şi metanol (40 mL) a fost agitată peste noapte la 25°C. Valoarea pH-ului soluţiei a fost ajustată la 5-6 cu acid clorhidric (6 M). După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN pentru a da 290 mg (99%) de compus din titlu ca ulei roşu. LCMS (ESI, m/z): 581,18 $[M+H]^+$

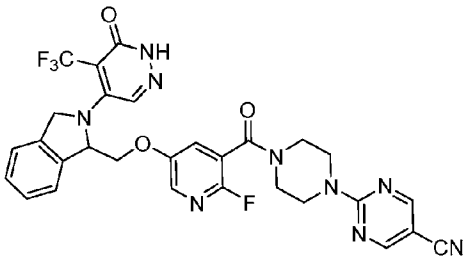
Etapa 3: Sinteză de acid 2-fluoro-5-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi)piridin-3-carboxilic

O soluţie de acid 2-fluoro-5-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi)piridin-3-carboxilic (290 mg, 0,50 mmol, 1,00 echiv) şi acid clorhidric/dioxan (10 mL) în dioxan (2 mL) a fost agitată peste noapte la 25°C. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid pentru a da 200 mg (89%) de compus din titlu ca ulei brut roşu. LCMS (ESI, m/z): 451,10 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Sinteză de 6-(4-[[2-fluoro-5-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1, 6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi)piridin-3-il]carbonil] piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril

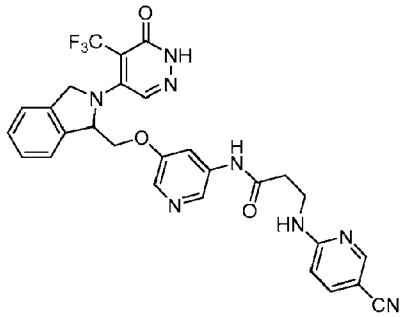
O soluţie de acid 2-fluoro-5-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi)piridin-3-carboxilic (130 mg, 0,29 mmol, 1,00 echiv), HATU (112 mg, 0,29 mmol, 1,02 echiv), DIPEA (112 mg, 0,87 mmol, 3,00 echiv), şi Int-A4 (55 mg, 0,29 mmol, 1,00 echiv) în DMF (2 mL) a fost agitată timp de 1 oră la 25°C. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN rezultând compusul din titlu (20,4 mg, 11%) ca un solid alburiu. LCMS (ESI, m/z): 621,19 $[M+H]^+$, 1H RMN (Metanol-d_4, 400 MHz) δ: 8,45-8,44 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,93-7,91 (dd, J = 3,1, 1,7 Hz, 1H), 7,79-7,77 (dd, J = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 7,57 - 7,51 (m, 2H), 7,42 - 7,37 (m, 3H), 6,92-6,89 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,34-5,30 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,69-4,67(d, J = 14,6 Hz, 1H), 4,59-4,56 (dd, J = 10,2, 3,6 Hz, 1H), 4,40-4,32(dd, J = 10,1, 6,3 Hz, 1H), 3,87 (dr, 4H), 3,76 - 3,73 (m, 2H), 3,47-3,44 (d, J = 5,6 Hz, 2H).

Exemplul 62: 2-(4-[[2-fluoro-5-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi)piridin-3-il]carbonil]piperazin-1-il) pirimidin-5-carbonitril



O soluţie de acid 2-fluoro-5-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi)piridin-3-carboxilic (130 mg, 0,29 mmol, 1,00 echiv), DIPEA (200 mg, 1,55 mmol, 6,00 echiv), HATU (180 mg, 0,47 mmol, 2,00 echiv), şi Int-A1 (100 mg, 0,44 mmol, 1,00 echiv) în DMF (2 mL) a fost agitată timp de 1 oră la 25°C. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN şi purificat suplimentar prin Prep-HPLC pentru a da compusul din titlu (25,1 mg, 14%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 622,19 $[M+H]^+$, ^1H RMN (Metanol-d_4, 400 MHz) δ: 8,65 (m, 2H), 8,37 (s, 1H), 7,90-7,89(dd, J = 3,1, 1,7 Hz, 1H), 7,55 - 7,49 (m, 2H), 7,40 - 7,34 (m, 3H), 6,19 (s, 1H), 5,32-5,28 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,69 - 4,53 (m, 2H), 4,37 - 4,30 (m, 1H), 4,06-4,03(t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,95-3,92 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,83-3,81 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,48-3,41(t, J = 5,2 Hz, 2H).

Exemplul 63: 3-[(5-cianopiridin-2-il)amino]-N-[5-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi)piridin-3-il] propanamidă



Etapa 1: Sinteză de 5-(1-[[(5-nitropiridin-3-il)oxi]metil]-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il)-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

Sub azot, o soluţie de 5-[1-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (500 mg, 1,13 mmol, 1,00 echiv), $(Pd(alil)Cl)_2$ (41 mg), Rockphos (53 mg), Cs_2CO_3 (1,1 g, 3,38 mmol, 2,98 echiv) şi 3-bromo-5-nitropiridină (465 mg, 2,29 mmol, 2,02 echiv) în toluen (10 mL) a fost agitată timp de 16 ore la 80°C. Soluţia rezultată a fost concentrată sub vid şi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (2:3) pentru a da 500 mg (78%) de compus din titlu ca solid maro. LCMS (ESI, m/z): 564,18$[M+H]^+$.

Etapa 2: Sinteză de 5-(1-[[(5-aminopiridin-3-il)oxi]metil]-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il)-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de 5-(1-[[(5-nitropiridin-3-il)oxi]metil]-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il)-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (500 mg, 0,89 mmol, 1,00 echiv) şi Fe (149 mg, 3,00 echiv) în acid acetic (4 mL) a fost agitată timp de 4 ore la 60°C. Solidul a fost filtrat şi soluţia rezultată a fost concentrată sub vid, şi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (3:1) pentru a da 415 mg (88%) de compus din titlu ca solid galben deschis. LCMS (ESI, m/z): 534,21$[M+H]^+$.

Etapa 3: Sinteză de 3-[(5-cianopiridin-2-il)amino]-N-[5-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro -1H-izoindol-1-il]metoxi)piridin-3-il]propanamidă

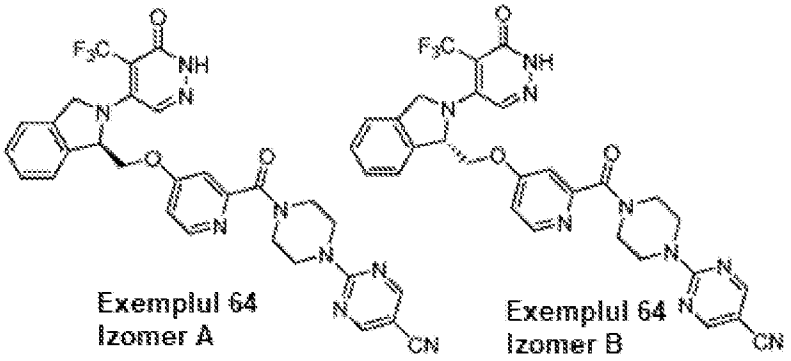
O soluţie de 5-(1-[[(5-aminopiridin-3-il)oxi]metil]-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il)-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (300 mg, 0,56 mmol, 1,00 echiv), EDC.HCl (325 mg, 1,70 mmol, 3,00 echiv), 4-dimetilaminopiridină (122 mg, 3,00 echiv) şi acid 3-[(5-cianopiridin-2-il)amino]propanoic (215 mg, 1,12 mmol, 2,00 echiv) în DMF (2,5 mL) a fost agitată timp de 5 ore la 60°C. Soluţia rezultată a fost diluată cu 10 mL de H_2O, extrasă cu 3×15 mL de EtOAc, uscată pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrată sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (2:3) pentru a da 100 mg (25%) de compus din titlu ca solid galben deschis. LCMS (ESI, m/z): 707,27$[M+H]^+$

Etapa 4: Sinteză de 3-[(5-cianopiridin-2-il)amino]-N-[5-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi) piridin-3-il]propanamidă

O soluţie de 3-[(5-cianopiridin-2-il)amino]-N-[5-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi) piridin-3-il]propanamidă (90 mg, 0,13 mmol, 1,00 echiv) şi TFA (0,5 mL) în DCM (2 mL) a fost agitată timp de 3 ore la temperatura camerei. Soluţia rezultată a fost concentrată sub vid şi apoi reziduul a fost purificat prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (40 mg, 54%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 577,15[M+H]$^+$. ^{1}HNMR (Metanol-d_4, 300 MHz) δ 8,40 (s, 1H), 8,32 (dd, J = 2,1, 0,8 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7.,88 (d, J =2,7Hz, 1H), 7,84 (dd, J =4,5, 2,4Hz, 1H),7,59-7,50 (m, 2H), 7,41-7,37 (m, 3H), 6,59 (d, J = 8,7, , 1H), 6,22 (s, 1H), 5,30 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,67 (dd, J = 14,4, 3,0Hz, 1H),4,58 (dd, J = 10,2, 3,3Hz, 1H) 4,30 (dd, J = 10,2, 6,6 Hz, 1H), 3,75 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,70 (t, J = 6,3 Hz, 2H).

Exemplul 64 Izomer A: (*R*)-2-(4-(4-((2-(6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)izoindolin-1-il)metoxi)picolinoil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carbonitril şi

Exemplul 64 Izomer B: (*S*)-2-(4-(4-((2-(6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)izoindolin-1-il)metoxi)picolinoil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carbonitril



Etapa 1: Sinteză de 4-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi)piridin-2-carboxilat de metil

Sub azot, o soluţie de 5-[1-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (500 mg, 1,13 mmol, 1,00 echiv), [Pd(alil)Cl]$_2$ (42 mg, 0,10 echiv), Rockphos (53 mg, 0,10 echiv), Cs_2CO_3 (1,1 g, 3,38 mmol, 3,00 echiv) şi 4-bromopiridin-2-carboxilat de metil (488 mg, 2,26 mmol, 2,00 echiv) în toluen (40 mL) a fost agitată timp de 12 ore la 80°C. Soluţia rezultată a fost concentrată sub vid şi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (3:1) pentru a da 233 mg (36%) de compus din titlu ca solid. LCMS (ESI, m/z): 577,20 [M+H]$^+$.

Etapa 2: Sinteză de acid 4-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il] metoxi)piridin-2-carboxilic

O soluţie de 4-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi)piridin-2-carboxilat de metil (233 mg, 0,40 mmol, 1,00 echiv) şi LiOH (48 mg, 2,00 mmol, 5,00 echiv) în apă (0,5 mL) şi metanol (1,5 mL) a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei. Valoarea pH-ului soluţiei a fost ajustată la 2 cu acid clorhidric (12 M) şi solidele au fost colectate prin filtrare pentru a da 271 mg de compus (brut) din titlu ca solid maro. LCMS (ESI, m/z):563,19[M+H]$^+$.

Etapa 3: Sinteză de clorhidrat de acid 4-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi)piridin-2-carboxilic

O soluţie de acid 4-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi)piridin-2-carboxilic (271 mg, 0,48 mmol, 1,00 echiv) în acid clorhidric/dioxan (5 mL, 4M) a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei, şi amestecul rezultat a fost concentrat sub vid pentru a da 198 mg de compus din titlu ca solid. LCMS (ESI, m/z):433,10[M+H]$^+$.

Etapa 4: Sinteză de (R)-2-(4-(4-((2-(6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)izoindolin-1-il)metoxi)picolinoil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carbonitril şi (S)-2-(4-(4-((2-(6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)izoindolin-1-il)metoxi) picolinoil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carbonitril

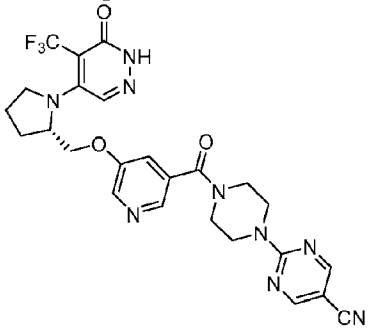
O soluţie de clorhidrat de acid 4-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi)piridin-2-carboxilic (198 mg, 0,46 mmol, 1,00 echiv), HATU (174,116 mg, 0,46 mmol, 1,00 echiv), DIPEA (177,653 mg, 1,37 mmol, 3,00 echiv) şi Int-A1 (104,05 mg, 0,55

mmol, 1,20 echiv) în DMF (2 mL) a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei. Soluţia rezultată a fost purificată prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN, şi reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC şi Chiral-Prep-HPLC (CHIRALPAK IG-3, 0,46* 10cm;3um, MtBE(0,1%DEA):EtOH=70:30, 1,0mL/min) rezultând compuşii din titlu. Stereochimia absolută a fost atribuită pe baza structurii cristaline cu raze X a proteinei obţinute din Exemplul 18 Izomer B care a confirmate stereochimia absolută (S) şi a fost observată ca fiind enantiomerul mai potent.

Exemplul 64 Izomer A: 12,8mg, 34,0%, LCMS (ESI, m/z): 604,45 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (Metanol-d_4, 300 MHz) δ 8,48 (s, 2H), 2,28-8,21(m, 2H), 7,39-7,30 (m, 1H), 7,28-7,19 (m, 3H), 6,99 (d, J =2,4Hz, 1H), 6,90-6,86 (b, 1H), 6,08 (s, 1H), 2,18-5,13 (m, 2H), 5,56-4,41 (m, 2H), 4,30-4,21 (m, 1H), 3,95-6,34 (m, 6H), 3,41-3,31 (m, 2H), tR =3,145 min.

Exemplul 64 Izomer B: 14,5mg, 38%, LCMS (ESI, m/z): 604,45 $[M+H]^+$, tR =3,844 min

Exemplul 65: 2-[4-[(5-[[(2*S*)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] pirolidin-2-il]metoxi]piridin-3-il)carbonil]piperazin-1-il]pirimidin-5-carbonitril



Etapa 1: Sinteză de 5-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]piridin-3-carboxilat de metil.

Sub azot, o soluţie de 5-[(2S)-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (1,97 g, 5,01 mmol, 1,00 echiv), Cs_2CO_3 (3,25 g, 9,97 mmol, 2,00 echiv), $[Pd(ally)Cl]_2$ (183 mg, 0,10 echiv), RockPhos (704 mg, 0,30 echiv) şi 5-bromopiridin-3-carboxilat de metil (2,16 g, 10,00 mmol, 2,00 echiv) în toluen (40 mL) a fost agitată timp de 24 ore la 80°C. Solidele au fost filtrate, soluţia rezultată a fost concentrată sub vid, şi reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN pentru a da 1,28 g (48%) de compus din titlu ca ulei galben deschis. LCMS (ESI, m/z): 529,20 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Sinteză de 5-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] pirolidin-2-il]metoxi]piridin-3-carboxilat de metil

O soluţie de 5-[[(2*S*)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]piridin-3-carboxilat de metil (1,28 g, 2,42 mmol, 1,00 echiv) în acid clorhidric/dioxan (40 mL, 4 M) a fost agitată timp de 5 ore la temperatura camerei, şi soluţia rezultată a fost concentrată sub vid pentru a da 1 g de compus din titlu ca ulei brut galben. LCMS (ESI, m/z):399,12 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Sinteză de acid 5-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]piridin-3-carboxilic

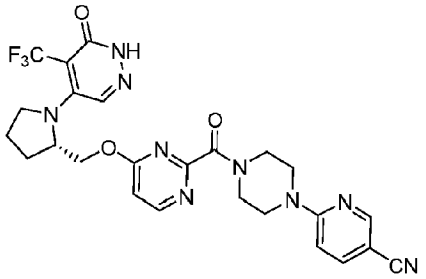
O soluţie de 5-[[(2*S*)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]piridin-3-carboxilat de metil (1 g, 2,26 mmol, 1,00 echiv, 90%) şi LiOH (480 mg, 20,04 mmol, 8,00 echiv) în metanol (30 mL) şi apă (3 mL) a fost agitată timp de 2 ore la 25°C. Valoarea pH-ului soluţiei a fost ajustată la 4 cu acid clorhidric (2 M). Soluţia rezultată a fost concentrată sub vid şi reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN pentru a da 600 mg (69%) de compus din titlu ca solid gri. LCMS (ESI, m/z):384,10 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Sinteză de 2-[4-[(5-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]piridin-3-il)carbonil]piperazin-1-il]pirimidin-5-carbonitril

O soluţie de acid 5-[[(2*S*)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]piridin-3-carboxilic (100 mg, 0,26 mmol, 1,00 echiv), HATU (99 mg, 0,26 mmol, 1,00 echiv), DIPEA (101 mg, 0,78 mmol, 3,00 echiv) şi Int-A1 (49,2 mg, 0,26 mmol, 1,00 echiv) în DMF (3 mL) a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei. Reziduul a fost dizolvat în 10 mL de H_2O, extras cu 3×20 mL de EtOAc, şi straturile organice au fost combinate şi spălate cu 20 mL de saramură, uscate pe sulfat de sodiu anhidru, şi concentrate sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN. După concentrare, reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (25,7 mg, 18%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 556,05 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (DMSO-d_6, 400 MHz,) δ 12,44 (s, 1H), 8,80 (s, 2H), 8,28 (d, J = 2,8Hz, 1H), 8,24 (d, J = 1,6Hz, 1H),

8,13 (s, 1H), 7,42 (t, J = 2,4Hz, 1H), 4,82 (br, 1H), 4,23-4,14 (m, 2H), 3,95-3,80 (m, 4H), 3,78-3,61 (m, 3H), 3,54-3,39 (m, 2H), 3,30-3,24 (m, 1H), 2,25-2,19 (m, 1H), 1,99-1,90 (m, 1H), 1,89-1,69 (m, 2H).

Exemplul 66: 6-[4-[(4-[[(2*S*)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] pirolidin-2-il]metoxi]pirimidin-2-il)carbonil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril



Etapa 1: Sinteză de 4-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]pirimidin-2-carboxilat de metil

O soluţie de 5-[(2S)-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (786 mg, 2,00 mmol, 1,00 echiv), 4-bromopirimidin-2-carboxilat de metil (561 mg, 2,59 mmol, 1,30 echiv), şi carbonat de potasiu (1,1 g, 7,96 mmol, 4,00 echiv) în DMF (10 mL) a fost agitată timp de 16 ore la 80°C. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN pentru a da 600 mg (57%) de compus din titlu ca solid. LCMS (ESI, m/z): 530,21 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Sinteză de acid 4-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]pirimidin-2-carboxilic.

O soluţie de 4-[[(2*S*)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]pirimidin-2-carboxilat de metil (529 mg, 1,00 mmol, 1,00 echiv), LiOH (96 mg, 4,01 mmol, 4,00 echiv), apă (5 mL) în metanol (10 mL) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. Valoarea pH-ului soluţiei a fost ajustată la 6 cu acid clorhidric. Solventul a fost concentrat sub vid şi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu etil DCM/metanol (5:1) pentru a da 300 mg (58%) de compus din titlu ca solid. LCMS (ESI, m/z): 516,19 $[M+H]^+$.

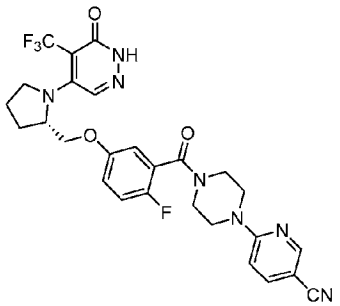
Etapa 3: Sinteză de 6-[4-[(4-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]pirimidin-2-il)carbonil] piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril.

O soluţie de acid 4-[[(2*S*)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]pirimidin-2-carboxilic (260 mg, 0,50 mmol, 1,00 echiv), Int-A4 (95 mg, 0,50 mmol, 1,00 echiv), EDC.HCl (288 mg, 3,00 echiv), 4-dimetilaminopiridină (244 mg, 2,00 mmol, 4,00 echiv) în DMF (3 mL) a fost agitată timp de 2 ore la 60°C. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN pentru a da 100 mg (29%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 686,29 [M+H]+.

Etapa 4: Sinteză de 6-[4-[(4-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]pirimidin-2-il)carbonil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril.

O soluţie de 6-[4-[(4-[[(2*S*)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]pirimidin-2-il)carbonil]piperazin-1-il] piridin-3-carbonitril (100 mg, 0,15 mmol, 1,00 echiv) în acid clorhidric/dioxan (15 mL) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN rezultând compusul din titlu (14,2 mg, 18%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 556,25 [M+H]+, ^{1}HNMR (CD3OD-d4, 300 MHz) δ 8,57 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,42 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,77 (dd, *J* = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 6,92 ((d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 4,76 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,70 - 4,52 (m, 2H), 3,95 - 3,72 (m, 7H), 3,54 - 3,32 (m, 3H), 2,39 - 2,27 (m, 1H), 2,07 - 1,93 (m, 2H), 1,92 - 1,77 (m, 1H).

Exemplul 67: 6-[4-[(2-fluoro-5-[[(2*S*)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]fenil)carbonil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril



Etapa 1: Sinteză de 2-fluoro-5-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]benzoat de metil

O soluţie de 5-[(2*S*)-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropirazin-3-onă (500 mg, 1,27 mmol, 1,00 echiv), $[Pd(alil)Cl]_2$ (443 mg, 1,21 mmol, 1,50 echiv), Rockphos (60 mg, 0,13 mmol, 0,10 echiv), Cs_2CO_3 (830 mg, 2,55 mmol, 2,00 echiv), 5-bromo-2-fluorobenzoat de metil (443 mg, 1,90 mmol, 1,50 echiv) în toluen (14 mL) a fost agitată timp de 2 ore la 80°C într-o baie cu ulei sub o atmosferă de azot. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (3:7) pentru a da 400 mg (58%) de compus din titlu ca solid galben. LCMS (ESI, m/z): 546,20 $[M+H]^+$

Etapa 2: Sinteză de 2-fluoro-5-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]benzoat de metil

O soluţie de 2-fluoro-5-[[(2*S*)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]benzoat de metil (400 mg, 0,73 mmol, 1,00 echiv) în acid clorhidric/dioxan (20 mL) a fost agitată timp de 14 ore la temperatura camerei. Soluţia rezultată a fost concentrată sub vid pentru a da 320 mg de compus brut din titlu ca ulei brut galben. LCMS (ESI, m/z): 416,12 $[M+H]^+$.

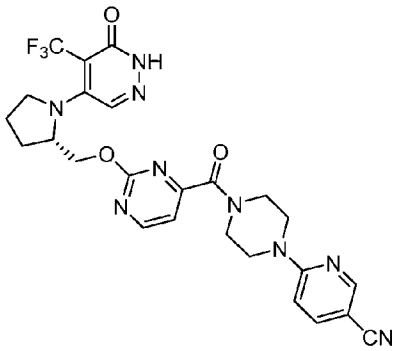
Etapa 3: Sinteză de acid 2-fluoro-5-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]benzoic

O soluţie de 2-fluoro-5-[[(2*S*)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] pirolidin-2-il]metoxi]benzoat de metil (320 mg, 0,77 mmol, 1,00 echiv), $LiOH.H_2O$ (162 mg, 3,86 mmol, 5,00 echiv) în metanol (20 mL) şi apă (5 mL) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Valoarea pH-ului soluţiei a fost ajustată la 6 cu acid clorhidric (2 M). Solidele au fost colectate prin filtrare şi uscate într-un cuptor sub presiune redusă. Acest lucru a condus la 240 mg (78%) de compus din titlu ca solid galben. LCMS (ESI, m/z): 402,10 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Sinteză de 6-[4-[(2-fluoro-5-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]fenil)carbonil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de acid 2-fluoro-5-[[(2*S*)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin -4-il]pirolidin-2-il]metoxi]benzoic (240 mg, 0,60 mmol, 1,00 echiv), Int-A4 (161 mg, 0,86 mmol, 1,20 echiv), DIPEA (232 mg, 1,80 mmol, 3,00 echiv), HATU (250 mg, 0,66 mmol, 1,10 echiv) în DMF (4 mL) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. Produsul brut a fost purificat prin coloană C18 cu fază inversă eluând cu ACN apos/apă. Reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (64,2 mg, 19%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 572,20 $[M+H]^+$ [1], ^1H RMN (Metanol-d_4, 300 MHz) δ: 8,42 (dd, J = 2,4, 0,7 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,01 (dt, J = 9,1, 3,8 Hz, 1H), 6,95 - 6,84 (m, 2H), 4,19 (dd, J = 10,2, 3,7 Hz, 1H), 4,02 (dd, J = 10,2, 6,8 Hz, 1H), 3,91 - 3,90 - 3,85 (m, 4H), 3,76 - 3,69 (m, 3H), 3,50 - 3,35 (m, 3H), 2,39 - 2,29 (m, 1H), 2,10 - 2,00 (m, 1H), 1,97 - 1,75 (m, 1H), 1,90 - 1,70 (m, 2H).

Exemplul 68: 6-[4-[(2-[[(2*S*)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] pirolidin-2-il]metoxi]pirimidin-4-il)carbonil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril



Etapa 1: Sinteză de 2-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]pirimidin-4-carboxilat de metil

O soluţie de 5-[(2*S*)-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (500 mg, 1,27 mmol, 1,00 echiv), $(Pd(alil)C)_2$ (47 mg, 0,10 echiv), Rockphos (60 mg, 0,10 echiv), Cs_2CO_3 (829 mg, 2,54 mmol, 2,00 echiv), 2-cloropirimidin-4-carboxilat de metil (547 mg, 3,17 mmol, 2,50 echiv) în toluen (10 mL) sub o atmosferă de azot a fost agitată peste noapte la 85°C. Solventul a fost concentrat sub vid şi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (3/7) pentru a da 425 mg (63%) de compus din titlu ca solid galben. LCMS (ESI, m/z): 530,20 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Sinteză de 2-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] pirolidin-2-il]metoxi]pirimidin-4-carboxilat de metil

O soluţie de 2-[[(2*S*)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]pirimidin-4-carboxilat de metil (425 mg, 0,80 mmol, 1,00 echiv) în dioxan/HCl (20 mL, 4 M) a fost agitată peste noapte la 25°C. Solventul a fost concentrat sub vid pentru a da 290 mg (91%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 400,12 $[M+H]^+$

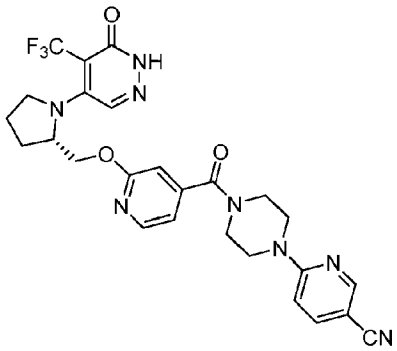
Etapa 3: Sinteză de acid 2-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]pirimidin-4-carboxilic

O soluţie de 2-[[(2*S*)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]pirimidin-4-carboxilat de metil (360 mg, 0,90 mmol, 1,00 echiv), $LiOH.H_2O$ (285 mg, 6,79 mmol, 10,00 echiv) în MeOH (10 mL) şi apă (2 mL) a fost agitată timp de 2 ore la 25°C. Soluţia rezultată a fost concentrată sub vid. Reziduul a fost diluat cu 3 mL de apă, şi valoarea pH-ului soluţiei a fost ajustată la 3 cu acid clorhidric (2M). Reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN pentru a da 70 mg (20%) de compus din titlu ca solid alburiu. LCMS (ESI, m/z): 386,10 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Sinteză de 6-[4-[(2-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]pirimidin-4-il)carbonil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de acid 2-[[(2*S*)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] pirolidin-2-il]metoxi]pirimidin-4-carboxilic (60 mg, 0,16 mmol, 1,00 echiv), HOBt (45 mg, 0,33 mmol, 1,50 echiv), EDCI (32 mg, 0,17 mmol, 1,50 echiv), DIPEA (60 mg, 0,46 mmol, 3,00 echiv), Int-A4 (70 mg, 0,37 mmol, 2,00 echiv) în DMF (3 mL) a fost agitată peste noapte la 25°C. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN. Reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (16,5 mg, 19%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 556,20 $[M+H]^+$, ^1H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 12,43 (s, 1H), 8,71 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,89 (dd, J = 9,1, 2,3 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,62 - 4,49 (m, 1H), 4,45 - 4,33 (m, 1H), 3,88 - 3,57 (m, 7H), 3,47 - 3,39 (m, 2H), 3,27 - 3,18 (m, 1H), 2,26 - 2,11 (m, 1H), 1,98 - 1,88 (m, 2H), 1,75 - 1,63 (m, 1H).

Exemplul 69: 6-[4-[(2-[[(2*S*)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] pirolidin-2-il]metoxi] piridin-4-il)carbonil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril



Etapa 1: Sinteză de 2-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]piridin-4-carboxilat de metil

O soluţie de 5-[(2*S*)-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (400 mg, 1,02 mmol, 1,00 echiv), 2-bromopiridin-4-carboxilat de metil (328 mg, 1,52 mmol, 1,50 echiv), $Pd[(alil)Cl]_2$ (37,3 mg, 0,10 mmol, 0,10 echiv), Rockphos (95,5 mg, 0,20 echiv) şi Cs_2CO_3 (664 mg, 2,04 mmol, 2,00 echiv) în toluen (15 mL) a fost agitată timp de 15 ore la 80°C într-o baie cu ulei. Solidul a fost filtrat şi soluţia rezultată a fost concentrată sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu cu eluare de EtOAc/eter de petrol (31/69) pentru a da 237 mg (44%) de compus din titlu ca solid. LCMS (ESI, m/z):529,20 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Sinteză de clorhidrat de 2-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] pirolidin-2-il]metoxi]piridin-4-carboxilat de metil

O soluţie de 2-[[(2*S*)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]piridin-4-carboxilat de metil (237 mg, 0,45 mmol, 1,00 echiv) în acid clorhidric/dioxan (10 mL, 4M) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei, şi soluţia rezultată a fost concentrată sub vid pentru a da 195 mg de compus din titlu ca solid brut galben. LCMS (ESI, m/z): 399,12 $[M+H]^+$.

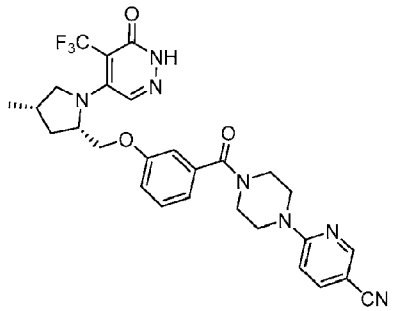
Etapa 3: Sinteză de acid 2-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]piridin-4-carboxilic

O soluţie de 2-[[(2*S*)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]piridin-4-carboxilat de metil (175 mg, 0,44 mmol, 1,00 echiv) şi LiOH (42,2 mg, 1,76 mmol, 4,00 echiv) în apă (2,5 mL) şi THF (10 mL) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. Soluţia rezultată a fost concentrată sub vid, şi reziduul a fost diluat cu 10 mL de H_2O, şi valoarea pH-ului soluţiei a fost ajustată la 4 cu acid clorhidric (36%). Solidele au fost colectate prin filtrare pentru a da 138 mg (82%) de compus din titlu ca solid galben. LCMS (ESI, m/z):385,10$[M+H]^+$.

Etapa 4: Sinteză de 6-[4-[(2-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]piridin-4-il)carbonil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril.

O soluţie de acid 2-[[(2*S*)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] pirolidin-2-il]metoxi]piridin-4-carboxilic (118 mg, 0,31 mmol, 1,00 echiv), HATU (116,7 mg, 0,31 mmol, 1,00 echiv), DIPEA (118,9 mg, 0,92 mmol, 3,00 echiv) şi Int-A4 (58 mg, 0,31 mmol, 1,00 echiv) în DMF (4 mL) a fost agitată timp de 40 min la temperatura camerei. Soluţia rezultată a fost dizolvată în 20 mL de H_2O şi extrasă cu 3x20 mL de EtOAc. Straturile organice au fost combinate şi uscate pe sulfat de sodiu anhidru şi apoi concentrate sub vid, şi reziduul a fost purificat prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (18,0 mg, 11%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 555,20 [M+H]+, 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz,) δ 12,44 (s, 1H), 8,52 (d, *J* = 2,0Hz, 1H), 8,20-8,16 (m, 2H), 7,92 (dd, *J*= 9,2, 2,4Hz, 1H), 7,02 (dd, *J*= 5,2, 1,2Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,8Hz, 1H), 6,74 (s ,1H), 4,79-4,73 (m, 1H), 4,51-4,47 (m, 1H), 4,41-4,36 (m, 1H), 3,80-3,57 (m, 7H), 3,33-3,21 (m, 3H), 2,21-2,19 (m, 1H), 1,97-1,69 (m, 3H).

Exemplul 70: 6-[4-[(3-[[(2*S*,4*S*)-4-metil-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]fenil)carbonil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril



Etapa 1: Sinteză de clorhidrat de [(2S,4S)-4-metilpirolidin-2-il]metanol

O soluţie de (2*S*,4*S*)-2-(hidroximetil)-4-metilpirolidin-1-carboxilat de *terţ-butil* (1 g, 4,64 mmol, 1,00 echiv) în dioxan/HCl (8 mL) a fost agitată timp de 2 ore la 25°C. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid pentru a da 520 mg de compus (brut) din titlu ca ulei brut incolor. LCMS (ESI, m/z): 116,10 $[M-Cl]^+$.

Etapa 2: Sinteză de 5-[(2S,4S)-2-(hidroximetil)-4-metilpirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de Int-A6 (1 g, 3,04 mmol, 1,00 echiv), clorhidrat de [(2*S*,4*S*)-4-metilpirolidin-2-il]metanol (520 mg, 3,43 mmol, 1,00 echiv) în etanol (10 mL) şi TEA (5 mL) a fost agitată timp de 60 min la 60°C. După concentrare, reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1/2) pentru a da 900 mg (73%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 408,19 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Sinteză de 3-[[(2S,4S)-4-metil-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]benzoat de metil

Sub azot, o soluţie de 5-[(2*S*,4*S*)-2-(hidroximetil)-4-metilpirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (900 mg, 2,21 mmol, 1,00 echiv), 3-bromobenzoat de metil (946 mg, 4,40 mmol, 2,00 echiv), Pd(dba)$CHCl_3$ (228 mg, 0,10 echiv), Rockphos (104 mg, 0,10 echiv), Cs_2CO_3 (2,16 g, 6,63 mmol, 3,00 echiv) în toluen (50 mL) a fost agitată peste noapte la 80°C. După concentrare, reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (2/3) pentru a da 700 mg (59%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 542,22 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Sinteză de 3-[[(2S,4S)-4-metil-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]benzoat de metil

O soluţie de 3-[[(2*S*,4*S*)-4-metil-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]benzoat de metil (700 mg, 1,29 mmol, 1,00 echiv) în dioxan/HCl (10 mL) a fost agitată timp de 6 ore la 25°C. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN (1/1) pentru a da 300 mg (56%) de compus din titlu ca solid galben. LCMS (ESI, m/z): 412,14 $[M+H]^+$.

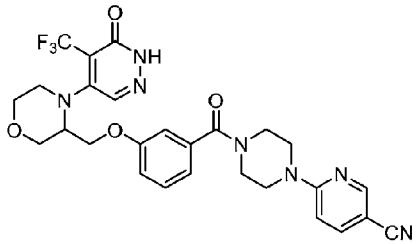
Etapa 5: Sinteză de acid 3-[[(2S,4S)-4-metil-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]benzoic

O soluţie de 3-[[(2*S*,4*S*)-4-metil-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]benzoat de metil (300 mg, 0,73 mmol, 1,00 echiv), LiOH (96 mg, 4,01 mmol, 5,00 echiv) în THF (10 mL) şi apă (2 mL) a fost agitată peste noapte la 25°C. Valoarea pH-ului a fost ajustată la 3 cu acid clorhidric (1 M). Soluţia rezultată a fost extrasă cu 2x50 mL de DCM şi straturile organice au fost combinate şi concentrate sub vid pentru a da 100 mg (35%) de compus din titlu ca solid galben. LCMS (ESI, m/z): 398,12 $[M+H]^+$.

Etapa 6: Sinteză de 6-[4-[(3-[[(2S,4S)-4-metil-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]fenil)carbonil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de acid 3-[[(2*S*,4*S*)-4-metil-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]benzoic (100 mg, 0,25 mmol, 1,00 echiv), HATU (96 mg, 0,25 mmol, 1,00 echiv), DIPEA (65 mg, 0,50 mmol, 2,00 echiv), Int-A4 (47 mg, 0,25 mmol, 1,00 echiv) în DMF (2 mL) a fost agitată peste noapte la 25°C. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN rezultând compusul din titlu (56,1 mg, 39%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 568,22 $[M+H]^+$, ^1H RMN (Metanol-d_4, 400 MHz) δ: 8,42 (dd, J = 2,3, 0,8 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,77-7,74(dd, J = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 7,40-7,36 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,04 - 7,00 (m, 2H), 6,94 - 6,87 (m, 2H), 4,24-4,21 (dd, J = 10,3, 3,5 Hz, 1H), 4,07-4,03 (dd, J = 10,3, 6,8 Hz, 1H), 3,83(dr, 4H), 3,77-3,35 (m, 2H), 3,41-3,35 (m,2H), 2,43-2,40 (m, 3H), 2,21-2,19 (m, 1H), 1,55-1,47(m, 1H), 1,14-1,22 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

Exemplul 71: 6-(4-[[3-([4-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] morfolin-3-il] metoxi)fenil]carbonil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril



Etapa 1: Sinteză de 5-[3-(hidroximetil)morfolin-4-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de 5-cloro-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (1000 mg, 3,04 mmol, 1 echiv), clorhidrat de piperidin-2-ilmetanol (922,4 mg, 6,08 mmol, 2 echiv), TEA (923,3 mg, 9,12 mmol, 3 echiv) în EtOH (10 mL) a fost agitată timp de 4 ore la 60^{0}C. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost aplicată pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (80/20) pentru a da 442 mg (35,49%) de compus din titlu ca solid galben. LCMS (ESI, m/z): 410,16 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Sinteză de 3-([4-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]morfolin-3-il]metoxi)benzoat de metil

O soluţie de 5-[3-(hidroximetil)morfolin-4-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (420 mg, 1,03 mmol, 1 echiv), $[Pd(alil)Cl]_2$ (37 mg, 0,10 mmol, 0,099 echiv), Rockphos (48,1 mg, 0,10 mmol, 0,1 echiv), Cs_2CO_3 (668,4 mg, 2,05 mmol, 2 echiv), 3-bromobenzoat de metil (286,7 mg, 1,33 mmol, 1,3 echiv) în toluen (5 mL) sub o atmosferă inertă de azot a fost agitată timp de 6 ore la 80^{0}C. După concentrare, reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (43/57) pentru a da 427 mg (76,58%) de compus din titlu ca ulei roşu. LCMS (ESI, m/z): 544,20 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Sinteză de clorhidrat de 3-([4-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]morfolin-3-il]metoxi)benzoat de metil

O soluţie de 3-([4-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]morfolin-3-il]metoxi)benzoat de metil (427 mg) în HCl/dioxan (5 mL) a fost agitată timp de 24 ore la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Acest lucru a condus la 353 mg de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 414,12 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Sinteză de acid 3-([4-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] morfolin-3-il]metoxi)benzoic

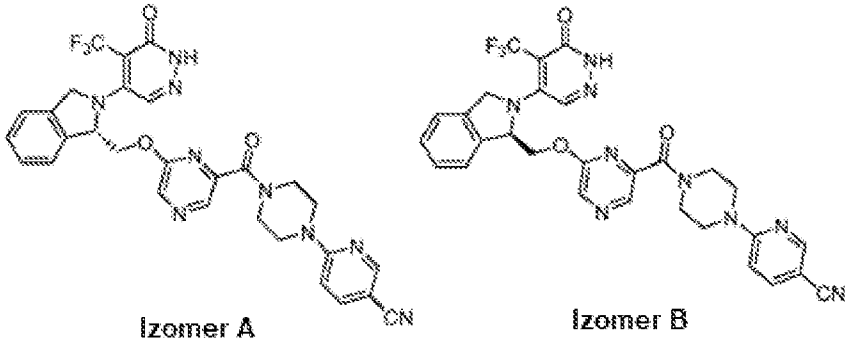
O soluţie de 3-([4-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]morfolin-3-il] metoxi)benzoat de metil (353 mg, 0,85 mmol, 1 echiv), $LiOH.H_2O$ (165,0 mg, 3,93 mmol, 4,604 echiv) în MeOH (4 mL) şi H_2O (1 mL) a fost agitată timp de 5 ore la temperatura camerei. Soluţia rezultată a fost diluată cu 5 mL de H_2O, şi valoarea pH-ului soluţiei a fost ajustată la 6 cu HCl (40 %). Solidele au fost colectate prin filtrare. Acest lucru a condus la 254 mg (74,48%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 400,10 $[M+H]^+$.

Etapa 5: Sinteză de 6-(4-[[3-([4-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] morfolin-3-il]metoxi)fenil]carbonil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril

O soluţie de acid 3-([4-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]morfolin-3-il]metoxi)benzoic (244 mg, 0,61 mmol, 1 echiv), DIPEA (236,9 mg, 1,83 mmol, 3 echiv), HATU (255,6 mg, 0,67 mmol, 1,1 echiv), Int-A4 (151,0 mg, 0,67 mmol, 1,1 echiv) în DMF (5 mL) a fost agitată timp de 5 ore la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN. Reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (137,2mg, 39,42%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 570,20 $[M+H]+$, ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ : 12,72 (s, 1H), 8,53 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,91 (dd, J = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,04 - 6,91 (m, 2H), 6,86 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 4,44-4,33 (t, J = 9,9 Hz, 2H), 4,11 (s, 1H), 3,93 (t, J = 13,4 Hz, 2H), 3,69 (d, J = 11,2 Hz, 7H), 3,55 (d, J = 11,2 Hz, 4H), 3,19 (d, J = 12,4 Hz, 1H).

Exemplul 72 Izomer A: 6-[4-[(6-[[(1*S*)-2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi]pirazin-2-il)carbonil] piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril şi

Exemplul 72 Izomer B: 6-[4-[(6-[[(1*R*)-2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi]pirazin-2-il)carbonil] piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril



Izomer A Izomer B

Etapa 1: Sinteză de 6-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi)pirazin-2-carboxilat de metil

O soluţie de 5-[1-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (500 mg, 1,13 mmol, 1,00 echiv), $[Pd(ally)Cl]_2$ (42 mg, 0,11 mmol, 0,10 echiv), Rockphos (53 mg, 0,11 mmol, 0,10 echiv), 6-bromopirazin-2-carboxilat de metil (490 mg, 2,26 mmol, 2,00 echiv), Cs_2CO_3 (740 mg, 2,27 mmol, 2,00 echiv) în toluen (7 mL) a fost agitată timp de 5 ore sub o atmosferă de azot la 80°C. Amestecul de reacţie a fost concentrat sub vid şi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (4/6) pentru a da 555 mg (85%) de compus din titlu ca solid galben. LCMS (ESI, m/z): 578,20 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Sinteză de acid 6-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi)pirazin-2-carboxilic

O soluţie de 6-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi)pirazin-2-carboxilat (555 mg, 0,96 mmol, 1,00 echiv), hidrat de LiOH (202 mg, 4,81 mmol, 5,00 echiv) în THF (15 mL) şi apă (3 mL) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Valoarea pH-ului soluţiei a fost ajustată la 6 cu acid clorhidric (1 M). Solidele au fost colectate prin filtrare pentru a da 468 mg (86%) de compus din titlu ca un solid alburiu. LCMS (ESI, m/z): 564,18 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Sinteză de 6-(4-[[6-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi)pirazin-2-il]carbonil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril

O soluţie de acid 6-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi)pirazin-2-carboxilic (220 mg, 0,39 mmol, 1,00 echiv), Int-A4 (88 mg, 0,39 mmol, 1,00 echiv), DIPEA (151 mg, 1,17 mmol, 3,00 echiv), HATU (223 mg, 0,59 mmol, 1,50 echiv) în DMF (3 mL) a fost agitată timp de 1,5 ore la temperatura camerei. Soluţia rezultată a fost purificată prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN pentru a da 133 mg (46%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 734,28 $[M+H]^+$

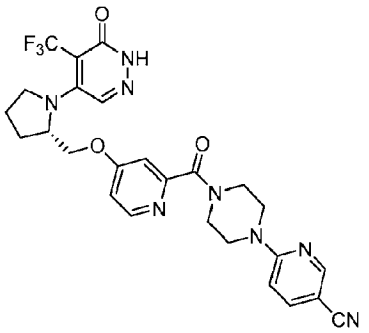
Etapa 4: Sinteză de 6-[4-[(6-[[(1S)-2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi]pirazin-2-il)carbonil]piperazin-1-il] piridin-3-carbonitril şi 6-[4-[(6-[[(1R)-2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi]pirazin-2-il)carbonil] piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de 6-(4-[[6-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi)pirazin-2-il]carbonil] piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril în acid clorhidric/dioxan (7 mL) a fost agitată timp de 4 ore la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN. Reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC şi Chiral-Prep-HPLC (CHIRALPAK IC-3, 0,46*5cm; 3um, (Hex:DCM=1:1) (0,1%DEA) :(MeOH:EtOH=1:1)=30:70, 1,0mL/min) rezultând compuşii din titlu ca solide albe. Stereochimia absolută a fost atribuită pe baza unei structuri cristaline cu raze a proteinei obţinute din Exemplul 18 Izomer B care a confirmat stereochimia absolută (S) şi a fost observată ca fiind enantiomerul mai potent.

Exemplul 72 Izomer A: 12 mg, 34%, LCMS (ESI, m/z): 604,55 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ: 8,48 - 8,38 (m, 3H), 8,27 (s, 1H), 7,79 (dd, J = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,44 - 7,34 (m, 3H), 6,89 (dd, J = 9,1, 0,8 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,23 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 4,99 (dd, J = 11,6, 4,6 Hz, 1H), 4,75 - 4,61 (m, 2H), 3,89 (m, 4H), 3,76 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,69 (d, J = 5,3 Hz, 2H). tR = 3,172 min.

Exemplul 72 Izomer B: 11,5 mg, 33%, LCMS (ESI, m/z): 604,55 $[M+H]^+$, tR = 4,791 min.

Exemplul 73: 6-[4-[(4-[[(2*S*)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] pirolidin-2-il]metoxi] piridin-2-il)carbonil] piperazin-1-il] piridin-3-carbonitril



Etapa 1: Sinteză de 4-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]piridin-2-carboxilat de metil

O soluţie de 5-[(2*S*)-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (360 mg, 0,91 mmol, 1,00 echiv), $[Pd(alil)Cl]_2$ (35,519 mg, 0,10 echiv), Rockphos (42,94164 mg, 0,09 mmol, 0,10 echiv), 4-bromopiridin-2-carboxilat de metil (393,649 mg, 1,82 mmol, 2,00 echiv) şi Cs_2CO_3 (895,45 mg, 3,00 echiv) în toluen (15 mL) a fost agitată timp de 5 ore la 80°C sub o atmosferă de azot. Soluţia rezultată a fost concentrată sub vid şi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1:3) pentru a da 210 mg (43%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 529,20$[M+H]^+$.

Etapa 2: Sinteză de acid 4-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]piridin-2-carboxilic

O soluţie de 4-[[(2*S*)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]piridin-2-carboxilat de metil (189 mg, 0,36 mmol, 1,00 echiv) şi LiOH (25,7726 mg, 1,08 mmol, 3,00 echiv) în apă (4 mL) şi THF (16 mL) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. Valoarea pH-ului soluţiei a fost ajustată la 2 cu acid clorhidric (12 M) şi solidele au fost colectate prin filtrare pentru a da 160 mg (87%) de compus din titlu ca solid. LCMS (ESI, m/z): 515,19$[M+H]^+$.

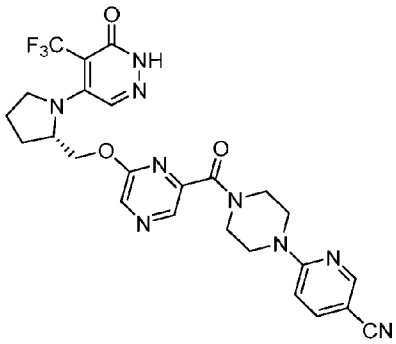
Etapa 3: Sinteză de acid 4-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]piridin-2-carboxilic

O soluţie de acid 4-[[(2*S*)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]piridin-2-carboxilic (160 mg, 0,31 mmol, 1,00 echiv) în acid clorhidric/dioxan (5 mL, 4 M) a fost agitată timp de 3 ore la temperatura camerei, şi soluţia rezultată a fost concentrată sub vid pentru a da 85 mg (71%) de compus din titlu ca solid. LCMS (ESI, m/z): 385,10$[M+H]^+$.

Etapa 4: Sinteză de 6-[4-[(4-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]piridin-2-il)carbonil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de acid 4-[[(2*S*)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]piridin-2-carboxilic (15 mg, 0,04 mmol, 1,00 echiv), HATU (14,82 mg, 1,00 echiv), DIPEA (15,12108 mg, 3,00 echiv) şi Int-A4 (8,8125 mg, 0,05 mmol, 1,20 echiv) în DMF (2 mL) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. Soluţia rezultată a fost purificată prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN. După concentrare reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (12mg, 3,0%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 555,10 $[M+H]^+$. ^{1}HNMR (Metanol-d_4, 400 MHz) δ 8,44(dd, *J* = 8,8, 3,2Hz, , 2H), 8,22 (s, 1H), 7,79 (dd, *J* = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 7,156(s, 1H), 7,07 (dd, *J* = 5,6, 2,4 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 8,8Hz, 1H), 4,95-4,91 (m, 1H), 4,37 (dd, *J* = 10,4, 3,6 Hz, 1H), 4,24 (dd, *J* = 10,4, 6,4 Hz, 1H), 3,92-3,84 (m, 4H), 3,76-3,74(m, 3H), 3,55 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,47-3,38 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 2,08 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 1,99-1,78 (m, 2H).

Exemplul 74: 6-[4-[(6-[[(2*S*)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] pirolidin-2-il]metoxi]pirazin-2-il)carbonil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril



Etapa 1: Sinteză de 6-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]pirazin-2-carboxilat

O soluţie de 5-[(2*S*)-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (700 mg, 1,78 mmol, 1 echiv), K_2CO_3 (740 mg, 5,35 mmol, 3,010 echiv), 6-bromopirazin-2-carboxilat de metil (464 mg, 2,14 mmol, 1,202 echiv) în DMF (15 mL) a fost agitată timp de 12 ore la 90°C. Reacţia a fost stinsă prin adăugarea a 5 mL de apă. Soluţia rezultată a fost extrasă cu 3x20 ml de EtOAc şi straturile organice au fost combinate şi concentrate sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (25/75) pentru a da 500 mg (53,07%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 530,20 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Sinteză de acid 6-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]pirazin-2-carboxilic

O soluţie de 6-[[(2*S*)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]pirazin-2-carboxilat de metil (500 mg, 0,94 mmol, 1 echiv), $LiOH \cdot H_2O$ (198 mg, 4,72 mmol, 4,998 echiv) în MeOH (20 mL) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. Soluţia rezultată a fost extrasă cu 2x15 ml de EtOAc. Valoarea pH-ului soluţiei a fost ajustată la 5 cu HCl (35%). Soluţia rezultată a fost extrasă cu 3x30 mL de DCM şi straturile organice au fost combinate şi uscate pe sulfat de sodiu anhidru. Straturile organice a fost concentrate sub vid pentru a da 400 mg de compus (brut) din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 516,18 $[M+H]^+$.

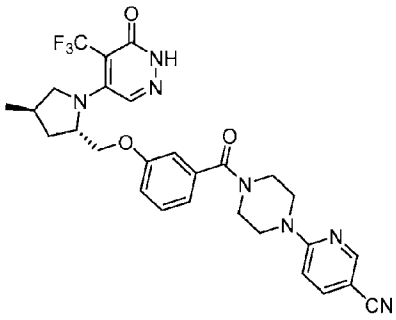
Etapa 3: Sinteză de 6-[4-[(6-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]pirazin-2-il)carbonil] piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de acid 6-[[(2*S*)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]pirazin-2-carboxilic (270 mg, 0,52 mmol, 1 echiv), Int-A4 (118,7 mg, 0,63 mmol, 1,204 echiv), DIPEA (202 mg, 1,56 mmol, 2,984 echiv), HATU (298 mg, 0,78 mmol, 1,497 echiv) în DMF (2 mL) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN pentru a da 300 mg (83,53%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 686,28 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Sinteză de 6-[4-[(6-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]pirazin-2-il)carbonil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de 6-[4-[(6-[[(2*S*)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]pirazin-2-il)carbonil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril (300 mg, 0,44 mmol, 1 echiv) în HCl/dioxan (10ml) a fost agitată timp de 12 ore la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN. Apoi reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (48,0 mg, 19,75%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 556,51 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 12,48 (s, 1H), 8,53 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,92 (dd, J = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,60 (dd, J = 11,4, 5,0 Hz, 1H), 4,39 (dd, J = 11,4, 4,2 Hz, 1H), 3,88-3,79 (m, 1H), 3,87-3,81 (m, 6H), 3,41-3,30 (m, 3H), 3,24 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 2,28 - 2,16 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,79-1,68 (m, 1H).

Exemplul 75: 6- [4-[(3-[[(2*S*,4*R*)-4-metil-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]fenil)carbonil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril



Etapa 1: Sinteză de (2S,4R)-2-(hidroximetil)-4-metilpirolidin-1-carboxilat de terţ-butil

La o soluţie agitată de acid (2*S*,4*R*)-1-[(*terţ-butoxi*)carbonil]-4-metilpirolidin-2-carboxilic (1,8 g, 7,85 mmol, 1,00 echiv) în THF (20 mL), s-a adăugat în picătură la 0°C, BH_3·THF (10 mL). Soluţia rezultată a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. Reacţia a fost apoi stinsă prin adăugarea a 10 mL de metanol. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu cu EtOAc/eter de petrol (2:3). Acest lucru a condus la 1,4 g (83%) de compus din titlu ca solid. LCMS (ESI, m/z): 216,16 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Sinteză de [(2S,4R)-4-metilpirolidin-2-il]metanol

O soluţie de (2*S*,4*R*)-2-(hidroximetil)-4-metilpirolidin-1-carboxilat de terţ-butil (1,4 g, 6,50 mmol, 1,00 echiv) în acid clorhidric/dioxan (10 mL) a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Acest lucru a condus la 1 g de compus (brut) din titlu ca ulei. LCMS (ESI, m/z): 116,11 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Sinteză de 5-[(2S,4R)-2-(hidroximetil)-4-metilpirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de clorhidrat de [(2*S*,4*R*)-4-metilpirolidin-2-il]metanol (1 g, 6,59 mmol, 1,00 echiv), Int-A6 (2,1 g, 6,39 mmol, 0,97 echiv) şi TEA (3 mL) în etanol (15 mL) a fost agitată timp de 1 oră la 60°C. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu cu EtOAc/eter de petrol (1:1). Acest lucru a condus la 1,5 g (56%) de compus din titlu ca solid. LCMS (ESI, m/z): 408,19 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Sinteză de 3-[[(2S,4R)-4-metil-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)-etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]benzoat de metil

O soluţie de 5-[(2*S*,4*R*)-2-(hidroximetil)-4-metilpirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetil-silil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (850 mg, 2,09 mmol, 1,00 echiv), 3-bromobenzoat de metil (900 mg, 4,19 mmol, 2,01 echiv), $Pd_2(dba)_3$·$CHCl_3$ (217 mg), Rockphos (200 mg) şi Cs_2CO_3 (2 g, 6,14 mmol, 2,94 echiv) în toluen (10 mL) a fost agitată peste noapte la 80°C sub o atmosferă inertă de azot. Soluţia rezultată a fost diluată cu 200 mL de EtOAc. Amestecul rezultat a fost spălat cu 50 mL de apă şi 50 mL de saramură. Straturile organice au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrate sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu cu EtOAc/eter de petrol (1:1). Acest lucru a condus la 1 g (89%) de compus din titlu ca ulei. LCMS (ESI, m/z): 542,23 $[M+H]^+$.

Etapa 5: Sinteză de acid 3-[[(2S,4R)-4-metil-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]benzoic

La o soluţie agitată de 3-[[(2*S*,4*R*)-4-metil-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetil-silil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]benzoat de metil (1 g, 1,85 mmol, 1,00 echiv) în THF (15 mL) şi apă (5 mL), s-a adăugat LiOH (250 mg, 10,44 mmol, 5,65 echiv). Soluţia rezultată a fost agitată peste noapte la temperatura camerei. Valoarea pH-ului soluţiei a fost ajustată la 1 cu acid clorhidric (1 M). Soluţia rezultată a fost diluată cu 250 mL de EtOAc. Amestecul rezultat a fost spălat cu 50 mL de saramură. Straturile organice au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrate sub vid. Acest lucru a condus la 900 mg (92%) de compus din titlu ca solid. LCMS (ESI, m/z): 528,21 $[M+H]^+$.

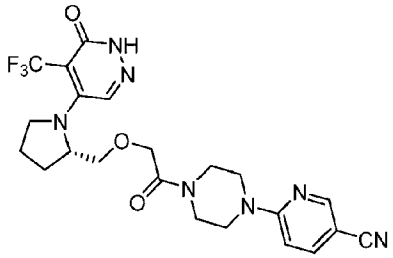
Etapa 6: Sinteză de acid 3-[[(2S,4R)-4-metil-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]benzoic

O soluţie de acid 3-[[(2*S*,4*R*)-4-metil-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]benzoic (350 mg, 0,66 mmol, 1,00 echiv) în acid clorhidric/dioxan (10 mL) a fost agitată timp de 6 ore la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Acest lucru a condus la 250 mg de compus (brut) din titlu ca solid. LCMS (ESI, m/z): 398,13 $[M+H]^+$.

Etapa 7: Sinteză de 6-[4-[(3-[[(2S,4R)-4-metil-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]fenil]carbonil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril

La o soluţie agitată de acid 3-[[(2S,4R)-4-metil-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]benzoic (250 mg, 0,63 mmol, 1,00 echiv) în DMF (10 mL), s-au adăugat DIPEA (0,5 mL), Int-A4 (154 mg, 0,82 mmol, 1,30 echiv) şi HATU (310 mg, 0,82 mmol, 1,30 echiv). Soluţia rezultată a fost agitată peste noapte la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN. Reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (48,2 mg, 13%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 568,30 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,45 (s, 1H), 8,49 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,88 (dd, J = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,99 - 6,86 (m, 4H), 4,96 - 4,86 (m, 1H), 4,12 (dd, J = 10,2, 4,0 Hz, 1H), 3,99 (dd, J = 10,3, 6,2 Hz, 1H), 3,89 - 3,52 (m, 8H), 3,41 - 3,37 (m, 1H), 2,88 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 2,45 - 2,36 (m, 1H), 1,98 - 1,89 (m, 1H), 1,88 - 1,78 (m, 1H), 0,85 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Exemplul 76: 6-[4-(2-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] pirolidin-2-il]metoxi]acetil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril



Etapa 1: Sinteză de 2-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]acetat de terţ-butil

La o soluţie de 5-[(2*S*)-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (10 g, 25,41 mmol, 1,00 echiv) şi Cs_2CO_3 (41 g, 125,84 mmol, 5,00 echiv) în DMF (150 mL), s-a adăugat 2-cloroacetat de *terţ-butil* (38 g, 252,32 mmol, 10,00 echiv), şi soluţia rezultată a fost agitată timp de 20 ore la 60°C. Solidele au fost filtrate, şi soluţia rezultată a fost diluată cu 200 mL de EtOAc, spălată cu 3x200 mL de apă şi 2x200 mL de clorură de sodiu. Straturile organice au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrate sub vid, şi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (18:82) pentru a da 4,5 g (35%) de compus din titlu ca ulei maro. LCMS (ESI, m/z): 508,24$[M+H]^+$.

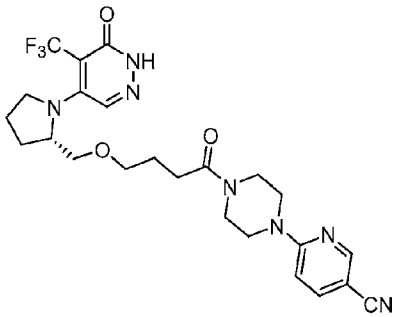
Etapa 2: Sinteză de acid 2-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]acetic

O soluţie de 2-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]acetat de *terţ-butil* (1,5 g, 2,95 mmol, 1,00 echiv) şi TFA (3 mL) în DCM (15 mL) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. Soluţia rezultată a fost concentrată sub vid, şi reziduul a fost purificat suplimentar prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN pentru a da 504 mg (53%) de compus din titlu ca ulei maro. LCMS (ESI, m/z): 322,09$[M+H]^+$.

Etapa 4: Sinteză de 6-[4-(2-[[(2S)-]-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]acetil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de acid 2-[[(2*S*)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]acetic (115 mg, 0,36 mmol, 1,00 echiv), HATU (136 mg, 0,36 mmol, 1,00 echiv), DIPEA (92 mg, 0,71 mmol, 2,00 echiv) şi Int-A4 (80 mg, 0,43 mmol, 1,20 echiv) în DMF (1 mL) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. Soluţia rezultată a fost purificată prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN şi Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (11mg, 6,0%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 492,15$[M+H]^+$. ^1H RMN (Metanol-d_4, 300 MHz) δ 8,41 (d, J = 2,4, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,78 (dd, J = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,77-3,64 (m, 8H), 3,62-3,50 (m, 3H), 3,40-3,36 (m, 1H), 2,28 (t, J = 6,0Hz, 1H), 1,99 (d, J = 4,8Hz, 1H), 1,80-1,68 (m, 2H).

Exemplul 77: 6-[4-(4-[[(2*S*)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] pirolidin-2-il]metoxi]butanoil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril



Etapa 1: Sinteză de (2E)-4-[[(2S)-]-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]but-2-enoat de metil

O soluţie de 5-[(2*S*)-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (600 mg, 1,52 mmol, 1,00 echiv), (2E)-4-bromobut-2-enoat de metil (1,358 g, 7,59 mmol, 5,00 echiv), $[Pd(alil)Cl]_2$ (28 mg, 0,08 mmol, 0,05 echiv), Rockphos (71 mg, 0,15 mmol, 0,10 echiv) şi Cs_2CO_3 (995 mg, 3,05 mmol, 2,00 echiv) în toluen (16 mL) a fost agitată timp de 12 ore la 80°C. Soluţia rezultată a fost concentrată sub vid, şi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (2:3) pentru a da 400 mg (53%) de compus din titlu ca solid galben deschis. LCMS (ESI, m/z): 492,21 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Sinteză de 4-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]butanoat de metil

O soluţie de (2*E*)-4-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]but-2-enoat de metil (400 mg, 0,81 mmol, 1,00 echiv) şi Pd/C (40 mg, 0,10 echiv) în metanol (10 mL) a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei sub o atmosferă de hidrogen. Solidele au fost filtrate şi soluţia rezultată a fost concentrată sub vid pentru a da 380 mg (95%) de compus din titlu ca solid maro deschis. LCMS (ESI, m/z): 494,23 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Sinteză de (S)-4-((1-(6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il) pirolidin-2-il)metoxi)butanoat de metil

O soluţie de 4-[[(2*S*)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]butanoat de metil (370 mg, 0,75 mmol, 1,00 echiv) şi TFA (1 mL) în DCM (5 mL) a fost agitată timp de 45 min la temperatura camerei, şi soluţia rezultată a fost concentrată sub vid pentru a da 357 mg de compus din titlu ca solid brut maro deschis. LCMS(ESI, m/z):364,14 $[M+H]^+$.

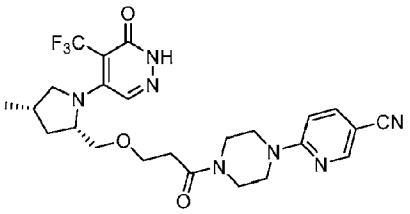
Etapa 4: Sinteză de acid (S)-4-((1-(6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)pirolidin-2-il)metoxi)butanoic

O soluţie de 4-[[(2*S*)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]butanoat de metil (350 mg, 0,96 mmol, 1,00 echiv) şi LiOH (115,70 mg, 4,83 mmol, 5,00 echiv) în apă (2 mL) şi THF (8 mL) a fost agitată timp de 40 min la temperatura camerei, şi apoi soluţia rezultată a fost concentrată sub vid. Valoarea pH-ului soluţiei a fost ajustată la 4 cu HCl (1 M). Soluţia rezultată a fost extrasă cu 3x10 ml de EtOAc şi straturile organice au fost combinate şi concentrate sub vid pentru a da 350 mg de compus din titlu ca un solid brut maro deschis. LCMS(ESI, m/z):350,13 [M+H]+.

Etapa 3: Sinteză de 6-[4-(4-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]butanoil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de acid 4-[[(2*S*)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] pirolidin-2-il]metoxi]butanoic (300 mg, 0,86 mmol, 1,00 echiv), Int-A4 (177,24 mg, 0,94 mmol, 1,10 echiv), HATU (325,698 mg, 0,86 mmol, 1,00 echiv) şi DIPEA (332,31 mg, 2,57 mmol, 3,00 echiv) în DMF (2 mL) a fost agitată timp de 4 ore la 80°C. Soluţia rezultată a fost diluată cu 20 ml de apă, extrasă cu 3x20 ml de EtOAc şi straturile organice au fost combinate, spălate cu 20 ml de saramură şi concentrate sub vid, şi reziduul a fost purificat prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (135 mg, 30%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 520,10 [M+H]+, ^{1}HNMR (CD_3OD-d_4, 300 MHz) δ 8,45 (d, *J* = 2,4Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,80 (dd, *J* = 9,0, 2,4Hz, 1H), 6,91 (dd, *J* = 9,0, 0,6 Hz, 1H), 4,67 (dt, *J* = 7,9, 4,0 Hz, 1H), 3,82-3,33 (m, 14H), 2,41 (td, *J* = 7,3, 2,4 Hz, 2H), 2,25 (dt, *J* = 13,3, 6,6 Hz, 1H), 2,09-1,94 (m, 1H), 1,90-1,57 (m, 4H).

Exemplul 78: 6-[4-(3-[[(2*S*,4*S*)-4-metil-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]propanoil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril



Etapa 1: Sinteză de 3-[[(2S,4S)-4-metil-]-[6-oxo-5-(trifluorometil)-]-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]propanoat de etil

O soluţie de 5-[(2*S*,4*S*)-2-(hidroximetil)-4-metilpirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (1,1 g, 2,70 mmol, 1,00 echiv), hidrură de sodiu (108 mg, 4,50 mmol, 1,00 echiv), prop-2-enoat de etil (2,7 g, 26,97 mmol, 10,00 echiv) în THF (25 mL) a fost agitată timp de 1 oră la 0°C într-o baie cu gheaţă/sare. După concentrare, reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (3:7) pentru a da 1 g (73%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 508,24 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Sinteză de 3-[[(2S,4S)-4-metil-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]propanoat de etil

O soluţie de 3-[[(2*S*,4*S*)-4-metil-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]propanoat de etil (1 g, 1,97 mmol, 1,00 echiv) şi acid clorhidric/dioxan (20 mL) în dioxan (2 mL) a fost agitată peste noapte la 25°C. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu apă/CH_3CN (65:35) pentru a da 530 mg (71%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 378,16 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Sinteză de acid 3-[[(2S,4S)-4-metil-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]propanoic

O soluţie de 3-[[(2*S*,4*S*)-4-metil-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]propanoat de etil (489 mg, 1,30 mmol, 1,00 echiv), LiOH (93 mg, 3,88 mmol, 3,00 echiv), apă (25 mL) în metanol (25 mL) a fost agitată peste noapte la 25°C. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu apă/CH_3CN (77:23) pentru a da 234 mg (52%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 350,12 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Sinteză def 6-[4-(3-[[(2S,4S)-4-metil-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]propanoil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril

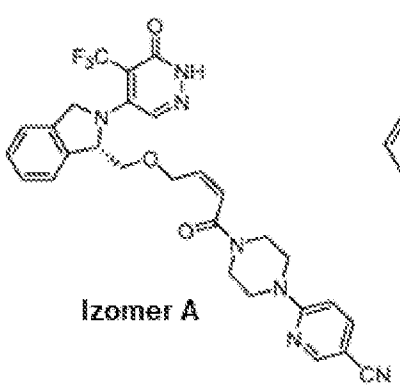
O soluţie de acid 3-[[(2*S*,4*S*)-4-metil-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]propanoic (234 mg, 0,67 mmol, 1,00 echiv), DIPEA (173 mg, 1,34 mmol, 2,00 echiv), HATU (254 mg, 0,67 mmol, 1,00 echiv), Int-A4 (126 mg, 0,67 mmol, 1,00 echiv) în DMF (2 mL) a fost agitată peste noapte la 25°C. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu apă/CH_3CN rezultând compusul din titlu (188,8 mg 54%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 520,22 $[M+H]^+$, ^1H RMN (Metanol-d_4, 400 MHz) δ: 8,44 (dd, J = 2,3, 0,8 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,79-7,76 (dd, J = 9,0, 2,3 Hz, 1H), 6,89-6,88(dd, J = 9,1, 0,9 Hz, 1H), 4,67 - 4,60 (m, 1H), 3,83 - 3,65 (m, 11H), 3,48-3,44 (m, 1H), 3,37-3,35 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 2,66 - 2,62 (m, 2H), 2,32-2,29(m, 1H), 2,20 - 2,03 (m,1H), 1,33-1,30 (td, J = 12,1, 9,0 Hz, 1H), 1,10-1,09 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

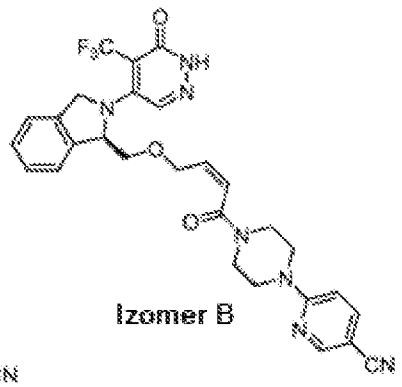
Exemplul 79 Izomer A: 6-[4-[(2*Z*)-4-[[(1*S*)-2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi]but-3-enoil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril şi

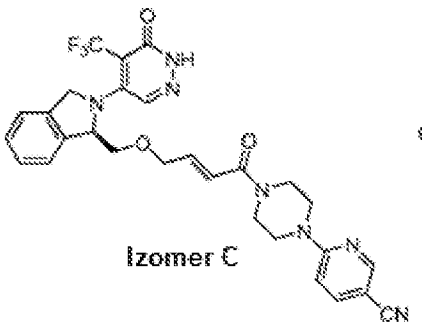
Exemplul 79 Izomer B: 6-[4-[(2*Z*)-4-[[(1*R*)-2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi]but-3-enoil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril şi

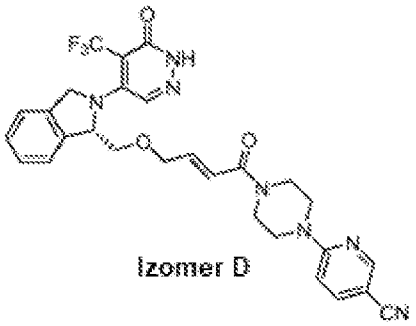
Exemplul 79 Izomer C: 6-[4-[(2E)-4-[[(1S)-2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi]but-2-enoil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril şi

Exemplul 79 Izomer D: 6-[4-[(2*E*)-4-[[(1*R*)-2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi]but-2-enoil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril









Etapa 1: Sinteză de clorhidrat de 2,3-dihidro-1H-izoindol-1-ilmetanol

O soluţie de 1-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-carboxilat de *terţ-butil* (1,05 g, 4,21 mmol, 1,00 echiv) în acid clorhidric/dioxan (10 mL, 4 M) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. Soluţia rezultată a fost concentrată sub vid pentru a da 997 mg de compus din titlu ca solid brut roz. LCMS (ESI, m/z): 150,08 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Sinteză de 5-[1-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de clorhidrat de 2,3-dihidro-1H-izoindol-1-ilmetanol (997 mg, 5,37 mmol, 1,00 echiv), TEA (1,08 g, 10,67 mmol, 2,00 echiv) şi Int-A6 (1,77 g, 5,38 mmol, 1,00 echiv) în etanol (10 mL) a fost agitată timp de 2 ore la 60°C şi concentrată sub vid pentru a da 1,3 g (55%) de compus din titlu ca solid roz. LCMS (ESI, m/z): 442,17 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Sinteză de (2E)-4-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi)but-2-enoat de metil

Sub azot, o soluţie de 5-[1-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (1,3 g, 2,94 mmol, 1,00 echiv), (2E)-4-bromobut-2-enoat de metil (2,61 g, 14,58 mmol, 5,00 echiv), $Pd_2(dba)_3$ (60 mg, 0,07 mmol, 0,05 echiv), RuPhos (55 mg, 0,12 mmol, 0,10 echiv) şi Cs_2CO_3 (1,91 g, 5,86 mmol, 2,00 echiv) în toluen (30 mL) a fost agitată timp de 12 ore la 80°C. Soluţia rezultată a fost concentrată sub vid, şi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1:4) pentru a da 1,02 g (64%) de compus din titlu ca solid galben. LCMS (ESI, m/z): 540,21 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Sinteză de acid (2E)-4-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi)but-2-enoic

O soluţie de (2*E*)-4-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi)but-2-enoat de metil (1,02 g, 1,89 mmol, 1,00 echiv) şi LiOH (397 mg, 16,58 mmol, 5,00 echiv) în THF (10 mL) şi apă (2 mL) a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei. Soluţia rezultată a fost diluată cu 3 mL de apă, şi valoarea pH-ului soluţiei a fost ajustată la 4 cu acid clorhidric (1 M). Soluţia rezultată a fost filtrată şi solidul a fost colectat pentru a da 832 mg (84%) de compus din titlu ca solid galben. LCMS (ESI, m/z): 525,19 $[M+H]^+$.

Etapa 5: Sinteză de acid (2E)-4-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi)but-2-enoic

O soluţie de acid (2*E*)-4-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi)but-2-enoic (110 mg, 0,21 mmol, 1,00 echiv) şi TFA (1 mL) în DCM (5 mL) a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei, şi soluţia rezultată a

fost concentrată sub vid pentru a da 100 mg de compus din titlu ca ulei brut maro. LCMS (ESI, m/z): 396,11 $[M+H]^+$.

Etapa 6: Sinteză de 6-[4-[(2Z)-4-[[(1S)-2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi]but-2-enoil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril, 6-[4-[(2Z)-4-[[(1R)-2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi]but-2-enoil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril, 6-[4-[(2E)-4-[[(1S)-2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi]but-2-enoil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril şi 6-[4-[(2E)-4-[[(1R)-2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi]but-2-enoil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril.

O soluţie de acid (2*E*)-4-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi)but-2-enoic (500 mg, 1,27 mmol, 1,00 echiv), Int-A4 (239 mg, 1,27 mmol, 1,00 echiv), HATU (386 mg, 1,01 mmol, 0,8 echiv) şi DIPEA (492 mg, 3,81mmol, 3,0 echiv) în DMF (5mL) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. Soluţia rezultată a fost purificată prin cromatografie cu fază inversă eluând cu apă/CH_3CN. După concentrare, reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC şi Chiral-Prep-HPLC (Celuloză-SB Chiralpak, 0,46*15cm;3um, MtBE(0,1%DEA):EtOH=80:20, 1,0mL/min) rezultând compuşii din titlu ca solide albe. Stereochimia absolută a fost atribuită pe baza unei structuri cristaline cu raze X a proteinei obţinute din Exemplul 18b care a confirmat stereochimia absolută (S) şi a fost observată ca fiind enantiomerul mai potent (vezi Tabelul A-1).

Exemplul 79 Izomer A: 4,3mg, 0,60%, LCMS (ESI, m/z): 566,10 $[M+H]^+$, ^1H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ12,59 (s, 1H), 8,53 (dd, J = 2,4, 0,7 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,93 (dd, J = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 7,51-7,29 (m, 4H), 6,94 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,17 (d, J = 6,0Hz, 1H), 6,07 (d, J = 3,6Hz, 1H), 5,13 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 4,56-4,46 (m, 2H), 4,27 (dd, J = 10,8, 3,0 Hz, 1H), 3,96 (dd, J = 11,0, 6,7 Hz, 1H), 3,80-3,35 (m, 8H), 2,84 (dd, J = 6,8, 1,7 Hz, 2H). tR = 4,876 min.

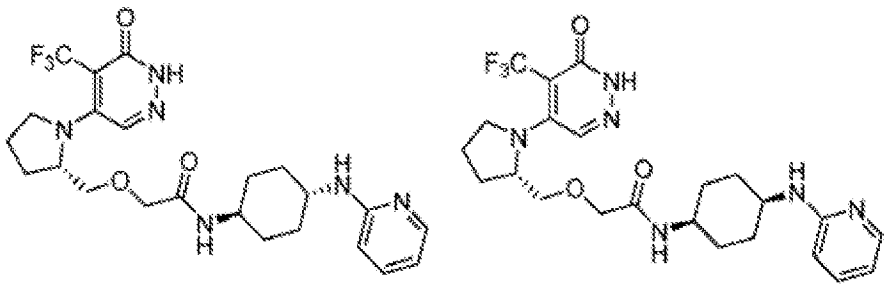
Exemplul 79 Izomer B: 3,4mg, 0,37%, LCMS (ESI, m/z):566,10$[M+H]^+$, ^1H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ12,58 (s, 1H), 8,53 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,92 (dd, J = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 7,56-7,27 (m, 4H), 6,94 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,16 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,13 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,61-4,42 (m, 2H), 4,26 (dd, J = 11,0, 3,1 Hz, 1H), 3,97 (dd, J = 11,0, 6,6 Hz, 1H), 3,74-3,33 (m, 8H), 2,83 (dd, J = 6,8, 1,7 Hz, 2H). tR = 9,413 min.

Exemplul 79 Izomer C: 10,3 mg, 1,44%, LCMS (ESI, m/z): 566,10$[M+H]^+$, ^1H RMN(DMSO-d_6, 300MHz) δ12,58 (s, 1H), 8,53 (dd, J = 2,3, 0,7 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,94 (dd, J = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 7,50-7,25 (m, 4H), 6,98 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,69(dt, J = 15,1, 3,9 Hz, 1H), 6,39 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,12 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,19 (m, 2H), 3,92 (dd, J = 10,0, 3,4 Hz, 1H), 3,78-3,45 (m, 9H). tR = 6,804 min.

Exemplul 79 Izomer D: 6,3 mg, 0,88%, ^1H RMN(CD_3OD, 400MHz) δ8,50-8,42 (m, 2H), 7,79 (dd, J = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 7,50-7,29 (m, 4H), 6,92 (dd, J = 9,1, 0,9 Hz, 1H), 6,83 (dt, J = 15,2, 3,7 Hz, 1H), 6,45 (dt, J = 15,1, 2,2 Hz, 1H), 6,07 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,27 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,27 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 4,04 (dd, J = 9,9, 3,4 Hz, 1H), 3,82-3,56 (m, 9H). tR = 8,206 min.

Exemplul 80 Izomer A: 2-[[(2*S*)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]-N-[(1*r*,4*r*)-4-[(piridin-2-il)amino]ciclohexil]acetamidă şi

Exemplul 80 Izomer B: 2-[[(2*S*)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]-N-[(1*s*,4*s*)-4-[(piridin-2-il)amino]ciclohexil]acetamidă



Izomer A

Izomer B

Etapa 1: Sinteză de N-[4-[(piridin-2-il)amino]ciclohexil]carbamat de terţ-butil

Sub azot, o soluţie de N-(4-aminociclohexil)carbamat de terţ-butil (1 g, 4,67 mmol, 2,50 echiv), $Pd_2(dba)_3CHCl_3$ (196 mg, 0,10 echiv), Xantphos, Cs_2CO_3 (2,19 g, 2,0 echiv), 2-cloropiridină (212 mg, 1,87 mmol, 1,00 echiv) în dioxan (10 mL) a fost agitată timp de 12 ore la 80°C într-o baie cu ulei. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu cu EtOAc/eter de petrol (1:4) pentru a da 330 mg (61%) de compus din titlu ca solid. LCMS (ESI, m/z): 292,19 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Sinteză de clorhidrat de 1-N-(piridin-2-il)ciclohexan-1,4-diamină

O soluţie de N-[4-[(piridin-2-il)amino]ciclohexil]carbamat de terţ-butil (330 mg, 1,13 mmol, 1,00 echiv), acid clorhidric/dioxan (15 mL) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Acest luceu a condus la 220 mg de compus (brut) din titlu ca solid. LCMS (ESI, m/z): 192,14 $[M-Cl]^+$.

Etapa 3: Sinteză de 2-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] pirolidin-2-il]metoxi]-N-[(1r,4r)-4-[(piridin-2-il)amino]ciclohexil]acetamidă şi 2-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]-N-[(1s,4s)-4-[(piridin-2-il)amino]ciclohexil]acetamidă

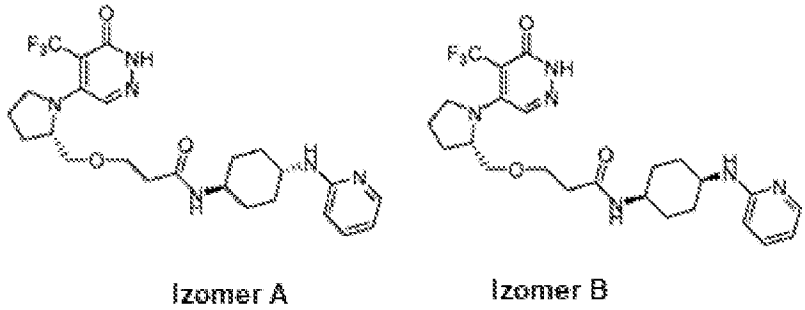
O soluţie de clorhidrat de 1-*N*-(piridin-2-il)ciclohexan-1,4-diamină (124 mg, 0,54 mmol, 1,00 echiv), HATU (178 mg, 0,47 mmol, 1,00 echiv), DIPEA (243 mg, 1,88 mmol, 4,00 echiv), DMF (2 mL), acid 2-[(2*S*)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxiacetic (150 mg, 0,47 mmol, 1,00 echiv) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu apă/CH_3CN rezultând (după atribuirea arbitrară a stereochimiei) compuşii din titlu ca solide albe.

Exemplul 80 Izomer A: 2,5 mg, 1%, LCMS (ESI, m/z): 495,23 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 12,41 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,92 (dd, *J* = 5,1, 1,9 Hz, 1H), 7,31 (ddd, *J* = 8,7, 7,0, 2,0 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,50 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,41 (ddd, *J* = 7,1, 5,0, 1,0 Hz, 1H), 6,16 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,60 (dr, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,79 (dr, 1H), 3,69 (dr, 1H), 3,60 - 3,50 (m, 2H), 3,28-3,10(m, 2H), 2,10 (dr, 1H), 1,89 (dr, 1H), 1,63-1,55 (m, 10H).

Exemplul 80 Izomer B: 4,3 mg, 2%, LCMS (ESI, m/z): 495,23 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 12,42 (s, 1H), 8,12 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,91 (dd, *J* = 5,5, 2,0 Hz, 1H), 7,30 (ddd, *J* = 8,7, 7,1, 2,0 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,45 - 6,35 (m, 2H), 6,31 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,61 (dr, 1H), 3,83 (d, *J* = 2,7 Hz, 2H), 3,58 - 3,47 (m, 5H), 3,26-3,20 (m, 1H), 2,10 (drs, 1H), 1,97-1,91 (m, 3H), 1,89-1,73 (m, 4H), 1,30-1,22 (m, 4H).

Exemplul 81 Izomer A: 3-[[(2*S*)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]-N-[(1r,4r)-4-[(piridin-2-il)amino]ciclohexil]propanamidă şi

Exemplul 81 Izomer B: 3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]-N-[(1s,4s)-4-[(piridin-2-il)amino]ciclohexil]propanamidă



Izomer A Izomer B

Etapa 1: Sinteză de 3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] pirolidin-2-il]metoxi]-N-[(1r,4r)-4-[(piridin-2-il)amino]ciclohexil]propanamidă şi 3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]-N-[(1s,4s)-4-[(piridin-2-il)amino]ciclohexil]propanamidă.

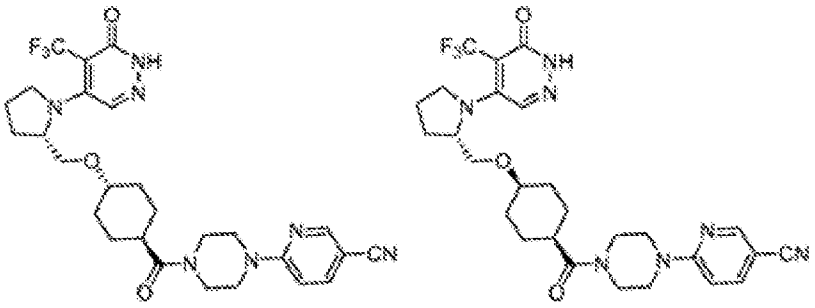
O soluţie de acid 3-[[(2*S*)-1-6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] pirolidin-2-il]metoxi]propanoic (75 mg, 0,22 mmol, 1 echiv), DIPEA (115,6 mg, 0,89 mmol, 4,00 echiv), HATU (85,1 mg, 0,22 mmol, 1 echiv), diclorhidrat de N1-(piridin-2-il)ciclohexan-1,4-diamină (118,2 mg, 0,45 mmol, 2,00 echiv) în DMF (2 mL) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. Produsul brut a fost purificat prin Prep-HPLC rezultând (după atribuirea arbitrară a stereochimiei) compuşii din titlu ca solide albe.

Exemplul 81 Izomer A: 3,0 mg 2,42%, LCMS (ESI, m/z): 632,22 $[M+H]^+$, ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 12,35 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,00 (s, 1H),7,95 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,35 - 7,29 (m, 1H), 6,51 - 6,39 (m, 2H), 6,25 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,50 (dr, 1H), 3,74 - 3,52 (m, 7H), 3,20 (dr, 1H), 2,30 - 2,26 (m, 2H), 2,07 -1,91(m, 1H), 1,87 (d, *J* = 18,5 Hz, 1H), 1,71- 1,56 (m, 10H).

Exemplul 81 Izomer B: 4,9 mg 3,95%, LCMS (ESI, m/z): 632,22 $[M+H]^+$, ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 12,37 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,00 (s, 1H),7,95 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,34 - 7,28 (m, 1H), 6,42 - 6,38 (m, 2H), 6,27 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,50 (dr, 1H), 3,61 - 3,50 (m, 7H), 3,23(dr, 1H), 2,27-2,25 (m, 2H), 2,07 - 1,95 (m, 1H), 1,87 - 1,62 (m, 7H), 1,23 - 1,16 (m, 4H).

Exemplul 82 Izomer A: 6-[4-(1*S*,4*r*)-[(4-[[(2*S*)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]ciclohexil)carbonil]piperazin-1-il] piridin-3-carbonitril şi

Examplul 82 Izomer B: 6-[4-(1*R*,4*s*)-[(4-[[(2*S*)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]ciclohexil)-carbonil]piperazin-1-il] piridin-3-carbonitril



Etapa 1: Sinteză de (2S)-2-[4-(etoxicarbonil)fenoximetil]pirolidin-1-carboxilat de terţ-butil

La o soluţie agitată de (2*S*)-2-(hidroximetil)pirolidin-1-carboxilat de *terţ-butil* (1 g, 4,97 mmol, 1,00 echiv) în THF (20 mL), s-au adăugat 4-hidroxibenzoat de etil (1,2 g, 7,22 mmol, 1,45 echiv), şi PPh_3 (2 g, 7,63 mmol, 1,53 echiv) la 0°C. Acest lucru a fost urmat de adăugarea de DEAD (1,2 mL) în picătură. Soluţia rezultată a fost agitată timp de 5 ore la temperatura camerei. Reacţia a fost apoi stinsă prin adăugarea a 20 mL de apă. Soluţia rezultată a fost diluată cu 250 mL de EtOAc şi spălată cu 50 mL de NH_4Cl şi 50 mL de saramură. Straturile organice au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrate sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu cu EtOAc/eter de petrol (1:4). Acest lucru a condus la 1,5 g (86%) de compus din titlu ca solid. LCMS (ESI, m/z): 350,20 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Sinteză de (2S)-2-([[4-(etoxicarbonil)ciclohexil]oxi]metil)pirolidin-1-carboxilat de terţ-butil

O soluţie de (2*S*)-2-[4-(etoxicarbonil)fenoximetil(pirolidin-1-carboxilat de terţ-butil (1,4 g, 4,01 mmol, 1,00 echiv) şi Rh/Al_2O_3 (2 g) în etanol (80 mL) şi AcOH (4 mL) a fost agitată timp de 5 ore la temperatura camerei sub hidrogen. Solidele au fost filtrate. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Soluţia rezultată a fost diluată cu 250 mL de EtOAc. Amestecul rezultat a fost spălat cu 2x50 mL de bicarbonat de sodiu, 50 mL de NH_4Cl şi 50 mL de saramură. Straturile organice au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrate sub vid. Acest lucru a condus la 1,25 g de compus (brut) din titlu ca ulei. LCMS (ESI, m/z): 356,24 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Sinteză de clorhidrat de 4-[(2S)-pirolidin-2-ilmetoxi]ciclohexan-1-carboxilat de etil

O soluţie de (2*S*)-2-([[4-(etoxicarbonil)ciclohexil]oxi]metil)pirolidin-1-carboxilat de terţ-butil (1,25 g, 3,52 mmol, 1,00 echiv) în acid clorhidric/dioxan (15 mL) a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Acest lucru a condus la 900 mg de compus (brut) din titlu ca ulei. LCMS (ESI, m/z): 256,19 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Sinteză de 4-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]ciclohexan-1-carboxilat de etil

O soluţie de clorhidrat de 4-[(2*S*)-pirolidin-2-ilmetoxi]ciclohexan-1-carboxilat de etil (900 mg, 3,08 mmol, 1,00 echiv), Int-A6 (1,15 g, 3,50 mmol, 1,13 echiv) şi TEA (2 mL) în etanol (15 mL) a fost agitată timp de 1 oră la 60°C. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu cu EtOAc/eter de petrol (1:3). Acest lucru a condus la 1,2 g (71%) de compus din titlu ca ulei incolor. LCMS (ESI, m/z): 548,28 $[M+H]^+$.

Etapa 5: Sinteză de acid 4-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)-etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]ciclohexan-1-carboxilic

La o soluţie agitată de 4-[[(2*S*)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]ciclohexan-1-carboxilat de etil (550 mg, 1,00 mmol, 1,00 echiv) în THF (12 mL) şi apă (4 mL), s-a adăugat LiOH·apă (200 mg, 8,35 mmol, 8,32 echiv) la 0°C. Soluţia rezultată a fost agitată peste noapte la temperatura camerei. Valoarea pH-ului soluţiei a fost ajustată la 1 cu acid clorhidric (1 M). Soluţia rezultată a fost diluată cu 250 mL de EtOAc. Amestecul rezultat a fost spălat cu 50 mL de saramură. Straturile organice au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrate sub vid. Acest lucru a condus la 550 mg de compus (brut) din titlu ca solid. LCMS (ESI, m/z): 520,24 $[M+H]^+$.

Etapa 6: Sinteză de acid 4-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]ciclohexan-1-carboxilic ca solid.

O soluţie de acid 4-[[(2*S*)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-1,6-dihidro-piridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]ciclohexan-1-carboxilic (550 mg, 1,06 mmol, 1,00 echiv) în

acid clorhidric/dioxan (10 mL) a fost agitată peste noapte la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu apă/CH_3CN. Acest lucru a condus la 170 mg (41%) de compus din titlu ca solid. LCMS (ESI, m/z): 390,16 $[M+H]^+$.

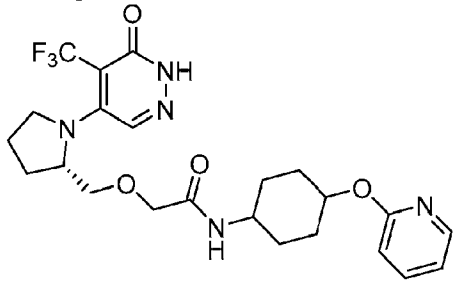
Etapa 7: Sinteză de 6-[4-(1S,4r)-[(4-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]ciclohexil)carbonil]piperazin-1-il] piridin-3-carbonitril şi 6-[4-(1R,4s)-[(4-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]ciclohexil)carbonil]piperazin-1-il] piridin-3-carbonitril

La o soluţie agitată de acid 4-[[(2*S*)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]ciclohexan-1-carboxilic (175 mg, 0,45 mmol, 1,00 echiv) în DMF (5 mL), s-au adăugat Int-A4 (90 mg, 0,48 mmol, 1,06 echiv), DIPEA (0,5 mL) şi HATU (200 mg, 0,53 mmol, 1,17 echiv). Soluţia rezultată a fost agitată peste noapte la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu apă/CH_3CN. Reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC rezultând (după atribuirea arbitrară a stereoizomerilor) compuşii din titlu ca solide albe.

Exemplul 82 Izomer A: 70,2 mg, 28%, LCMS (ESI, m/z): 560,15 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,30 (s, 1H), 8,51 (dd, *J* = 2,3, 0,6 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,88 (dd, *J* = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 6,98 - 6,88 (m, 1H), 4,64 - 4,53 (m, 1H), 3,77 - 3,42 (m, 11H), 3,31 - 3,17 (m, 2H), 2,67 - 2,54 (m, 1H), 2,16 - 2,09 (m, 1H), 1,96 - 1,87 (m, 1H), 1,83 - 1,73 (m, 1H), 1,72 - 1,49 (m, 5H), 1,48 - 1,31 (m, 4H).

Exemplul 82 Izomer B: 1,8 mg, 0,7%, LCMS (ESI, m/z): 560,30 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,32 (s, 1H), 8,51 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,88 (dd, *J* = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 6,93 (d, *J*= 9,1 Hz, 1H), 4,61 - 4,49 (m, 1H), 3,78 - 3,45 (m, 10H), 3,28 - 3,09 (m, 3H), 2,62 - 2,53 (m, 1H), 2,17 - 2,02 (m, 1H), 1,99 - 1,79 (m, 3H), 1,73 - 1,54 (m, 4H), 1,42 - 1,25 (m, 2H), 1,21 - 1,03 (m, 2H).

Exemplul 83: 2-[[(2*S*)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin -2-il]metoxi]-N-[4-(piridin-2-iloxi)ciclohexil]acetamidă



Etapa 1: Sinteză de N-[4-(piridin-2-iloxi)ciclohexil]carbamat de terţ-butil

Sub azot, o soluţie de N-(4-hidroxiciclohexil)carbamat de *terţ-butil* (1,2 g, 5,57 mmol, 1,00 echiv), piridin-2-ol (795 mg, 8,36 mmol, 1,50 echiv), PPh_3 (2,19 g, 8,35 mmol, 1,50 echiv), şi DIAD (1,69 g, 8,36 mmol, 1,50 echiv) în THF (10 mL) a fost agitată timp de 3 ore la 25°C. După concentrare, reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (15:85) pentru a da 650 mg (40%) de compus din titlu ca solid incolor. LCMS (ESI, m/z): 293,18 $[M+H]^+$.

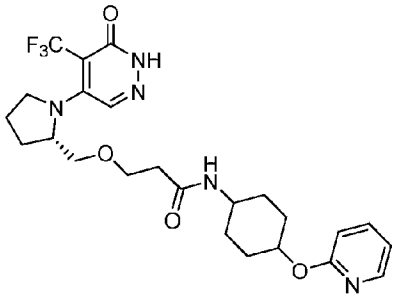
Etapa 2: Sinteză de 4-(piridin-2-iloxi)ciclohexan-1-amină

O soluţie de N-[4-(piridin-2-iloxi)ciclohexil]carbamat de *terţ-butil* (650 mg, 2,22 mmol, 1,00 echiv) în acid clorhidric/dioxan (20 mL) a fost agitată timp de 0,5 ore la 25°C. După concentrare, amestecul de reacţie a fost ajustat la pH 7-8 cu $NaHCO_3$ apos. Soluţia rezultată a fost extrasă cu DCM (5x40 mL), şi straturile organice au fost combinate şi uscate pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrate sub vid pentru a da 300 mg (59%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 193,13 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Sinteză de 2-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] pirolidin-2-il]metoxi]-N-[4-(piridin-2-iloxi)ciclohexil]acetamidă

O soluţie de acid 2-[[(2*S*)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] pirolidin-2-il]metoxi]acetic (200 mg, 0,62 mmol, 1,00 echiv), DIPEA (161 mg, 1,25 mmol, 2,00 echiv), HATU (237 mg, 0,62 mmol, 1,00 echiv), 4-(piridin-2-iloxi)ciclohexan-1-amină (142 mg, 0,62 mmol, 1,00 echiv) în DMF (2 mL) a fost agitată timp de 1 oră la 25°C. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu apă/CH_3CN rezultând compusul din titlu (88,5 mg, 29%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 496,21 $[M+H]^+$, ^1H RMN (Metanol-d_4, 400 MHz) δ: 8,26 (s, 1H), 8,12 (d, J=1,6 Hz, 1H), 7,71-7,67 (m, 1H), 6,95-6,92 (m, 1H), 6,87-6,85(m, 1H), 5,14(s,1H),4,72 (s, 1H), 4,01 - 3,92 (m, 2H), 3,85-3,74 (dr, 1H), 3,70-3,72 (m, 2H), 3,54-3,50 (m, 1H), 3,41(m,1H),2,28 (s, 1H), 2,05-2,01(m 3H), 1,76 - 1,67 (m, 8H).

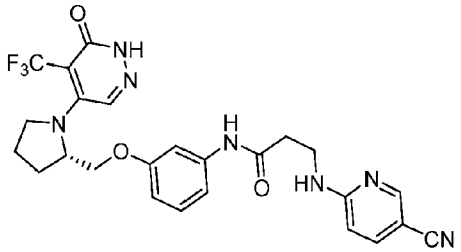
Exemplul 84: 3-[[(2*S*)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin -2-il]metoxi]-N-[4-(piridin-2-iloxi)ciclohexil]propanamidă



Etapa 1: Sinteză de 3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] pirolidin-2-il]metoxi]-N-[4-(piridin-2-iloxi)ciclohexil]propanamidă

O soluţie de acid 3-[[(2*S*)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]propanoic (140 mg, 0,42 mmol, 1,00 echiv), DIPEA (108 mg, 0,84 mmol, 2,00 echiv), HATU (159 mg, 0,42 mmol, 1,00 echiv), şi clorhidrat de 4-(piridin-2-iloxi)ciclohexan-1-amină (95 mg, 0,42 mmol, 1,00 echiv) în DMF (2 mL) a fost agitată timp de 40 min la 25°C. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu apă/CH_3CN şi a fost purificat prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (46,3 mg 22%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 510,22 $[M+H]^+$, ^1H RMN (Metanol-d_4, 400 MHz) δ: 8,12 - 8,10 (m, 2H), 7,70 - 7,66 (m, 1H), 6,95 - 6,88 (m, 1H), 6,80 (dt, J = 8,5, 0,9 Hz, 1H), 5,13(s,1H),4,50(m,1H), 3,77 - 3,60 (m, 5H), 3,48-3,44 (m, 1H),3,35-3,40(m,1H), 2,39 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,23 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 2,02 (dr, 3H), 1,72 (m, 8H).

Exemplul 85: 3-[(5-cianopiridin-2-il)amino]-N-(3-[[(2*S*)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] pirolidin-2-il]metoxi] fenil)propanamidă



Etapa 1: Sinteză de 5-[(2S)-2-(3-nitrofenoximetil)pirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de 5-[(2*S*)-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (500 mg, 1,27 mmol, 1,00 echiv), $[Pd(alil)Cl]_2$ (50 mg, 0,14 mmol, 0,10 echiv), Rockphos (120 mg, 0,26 mmol, 0,20 echiv), 1-bromo-3-nitrobenzen (310 mg, 1,53 mmol, 1,20 echiv) şi Cs_2CO_3 (830 mg, 2,55 mmol, 2,00 echiv) în toluen (10 mL) a fost agitată timp de 16 ore la 80°C. Solidele au fost filtrate şi soluţia rezultată a fost concentrată sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1:1) pentru a da 364 mg (56%) de compus din titlu ca ulei maro deschis. LCMS (ESI, m/z): 515,19$[M+H]^+$.

Etapa 2: Sinteză de 5-[(2S)-2-(3-aminofenoximetil)pirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă

Sub o atmosferă de hidrogen, o soluţie de 5-[(2*S*)-2-(3-aminofenoximetil)pirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (255 mg, 0,53 mmol, 1,00 echiv) şi Pd/C (25mg) în MeOH (10 mL) a fost agitată timp de 3 ore la temperatura camerei. Solidele au fost filtrate şi soluţia rezultată a fost concentrată sub vid pentru a da 45 mg (24%) de compus din titlu ca solid maro. LCMS(ESI, m/z): 485,22 $[M+H]^+$.

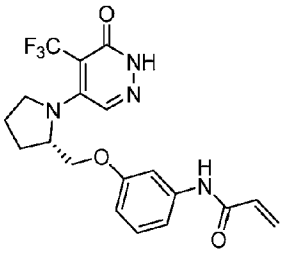
Etapa 3: Sinteză de 3-[(5-cianopiridin-2-il)amino]-N-[3-([1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi)fenil]propanamidă

O soluţie de acid 3-[(5-cianopiridin-2-il)amino]propanoic (62 mg, 0,32 mmol, 1,20 echiv), EDC.HCl (104 mg, 0,67 mmol, 2,00 echiv), DMAP (66 mg, 0,54 mmol, 2,00 echiv) şi 5-[(2S)-2-(3-aminofenoximetil)pirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (131 mg, 0,27 mmol, 1,00 echiv) în DMF (5 mL) a fost agitată timp de 8 ore la temperatura camerei. Soluţia rezultată a fost diluată cu 20 ml de apă, extrasă cu 3x50ml de EtOAc, şi straturile organice au fost combinate, spălate cu 50 ml de saramură şi concentrate sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu apă/CH_3CN pentru a da 60 mg (34%) de compus din titlu ca solid maro. LCMS (ESI, m/z): 658,27$[M+H]^+$.

Etapa 4: Sinteză de 3-[(5-cianopiridin-2-il)amino]-N-(3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]fenil)propanamidă

O soluţie de 3-[(5-cianopiridin-2-il)amino]-N-(3-[[(2*S*)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]fenil) propanamidă (300 mg, 0,46 mmol, 1,00 echiv) şi TFA (2 mL) în DCM (10 mL) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. Soluţia rezultată a fost concentrată sub vid şi reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu apă/CH_3CN. După concentrare reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (28,5mg, 12,00%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z):528,15[M+H]+, ^{1}H RMN (CD3OD, 300 MHz) δ 8,33 (d, *J*= 2,2 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,60 (dd, *J* = 9,0, 2,1 Hz, 1H), 7,28 (t, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 8,1Hz, 1H), 6,64-6,56(m, 2H),4,89-4,82 (m, 1H), 4,19 (dd, *J* = 10,2, 3,9 Hz, 1H), 4,01 (dd, *J* = 10,2, 6,9 Hz, 1H), 3,76 (t, *J* = 6,3 Hz, 3H), 3,45-3,39 (m, 1H), 2,67 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,36 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 2,06 (dd, *J* = 10,2, 5,9 Hz, 1H), 1,92-1,79 (m, 2H).

Exemplul 86: *N*-(3-[[(2*S*)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil] -1,6-dihidropiridazin-4-il] pirolidin-2-il]metoxi]fenil)prop-2-enamidă



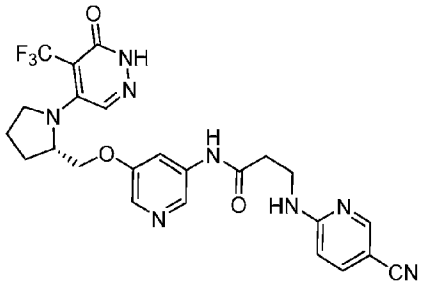
Etapa 1: Sinteză de N-(3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]fenil)prop-2-enamidă

La o soluţie de 5-[(2*S*)-2-(3-aminofenoximetil)pirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (150 mg, 0,31 mmol, 1,00 echiv) şi TEA (93 mg, 0,92 mmol, 2,00 echiv) în DCM (2,5 mL), s-a adăugat clorură de prop-2-enoil (31 mg, 0,34 mmol, 1,10 echiv). Soluţia rezultată a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei, stinsă cu 10 ml de apă şi extrasă cu 3x15 ml de EtOAc. Straturile organice au fost combinate, spălate cu 10 ml de saramură şi concentrate sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu apă/CH_3CN pentru a da 21 mg (13%) de compus din titlu ca solid maro. LCMS (ESI, m/z):539,23$[M+H]^+$.

Etapa 2: Sinteză de N-(3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]fenil)prop-2-enamidă

O soluţie de (3-[[(2*S*)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]fenil)prop-2-enamidă (279 mg, 0,52 mmol, 1,00 echiv) şi TFA (1 mL) în DCM (5 mL) a fost agitată timp de 3 ore la temperatura camerei. Soluţia rezultată a fost concentrată sub vid şi reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu apă/CH_3CN. După concentrare, reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu 11,1 mg (5,01%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z):409,15 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 12,35 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,21 (d, *J* = 5,1Hz, 2H), 6,63 (td, *J* = 4,5, 2,5 Hz, 1H), 6,45 (dd, *J* = 17,0, 10,0 Hz, 1H), 6,27 (dd, *J* = 17,0, 2,1 Hz, 1H), 5,77 (dd, *J* = 9,9, 2,1 Hz, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,07 (dd, *J* = 10,2, 4,2 Hz, 1H), 3,94 (dd, *J* = 10,2, 6,3 Hz, 1H), 3,62 (s, 1H), 3,28-3,20 (m, 1H), 2,23 (dd, *J* = 13,0, 6,9 Hz, 1H), 1,98-1,90 (m, 1H), 1,86-1,67 (m, 2H).

Exemplul 87: 3-[(5-cianopiridin-2-il)amino]-N-(5-[[(2*S*)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]piridin-3-il)propanamidă



Etapa 1: Sinteză de 5-[(2S)-2-[[(5-nitropiridin-3-il)oxi]metil]pirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă.

O soluţie de 5-[(2*S*)-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (1 g, 2,54 mmol, 1,00 echiv), $[Pd(alil)Cl]_2$ (92,96 mg, 0,10 echiv), Rockphos (119,03 mg, 0,10 echiv), Cs_2CO_3 (2,48 g, 7,61 mmol, 3,00 echiv), 3-bromo-5-nitropiridină (1,026 g, 5,05 mmol, 2,00 echiv) în toluen (20 mL) a fost agitată timp de 5 ore la 80°C. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1:1) pentru a da 600 mg (46%) de compus din titlu ca ulei maro. LCMS (ESI, m/z): 516,19 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Sinteză de 5-[(2S)-2-[[(5-aminopiridin-3-il)oxi]metil]pirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de 5-[(2*S*)-2-[[(5-nitropiridin-3-il)oxi]metil]pirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (467 mg, 0,91 mmol, 1,00 echiv), Fe (253,9 mg, 5,00 echiv) în acid acetic (5 mL) a fost agitată timp de 15 ore la 70°C. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu apă/CH_3CN pentru a da 400 mg (91%) de compus din titlu ca solid maro. LCMS (ESI, m/z): 486,22$[M+H]^+$.

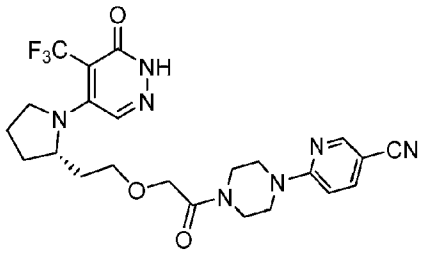
Etapa 3: Sinteză de 3-[(5-cianopiridin-2-il)amino]-N-(5-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]piridin-3-il)propanamidă

O soluţie de 5-[(2*S*)-2-[[(5-aminopiridin-3-il)oxi]metil]pirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (364 mg, 0,75 mmol, 1,00 echiv), EDC.HCl (360,5 mg, 1,88 mmol, 2,50 echiv), 4-dimetilaminopiridină (274,87 mg, 2,25 mmol, 3,00 echiv), acid 3-[(5-cianopiridin-2-il)amino]propanoic (172 mg, 0,90 mmol, 1,20 echiv) în DMF (4 mL) a fost agitată timp de 3 ore la 60°C. Soluţia rezultată a fost stinsă cu 40 ml de apă şi extrasă cu 4x50 mL de EtOAc. Straturile organice au fost combinate. După ce amestecul rezultat a fost concentrat sub vid, reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu cu MeOH/CH_2Cl_2 (1:10) pentru a da 350 mg (71%) de compus din titlu ca solid maro. LCMS (ESI, m/z): 659,28$[M+H]^+$.

Etapa 4: Sinteză de 3-[(5-cianopiridin-2-il)amino]-N-(5-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]piridin-3-il) propanamidă

O soluţie de 3-[(5-cianopiridin-2-il)amino]-*N*-(5-[[(2*S*)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]piridin-3-il) propanamidă (134 mg, 0,20 mmol, 1,00 echiv), acid trifluoroacetic (1 mL) în DCM (5 mL) a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost purificat prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (39,1 mg, 36%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 529,25 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (300 MHz, Metanol-d4) δ 8,33 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,29 (dd, J = 2,3, 1,8 Hz, 2H), 7,93 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,87(s, 1H) 4,30 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,11 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 3,77 (dd, J = 6,6, 7,5 Hz, 3H), 3,55 - 3,36 (m, 1H), 2,87 - 2,58 (m, 2H), 2,39 - 2,31 (m, 1H), 2,11 - 2,04 (m, 1H), 2,04 - 1,67 (m, 2H).

Exemplul 88: (*S*)-6-(4-(2-(2-(1-(6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il) pirolidin-2-il)etoxi)acetil)piperazin-1-il)nicotinonitril



Etapa 1: Sinteză de 2-(2-hidroxietil)pirolidin-1-carboxilat de (S)-terţ-butil

O soluţie de acid 2-[(2*S*)-1-[(*terţ-butoxi*)carbonil]pirolidin-2-il]acetic (460 mg, 2,01 mmol, 1,00 echiv), BH_3/Me_2S (2 mL) în THF (8 mL) a fost agitată timp de 2 ore la 80°C. Soluţia rezultată a fost stinsă cu MeOH. După concentrare sub vid, reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1:1) pentru a da 210 mg (49%) de compus din titlu ca ulei alb. LCMS (ESI, m/z): 216,15 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Sinteză de clorhidrat de (S)-2-(pirolidin-2-il)etanol

O soluţie de 2-(2-hidroxietil)pirolidin-1-carboxilat de (*S*)-*terţ-butil* (210 mg, 1,00 mmol, 1,00 echiv) în acid clorhidric/dioxan (5 mL) a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid pentru a da 150 mg de compus brut din titlu. LCMS (ESI, m/z): 116,10 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Sinteză de (S)-5-(2-(2-hidroxietil)pirolidin-1-il)-4-(trifluorometil)-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piridazin-3(2H)-onă.

O soluţie de Int-A6 (360 mg, 1,09 mmol, 1,10 echiv), clorhidrat de (*S*)-2-(pirolidin-2-il)etanol (150 mg, 0,99 mmol, 1,00 echiv), TEA (1 mL) în etanol (10 mL) a fost agitată timp de 1 oră la 60°C. După concentrare, reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1:1) pentru a da 250 mg (62%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 408,20 $[M+H]^+$.

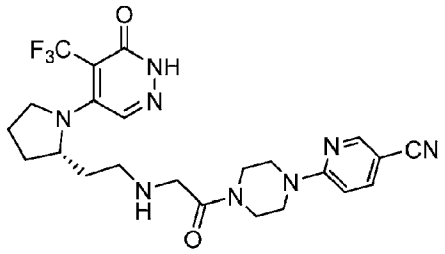
Etapa 4: Sinteză de (S)-6-(4-(2-(2-(1-(6-oxo-5-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil) etoxi)metil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)pirolidin-2-il)etoxi)acetil)piperazin-1-il) nicotinonitril.

O soluţie de (*S*)-5-(2-(2-hidroxietil)pirolidin-1-il)-4-(trifluorometil)-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piridazin-3(2H)-onă (200 mg, 0,49 mmol, 1,00 echiv), 6-[4-(2-cloroacetil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril (132 mg, 0,50 mmol, 1,00 echiv), hidrură de sodiu (30 mg, 1,25 mmol, 1,50 echiv) în DMF (5 mL) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. Soluţia rezultată a fost stinsă cu apă şi extrasă cu EtOAc (3 x 50 mL), şi straturile organice au fost combinate. Soluţia a fost uscată pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrată sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1:10) pentru a da 80 mg (26%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 636,29 $[M+H]^+$.

Etapa 5: Sinteză de (S)-6-(4-(2-(2-(1-(6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)pirolidin-2-il)etoxi)acetil)piperazin-1-il)nicotinonitril

O soluţie de (*S*)-6-(4-(2-(2-(1-(6-oxo-5-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi) metil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)pirolidin-2-il)etoxi)acetil)piperazin-1-il)nicotinonitril (80 mg, 0,13 mmol, 1,00 echiv) în acid clorhidric/dioxan (10 mL) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu apă/CH_3CN rezultând compusul din titlu (12,6 mg, 20%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 506,15 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (Metanol-d_4, 300 MHz) δ: 8,45 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,78 (dd, J = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 9,1, 0,8 Hz, 1H), 4,55- 4,48 (m, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,85 - 3,63 (m, 11H), 3,41- 3,32 (m, 1H), 2,39 (t, J= 5,4 Hz, 1H), 2,24 - 2,07 (m, 1H), 2,03- 1,95 (m, 1H), 1,87-1,73 (m, 3H).

Exemplul 89: 6-[4-[2-([2-[(2*S*)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] pirolidin-2-il]etil]amino)acetil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril



Etapa 1: Sinteză de 5-[(2S)-2-(2-azidoetil)pirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă.

O soluţie de 5-[(2*S*)-2-(2-hidroxietil)pirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (1,2 g, 2,94 mmol, 1,00 echiv), DPPA (1,32 g, 4,80 mmol, 1,60 echiv), DBU (730 mg, 4,80 mmol, 1,60 echiv) în toluen (10 mL) a fost agitată timp de 3 ore la 60°C. Solventul a fost concentrat sub vid şi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1:1) pentru a da 1 g (79%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 433,20 [M+H]+.

Etapa 2: Sinteză de 5-[(2S)-2-(2-aminoetil)pirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă.

O soluţie de 5-[(2S)-2-(2-azidoetil)pirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (864 mg, 2,00 mmol, 1,00 echiv), şi Pd/C (100 mg) în metanol (10 mL) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei sub o atmosferă de H_2. După ce solidele au fost filtrate, amestecul rezultat a fost concentrat sub vid pentru a da 700 mg de compus brut din titlu ca ulei alb. LCMS (ESI, m/z): 407,21 [M+H]+.

Etapa 3: Sinteză de N-[2-[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]etil]carbamat de terţ-butil

O soluţie de 5-[(2S)-2-(2-aminoetil)pirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (406 mg, 1,00 mmol, 1,00 echiv), $(Boc)_2O$ (218 mg, 1,00 mmol, 1,00 echiv) în etanol (5 mL) a fost agitată timp de 2 ore la 100°C. După concentrare, reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1:1) pentru a da 380 mg (75%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 507,26 [M+H]+.

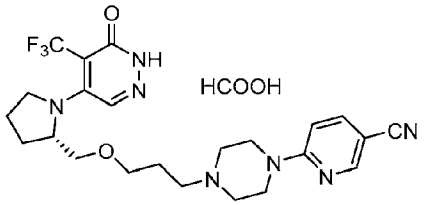
Etapa 4: Sinteză de N-[2-[4-(5-cianopiridin-2-il)piperazin-1-il]-2-oxoetil]-N-[2-[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]etil]carbamat de terţ-butil

O soluţie de 6-[4-(2-cloroacetil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril (158 mg, 0,6 mmol, 1,00 echiv), N-[2-[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]etil]carbamat de *terţ-butil* (300 mg, 0,6 mmol, 1,00 echiv), şi hidrură de sodiu (72 mg, 1,8 mmol, 3,00 echiv) în THF (10 mL) a fost agitată timp de 5 ore la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1:1) pentru a da 100 mg de compus brut din titlu ca solid alb.

Etapa 5: Sinteză de 6-[4-[(4-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]pirimidin-2-il)carbonil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril.

O soluţie de *N*-[2-[4-(5-cianopiridin-2-il)piperazin-1-il]-2-oxoetil]-N-[2-[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il] etil]carbamat de *terţ-butil* (80 mg, 0,11 mmol, 1,00 echiv) în acid clorhidric/dioxan (10 mL) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu apă/CH_3CN rezultând compusul din titlu (20,9 mg, 38%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 505,23 [M+H]+, ^{1}HNMR(300 MHz, Metanol-d4) δ 8,45 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,78 (dd, J = 9,0, 2,3 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,48 - 4,30(m, 1H), 3,87 - 3,63 (m, 9H), 3,56 (s, 2H), 3,48 - 3,41 (m, 1H), 2,78 - 2,63 (m, 2H), 2,39 - 2,28 (m, 1H), 2,10 - 1,98 (m, 2H), 1,89 - 1,76 (m, 3H).

Exemplul 90: (*S*)-(6-[4-(3-[[1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] pirolidin-2-il]metoxi]propil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril; acid formic



Etapa 1: Sinteză de 6-[4-(3-hidroxipropil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de 3-(piperazin-1-il)propan-1-ol (1,44 g, 9,98 mmol, 1,00 echiv), 6-cloropiridin-3-carbonitril (1,38 g, 9,96 mmol, 1,00 echiv), şi carbonat de potasiu (2 g, 14,47 mmol, 1,50 echiv) în DMF (20 mL) a fost agitată timp de 1 oră la 80°C. Solidele au fost filtrate. Filtratul a fost concentrat sub vid pentru a da 2,2 g (89%) de compus din titlu ca solid galben. LCMS (ESI, m/z): 247,16 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Sinteză de (S)-2-([3-[4-(5-cianopiridin-2-il)piperazin-1-il]propoxi] metil)pirolidin-1-carboxilat de terţ-butil

La o soluţie de (2*S*)-2-[(metansulfoniloxi)metil]pirolidin-1-carboxilat (3 g, 10,74 mmol, 1,00 echiv), şi 6-[4-(3-hidroxipropil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril (5,1 g, 20,71 mmol, 1,50 echiv) în DMF (150 mL), s-a adăugat hidrură de sodiu (1 g, 41,67 mmol, 2,00 echiv) în câteva loturi, şi soluţia rezultată a fost agitată timp de 6 ore la 70°C. Amestecul a fost extras cu 2x100 mL de EtOAc şi straturile organice au fost combinate. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu cu EtOAc/eter de petrol pentru a da 1 g (22%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 430,27 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Sinteză de (S)-6-[4-(3-[[pirolidin-2-il]metoxi]propil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de (*S*)-2-([3-[4-(5-cianopiridin-2-il)piperazin-1-il]propoxi]metil)pirolidin-1-carboxilat de terţ-butil (1 g, 2,33 mmol, 1,00 echiv) în dioxan/HCl (20 mL) a fost agitată timp de 1 oră la 25°C. Reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu apă/CH_3CN. Fracţiunile colectate au fost combinate şi concentrate sub vid pentru a da 600 mg (78%) de compus din titlu ca solid galben. LCMS (ESI, m/z): 330,22 $[M+H]^+$.

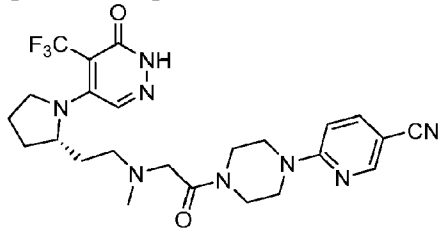
Etapa 4: Sinteză de (S)-6-[4-(3-[[1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]propil)piperazin-1-il] piridin-3-carbonitril

O soluţie de Int-A6 (600 mg, 1,82 mmol, 1,00 echiv), (*S*)-6-[4-(3-[[pirolidin-2-il] metoxi]propil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril (600 mg, 1,82 mmol, 1,00 echiv), şi TEA (5 mL) în etanol (20 mL) a fost agitată timp de 1 oră la 50°C. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu apă/CH_3CN pentru a da 600 mg (53%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 622,31 $[M+H]^+$.

Etapa 5: Sinteză de sare a acidului formic de (S)-(6-[4-(3-[[1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]propil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de 6-[4-(3-[[(2*S*)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]propil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril (600 mg, 0,96 mmol, 1,00 echiv), şi TBAF (2,2 g, 8,41 mmol, 10,00 echiv) în dioxan (20 mL) a fost agitată timp de 3 zile la 70°C. După concentrare, reziduul a fost purificat prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu ca o sare formiată (21,8 mg, 4%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 492,20 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: δ: 12,35 (s, 1 H), 8,47 (d, J = 4,0 Hz, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,85 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 12,0 Hz, 1 H), 4,60-4,57 (s, 1H), 3,62-3,19 (m, 10 H), 2,34 (t, 4 H), 2,24 (t, 2 H), 2,10-2,07 (m, 1 H), 1,87-1,91 (m, 1 H), 1,55-1,67 (m,. 4 H).

Exemplul 91: 6-(4-[2-[metil([2-[(2*S*)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]etil])amino]acetil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril



Etapa 1: Sinteză de 6-[4-[2-([2-[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]etil]amino)acetil]piperazin-1-il] piridin-3-carbonitril

O soluţie de 5-[(2*S*)-2-(2-aminoetil)pirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (260 mg, 0,64 mmol, 1,00 echiv), Cs_2CO_3 (416 mg, 1,28 mmol, 2,00 echiv) şi 6-[4-(2-bromoacetil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril (196 mg, 0,63 mmol, 1,00 echiv) în MeCN (13 mL) a fost agitată timp de 4 ore la temperatura camerei. Solidele a fost filtrate, soluţia rezultată a fost concentrată sub vid, şi reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu apă/CH_3CN pentru a da 90 mg (22%) de compus din titlu ca solid galben. LCMS (ESI, m/z):635,31$[M+H]^+$.

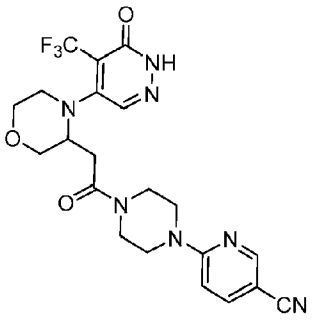
Etapa 2: Sinteză de 6-(4-[2-[metil([2-[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]etil])amino]acetil] piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril

O soluţie de 6-[4-[2-([2-[(2*S*)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]etil]amino)acetil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril (90 mg, 0,14 mmol, 1,00 echiv), paraformaldehidă (19 mg, 0,21 mmol, 1,50 echiv), hidroxid de potasiu (16 mg, 0,29 mmol, 2,00 echiv) şi AcOH (0,1 mL) în metanol (5 mL) a fost agitată timp de 1,5 ore la temperatura camerei. Soluţia a fost agitată timp de alte 3 ore la 60°C, s-a adaugat $NaBH_4$ (10,7 mg, 0,28 mmol, 2,00 echiv), şi soluţia rezultată a fost agitată timp de alte 30 min la temperatura camerei. Soluţia rezultată a fost stinsă cu 10 mL de apă şi extrasă cu 3x10 mL de EtOAc. Straturile organice au fost combinate, spălate cu 1x10 mL de saramură, uscate pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrate sub vid pentru a da 90 mg (98%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z):649,32$[M+H]^+$.

Etapa 3: Sinteză de 6-(4-[2-[metil([2-[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]etil])amino]acetil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril

O soluţie de 6-(4-[2-[metil([2-[(2*S*)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]etil])amino]acetil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril (80 mg, 0,12 mmol, 1 echiv) şi TFA (1 mL) în DCM (5 mL) a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei. Soluţia rezultată a fost concentrată sub vid, şi reziduul a fost purificat prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (11,4 mg, 17,83%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z):519,10 [M+H]+, ^{1}HNMR (CD_3OD-d_4, 300MHz,) δ 8,44 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,79 (dd, J = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,36 (s, 1H), 3,77-3,61 (m, 10H), 3,43-3,35 (m, 2H), 2,65-2,43 (m, 2H), 2,41-2,29 (m, 4H), 2,12-1,95 (m, 2H), 1,84-1,71 (m, 3H).

Exemplul 92: 6-[4-[(2E)-4-(2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] amino]etoxi)but-2-enoil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril



Etapa 1: Sinteză de 5-[(2-hidroxietil)amino]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de Int-A6 (5 g, 15,21 mmol, 1 echiv), TEA (4,6 g, 45,46 mmol, 2,989 echiv), şi 2-aminoetan-1-ol (1,04 g, 17,03 mmol, 1,120 echiv) în EtOH (50 mL) a fost agitată timp de 5 ore la 50°C. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (70/30) pentru a da 3,7 g (68,84%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 354,14 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Sinteză de (2E)-4-(2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]etoxi)but-2-enoat de metil

O soluţie de 5-[(2-hidroxietil)amino]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (2 g, 5,66 mmol, 1 echiv), (2E)-4-bromobut-2-enoat de metil (1,106 g, 6,18 mmol, 1,092 echiv), $Pd_2(dba)_3$ (0,52 g, 0,57 mmol, 0,100 echiv), Ruphos (0,53 g, 1,14 mmol, 0,201 echiv), şi Cs_2CO_3 (3,7 g, 11,36 mmol, 2,007 echiv) în toluen (20 mL) a fost agitată timp de 4 ore la 80°C sub o atmosferă de azot. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (40/60) pentru a da 130 mg (5,09%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 452,18 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Sinteză de acid (2E)-4-(2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]etoxi)but-2-enoic

O soluţie de (2E)-4-(2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]etoxi)but-2-enoat de metil (1,6 g, 3,54 mmol, 1 echiv), şi LiOH apos (0,743 g, 17,71 mmol, 5,00 echiv) în MeOH (30 mL) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. Soluţia rezultată a fost extrasă cu 3x30 ml de EtOAc. Valoarea pH-ului soluţiei a fost ajustată la 6 cu HCl (35%). Solidele au fost colectate prin filtrare pentru a da 300 mg (19,35%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 438,16 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Sinteză de 6-[4-[(2E)-4-(2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]etoxi)but-2-enoil]piperazin-1-il] piridin-3-carbonitril

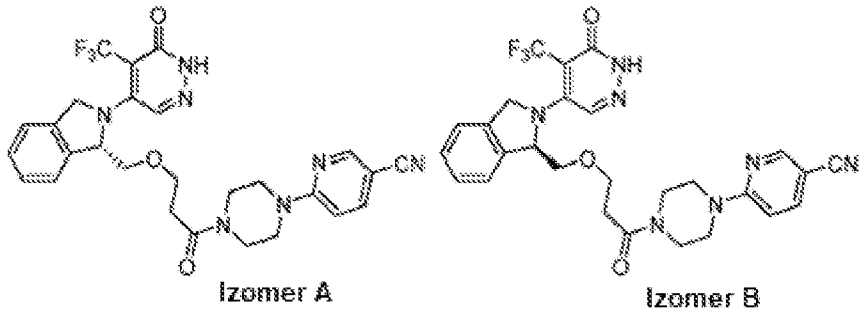
O soluţie de acid (2E)-4-(2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]etoxi)but-2-enoic (300 mg, 0,69 mmol, 1 echiv), Int-A4 (168,3 mg, 0,89 mmol, 1,30 echiv), HATU (138,7 mg, 1,03 mmol, 1,50 echiv), şi DIPEA (178 mg, 1,38 mmol, 2,01 echiv) în DMF (4 mL) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu apă/CH_3CN pentru a da 140 mg (33,60%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 608,26 $[M+H]^+$.

Etapa 5: Sinteză de 6-(4-(2-(4-(6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il) morfolin-3-il)acetil)piperazin-1-il)nicotinonitril

O soluţie de 6-[4-[(2*E*)-4-(2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]etoxi)but-2-enoil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril (150 mg, 0,25 mmol, 1 echiv) în DCM (8 mL) a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu apă/CH_3CN. Reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (9,5 mg, 8,06%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 478,44 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 8,53 (d, J= 2,2 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,90 (dd, J= 8,9, 2,5 Hz, 1H), 6,96 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 4,36 (s, 1H), 3,84 - 3,62 (m, 13H), 3,13 - 2,94 (m, 2H), 2,84 (d, J = 6,0 Hz, 1H).

Exemplul 93 Izomer A: 6-[4-(3-[[(1*S*)-2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi]propanoil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril şi

Exemplul 93 Izomer B: 6-[4-(3-[[(1*R*)-2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi]propanoil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril



Etapa 1: Sinteză de 1-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-carboxilat de terţ-butil

La o soluţie agitată de acid 2-[(*terţ-butoxi*)carbonil]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-carboxilic (100 g, 379,81 mmol, 1,00 echiv) în THF (500 mL) la 0°C, s-a adăugat BH_3·THF (1M, 800 mL) în picătură. Soluţia rezultată a fost agitată peste noapte la temperatura camerei. Reacţia a fost stinsă cu soluţie apoasă saturată de NaHCO la 0°C. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid şi extras cu 2 L de EtOAc. Amestecul rezultat a fost spălat cu 5x500 mL de apă şi 2x500 mL de saramură. Straturile organice au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrate sub vid. Acest lucru a condus la 95 g de compus (brut) din titlu ca ulei. LCMS (ESI, m/z): 250,14 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Sinteză de clorhidrat de (2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il)metanol

O soluţie de 1-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-carboxilat de *terţ-butil* (95 g, 381,05 mmol, 1,00 echiv) în acid clorhidric/dioxan (800 mL) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. Solidele au fost colectate prin filtrare. Acest lucru a condus la 63 g (89%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 150,09 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Sinteză de 5-[1-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]-metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de clorhidrat de (2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il)metanol (63 g, 339,35 mmol, 1,00 echiv), Int-A6 (147 g, 80%) şi TEA (104 mL) în etanol (500 mL) a fost agitată timp de 2 ore la 60°C. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Soluţia rezultată a fost diluat cu 2 L de EtOAc. Amestecul rezultat a fost spălat cu 2x500 mL de NH_4Cl şi 2x500 mL de saramură. Straturile organice au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrate sub vid. Reziduul a fost dizolvat în 500 mL de EtOAc şi adăugat în 2,5 L de hexani în picătură la 0°C. Solidele au fost colectate prin filtrare. Acest lucru a condus la 115 g de compus (brut) din titlu ca solid. LCMS (ESI, m/z): 442,18 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Sinteză de 3-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi)propanoat de terţ-butil

La o soluţie agitată de 5-[1-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (115 g, 260,46 mmol, 1,00 echiv) în MeCN (1,2 L), s-au adăugat Cs_2CO_3 (127 g, 389,79 mmol, 1,50 echiv) şi prop-2-enoat de *terţ-butil* (67 g, 522,74 mmol, 2,01 echiv). Soluţia rezultată a fost agitată timp de 24 ore la 35°C şi concentrată sub vid. Reziduul a fost diluat cu 2 L de EtOAc şi spălat cu 2x500 mL de apă şi 500 mL de saramură. Straturile organice au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrate sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu cu EtOAc/eter de petrol (1:3). Acest lucru a condus la 77 g (52%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 570,26 $[M+H]^+$.

Etapa 5: Sinteză de acid 3-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi)propanoic

O soluţie de 3-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi)propanoat de *terţ-butil* (76 g, 133,40 mmol, 1,00 echiv) în acid clorhidric/dioxan (1 L) a fost agitată peste noapte la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost dizolvat în 400 mL de NH_3/MeOH şi agitat la temperatura camerei timp de 30 min. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Acest lucru a condus la 50 g de compus (brut) din titlu ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 384,12 $[M+H]^+$.

Etapa 6: Sinteză de 6-[4-(3-[[(1S)-2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi]propanoil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril şi 6-[4-(3-[[(1R)-2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi]propanoil)-piperazin-1yl]-piridin-3-carbonitril

La o soluţie agitată de acid 3-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi)propanoic (50 g, 130,44 mmol, 1,00 echiv) în DMF (1 L), s-au adăugat Int-A4 (45 g, 172,31 mmol, 1,32 echiv), DIPEA (116 mL) şi T3P (125 mL, 50% în EtOAc). Soluţia rezultată a fost agitată peste noapte la 30°C. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază

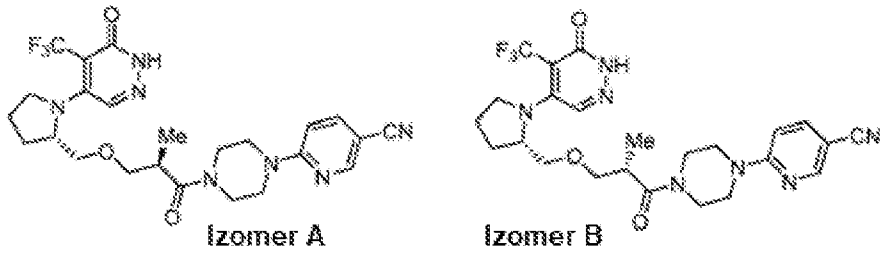
inversă C18 eluând cu apă/CH_3CN. Reziduul a fost purificat suplimentar prin Chiral-Prep-HPLC (CHIRALPAK IF-3, 0,46*5cm;3um, (Hex:DCM=5:1)(0,1%DEA):EtOH=50:50, 1,0ml/min) rezultând compuşii din titlu ca solide alburii. Stereochimia absolută a fost atribuită pe baza unei structuri cristaline cu raze X a proteinei obţinute din Exemplul 18 Izomer B care a confirmat stereochimia absolută (S) şi a fost observată ca fiind enantiomerul mai potent.

Exemplul 93 Izomer A: 20,5913 g, 85%, LCMS (ESI, m/z): 554,30 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,44 (dd, J = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,78 (dd, J= 9,1, 2,3 Hz, 1H), 7,43 - 7,37 (m, 1H), 7,33 (dd, J = 4,8, 3,2 Hz, 3H), 6,86 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,94 - 5,87 (m, 1H), 5,21 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,93 (dd, J = 10,2, 3,5 Hz, 1H), 3,82 (dt, J = 9,3, 5,9 Hz, 1H), 3,77 - 3,60 (m, 8H), 3,61 - 3,51 (m, 2H), 2,67 - 2,58 (m, 2H). Rt = 2,690 min.

Exemplul 93 Izomer B: 20,7982 g, 86%, LCMS (ESI, m/z): 554,30 $[M+H]^+$. Rt = 3,263 min.

Exemplul 94 Izomer A: 6-[4-[(2*R*)-2-metil-3-[[(2*S*)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]propanoil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril şi

Exemplul 94 Izomer B: 6-[4-[(2*S*)-2-metil-3-[[(2*S*)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]propanoil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril



Etapa 1: Sinteză de 2-([[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi) metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]metil)prop-2-enoat de metil

La o soluţie de 5-[(2*S*)-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (500 mg, 1,27 mmol, 1,00 echiv) şi NBu_4I (93 mg, 0,25 mmol, 0,20 echiv) în toluen (16 mL), s-a adăugat hidrură de sodiu (91 mg, 3,79 mmol, 3,00 echiv). După 30 min la temperatura camerei, s-a adăugat în picătură 2-(bromometil)prop-2-enoat de metil (2,24 g, 12,51 mmol, 10,00 echiv). Soluţia rezultată a fost agitată timp de 1,5 ore la 80°C. Reacţia a fost stinsă cu 50 mL de apă, extrasă cu 2x50 mL de EtOAc, straturile organice au fost combinate, spălate cu 50 mL de saramură, uscate pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrate sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (28/72) pentru a da 549 mg (88%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS(ESI,m/z):492,21 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Sinteză de 2-metil-3-[[(2S)-]-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]propanoat de metil

Sub o atmosferă de hidrogen, o soluţie de 2-([[(2*S*)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]metil)prop-2-enoat de metil (549 mg, 1,12 mmol, 1,00 echiv) şi Pd/C (50 mg) în metanol (20 mL) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. Solidele au fost filtrate, şi soluţia rezultată a fost concentrată sub vid pentru a da 300 mg (54%) de compus din titlu ca solid galben. LCMS (ESI, m/z): 494,22$[M+H]^+$.

Etapa 3: Sinteză de acid 2-metil-3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]propanoic

O soluţie de 2-metil-3-[[(2*S*)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]propanoat de metil (200 mg, 0,41 mmol, 1,00 echiv) şi LiOH (58 mg, 2,42 mmol, 4,00 echiv) în THF (4 mL) şi apă (1 mL) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. Soluţia rezultată a fost diluată cu 5 mL de apă, extrasă cu 3x10 mL de EtOAc, şi straturile organice au fost combinate. Valoarea pH-ului soluţiei rezultate a fost ajustată la 4 cu acid clorhidric şi apoi soluţia a fost concentrată sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu apă/CH_3CN pentru a da 236 mg de compus din titlu ca solid brut galben. LCMS (ESI, m/z):480,21$[M+H]^+$.

Etapa 4: Sinteză de acid 2-metil-3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]propanoic

O soluţie de acid 2-metil-3-[[(2*S*)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]propanoic (236 mg, 0,49 mmol, 1,00 echiv) şi TFA (2 mL) în DCM (10 mL) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost diluat cu 30 mL de EtOAc, extras cu 5 mL de apă, şi stratul apos a fost concentrat sub vid pentru a da 200 mg de compus din titlu ca solid. LCMS (ESI, m/z): 350,12$[M+H]^+$.

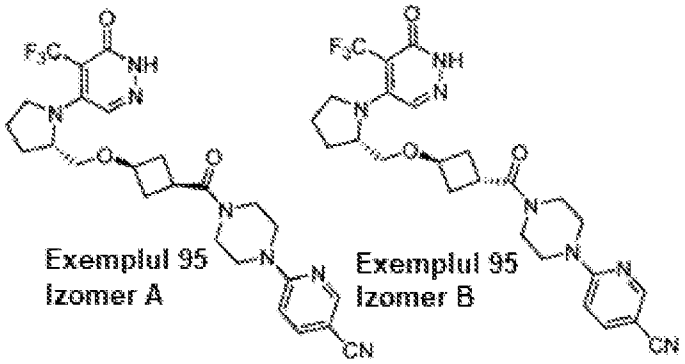
Etapa 5: 6-[4-[(2R)-2-metil-3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin -4-il]pirolidin-2-il]metoxi]propanoil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril şi 6-[4-[(2S)-2-metil-3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]propanoil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de acid 2-metil-3-[[(2*S*)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]propanoic (280 mg, 0,8mmol, 1,00 echiv), HATU (305mg,0,8 mmol, 1,00 echiv), DIPEA (310 mg, 2,4 mmol, 3,00 echiv) şi Int-A4 (151 mg, 0,8 mmol, 1,00 echiv) în DMF (10 mL) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. Soluţia rezultată a fost diluată cu 10 mL de apă, extrasă cu 3x10 mL de EtOAc şi straturile organice au fost combinate, spălate cu 10 mL de saramură, uscate pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrate sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu apă/CH_3CN. După concentrare reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC şi Chiral-HPLC rezultând (după atribuirea arbitrară a stereochimiei) compuşii din titlu, ca solide albe.

Exemplul 94 Izomer A: 11,6 mg, 18,4%, LCMS (ESI, m/z): 520,30 [M+H]+, ^{1}HNMR (DMSO-d_6, 400MHz,) δ 12,35 (s, 1H), 8,51 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,90 (dd, *J* = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 3,70-3,46 (m, 11H) 3,40-3,34 (m, 2H), 3,32 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 3,00 (dt, *J* = 13,6, 6,8 Hz, 1H), 2,11-2,02 (m, 1H), 1,86 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 1,68-1,52 (m, 2H), 0,93 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Exemplul 94 Izomer B: 18 mg, 28,5%, LCMS (ESI, m/z): 520,25[M+H]+, ^{1}HNMR (DMSO-d_6, 400 MHz,) δ 12,34 (s, 1H), 8,51 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,89 (dd, J = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,69 -3,48 (m, 11H), 3,34 -3,15 (m, 2H), 2,99 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 2,10-2,02 (m, 1H), 1,87 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 1,71-1,54 (m, 2H), 0,91 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Exemplul 95: 6-(4-((1R,3S)-3-(((S)-1-(6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)pirolidin-2-il)metoxi)ciclobutane-1-carbonil)piperazin-1-il)nicotinonitril şi 6-(4-((1S,3R)-3-(((S)-1-(6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)pirolidin-2-il)metoxi)ciclobutane-1-carbonil)piperazin-1-il)nicotinonitril



Etapa 1: (2S)-2-([[(4-metilbenzen)sulfonil]oxi]metil)pirolidin-1-carboxilat de terţ-butil

O soluţie de (2S)-2-(hidroximetil)pirolidin-1-carboxilat de *terţ-butil* (2 g, 9,94 mmol, 1,00 echiv), TEA (2 g, 19,76 mmol, 2,00 echiv), DMAP (121 mg, 0,99 mmol, 0,10 echiv), TsCl (2,83 g, 14,8 mmol, 1,50 echiv) în DCM (20 mL) a fost agitată peste noapte la 25°C. La soluţia rezultată s-au adăugat 20 mL de bicarbonat de sodiu saturat şi soluţia rezultată a fost extrasă cu 3 × 20 mL de DCM şi straturile organice au fost combinate. Soluţia rezultată a fost spălată cu 3 × 20 mL de NH_4Cl saturată, straturile organice au fost combinate şi uscate pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrate sub vid pentru a da 2,9 g (82%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$356,15.

Etapa 2: (2S)-2-[[3-(metoxicarbonil)ciclobutoxi]metil]pirolidin-1-carboxilat de terţ-butil

O soluţie de 3-hidroxiciclobutan-1-carboxilat de metil (800 mg, 6,15 mmol, 1,00 echiv), NaH (492 mg, 20,50 mmol, 2,00 echiv), (2S)-2-([[(4-metilbenzen) sulfonil]oxi]metil)pirolidin-1-carboxilat de *terţ-butil* (2,2 g, 6,19 mmol, 1,00 echiv) în THF (20 mL) a fost agitată peste noapte la 70°C. Reziduul a fost stins cu 20 mL de apă, extras cu 3 × 20 mL de EtOAc şi straturile organice au fost combinate. Soluţia rezultată a fost spălată cu 3 × 20 mL de NH_4Cl saturată, straturile organice au fost combinate şi uscate pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrate sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN pentru a da 250 mg (13%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 314,19.

Etapa 3: Clorhidrat de 3-[(2S)-pirolidin-2-ilmetoxi]ciclobutane-1-carboxilat de metil

O soluţie de (2S)-2-[[3-(metoxicarbonil)ciclobutoxi]metil]pirolidin-1-carboxilat de *terţ-butil* (250 mg, 0,80 mmol, 1,00 echiv) în dioxan/HCl (15 mL, 4M) a fost agitată timp de 1 oră la 25°C. Soluţia rezultată a fost concentrată sub vid pentru a da 250 mg de compus din titlu ca ulei brut galben. LCMS: $[M+H]^+$ 250,11.

Etapa 4: 3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]ciclobutane-1-carboxilat de metil

O soluţie de Int-A6 (262 mg, 0,80 mmol, 1,00 echiv), TEA (242 mg, 2,39 mmol, 3,00 echiv), clorhidrat de 3-[(2S)-pirolidin-2-ilmetoxi]ciclobutane-1-carboxilat de metil (250 mg, 1,00 mmol, 1,00 echiv) în EtOH (15 mL) a fost agitată timp de 2 ore la 60°C. Soluţia rezultată a fost concentrată şi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu cu EtOAc/eter de petrol (1/4) pentru a da 320 mg (79%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 506,22.

Etapa 5: 3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]ciclobutan-1-carboxilat de metil

O soluţie de 3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]ciclobutan-1-carboxilat de metil (320 mg, 0,63 mmol, 1,00 echiv), TFA (2 mL) în DCM (20 mL) a fost agitată timp de 2 ore la 25°C. Valoarea pH-ului soluţiei a fost ajustată la 8 cu etanolamină. Soluţia rezultată a fost extrasă cu 3 × 20 mL de DCM şi straturile organice au fost combinate, uscate pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrate sub vid pentru a da 260 mg de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 376,16.

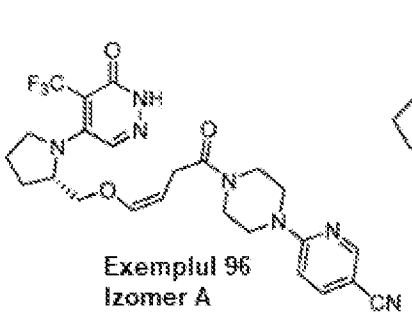
Etapa 6: Acid 3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] pirolidin-2-il]metoxi]ciclobutane-1-carboxilic

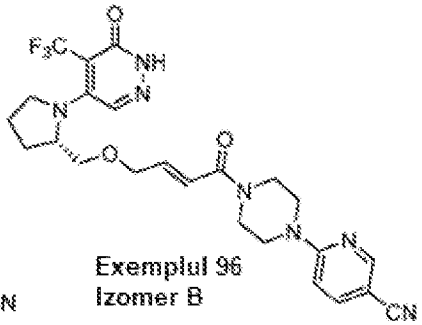
O soluţie de 3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]ciclobutan-1-carboxilat de metil (260 mg, 0,69 mmol, 1,00 echiv), $LiOH \cdot H_2O$ (200 mg, 4,77 mmol, 5,00 echiv) în MeOH (20 mL) şi apă (4 mL) a fost agitată timp de 2 ore la 25°C. Valoarea pH-ului soluţiei a fost ajustată la 4 cu HCl (2M). Soluţia rezultată a fost filtrată şi solidul a fost colectat pentru a da 115 mg (46%) de compus din titlu ca solid galben. LCMS: $[M+H]^+$ 362,12.

Etapa 7: 6-(4-((1R,3S)-3-(((S)-1-(6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il) pirolidin-2-il)metoxi)ciclobutan-1-carbonil)piperazin-1-il)nicotinonitril* şi *6-(4-((1S,3R)-3-(((S)-1-(6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)pirolidin-2-il) metoxi)ciclobutan-1-carbonil)piperazin-1-il)nicotinonitril

O soluţie de acid 3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] pirolidin-2-il]metoxi]ciclobutan-1-carboxilic (100 mg, 0,28 mmol, 1,00 echiv), DIPEA (107 mg, 0,83 mmol, 3,00 echiv), Int-A4 (68 mg, 0,36 mmol, 1,10 echiv), HATU (116 mg, 0,31 mmol, 1,10 echiv) în DMF (8 mL) a fost agitată timp de 1 oră la 25°C. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN. Reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC şi Chiral-Prep-HPLC (CHIRALPAK IG-3, 3 µm, coloană 0,46 × 10 cm, eluând cu un gradient de MtBE (0,1% DEA):EtOH (50:50), la un debit de 1 mL/min) rezultând (după atribuirea arbitrară a stereochimiei) compuşii din titlu, respectiv, ca solide albe, izomer A LCMS: $[M+H]^+$ 532,22; ^1H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ: 8,43 (dd, J = 2,3, 0,7 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 9,1, 0,8 Hz, 1H), 4,89 - 4,33 (m, 1H), 4,04 (p, J = 6,0 Hz, 1H), 3,79 - 3,63 (m, 7H), 3,57 (dd, J = 10,0, 3,5 Hz, 1H), 3,49 (dd, J = 6,6, 4,1 Hz, 2H), 3,44 - 3,37 (m, 1H), 3,35 (s, 1H), 3,33 - 3,18 (m, 1H), 2,62 - 2,39 (m, 2H), 2,24 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 2,19 - 1,89 (m, 3H), 1,74 (tt, J = 17,3, 6,0 Hz, 2H). tR = 3,607 min şi izomer B LCMS: $[M+H]^+$ 532,22; ^1H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ: 8,43 (dd, J = 2,3, 0,8 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 9,1, 2,3 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 9,1, 0,9 Hz, 1H), 4,84 - 4,31 (m, 1H), 4,05 - 3,88 (m, 1H), 3,88 - 3,61 (m, 7H), 3,56 (dt, J = 10,7, 4,0 Hz, 3H), 3,46 - 3,34 (m, 2H), 3,06 - 2,85 (m, 1H), 2,70 - 2,43 (m, 2H), 2,25 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 2,18 - 1,80 (m, 3H), 1,74 (td, J = 11,3, 7,1 Hz, 2H). tR = 5,473 min.

Exemplul 96: 6-[4-[(3Z)-4-[[(2S)-1-[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]but-3-enoil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril şi 6-[4-[(2E)-4-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi] but-2-enoil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril





Etapa 1: (2E)-4-[[(2S)-1-[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]but-2-enoat de metil

O soluţie de 5-[(2S)-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (600 mg, 1,52 mmol, 1,00 echiv), Cs_2CO_3 (995 mg, 3,05 mmol, 2,00 echiv), $[Pd(ally)Cl]_2$ (28 mg, 0,05 echiv), Rockphos (71 mg, 0,10 echiv), (2E)-4-bromobut-2-enoat de metil (1,36 g, 7,60 mmol, 5,00 echiv) în toluen (16 mL) a fost agitată timp de 2 ore la 80°C. După concentrarea sub presiune redusă, reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol pentru a da 370 mg (49%) de compus din titlu ca solid galben. LCMS: $[M+H]^+$ 492,21.

Etapa 2: Acid (2E)-4-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]but-2-enoic

O soluţie de (2*E*)-4-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]but-2-enoat de metil (350 mg, 0,71 mmol, 1,00 echiv), LiOH (30 mg, 1,25 mmol, 1,00 echiv) în MeOH (1,5 mL) şi apă (1,5 mL) a fost agitată timp de 12 ore la RT. Amestecul rezultat a fost concentrat sub presiune redusă pentru a da 200 mg de compus din titlu. LCMS: $[M+H]^+$ 478,19.

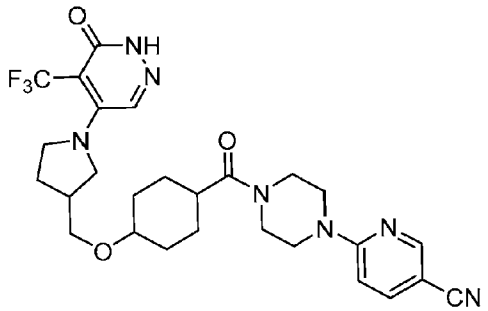
Etapa 3: Acid (2E)-4-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] pirolidin-2-il]metoxi]but-2-enoic

O soluţie de acid (2*E*)-4-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]but-2-enoic (200 mg, 0,42 mmol, 1,00 echiv) în TFA (2 mL) şi DCM (10 mL) a fost agitată timp de 2 ore la RT. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN pentru a da 90 mg (62%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS: $[M+H]^+$ 348,11.

Etapa 4: 6-[4-[(3Z)-4-[[(2S)-1-[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] pirolidin-2-il]metoxi]but-3-enoil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril şi 6-[4-[(3E)-4-[[(2S)-1-[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi] but-2-enoil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de acid (2*E*)-4-[[(2*S*)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]but-2-enoic (80 mg, 0,23 mmol, 1 echiv), DIPEA (119,1 mg, 0,92 mmol, 4 echiv), HATU (87,6 mg, 0,23 mmol, 1,00 echiv), Int-A4 (43,4 mg, 0,23 mmol, 1,00 echiv) în DMF (2 mL) a fost agitată timp de 2 ore la RT. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN rezultând compuşii din titlu, respectiv, ca solide albe, izomer A (4,2 mg, 3,5 %). LCMS: $[M+H]^+$ 518,20; ^1H RMN (CD_3OD, 300 MHz) δ: 8,45 (dd, J = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,79 (dd, J = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 9,2, 0,8 Hz, 1H), 6,18 (d, J = 6,1, 1,6 Hz, 1H), 4,81 - 4,72 (m, 1H), 4,57 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 4,04 (dd, J = 10,8, 3,4 Hz, 1H), 3,84 - 3,62 (m, 8H), 3,57 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 3,41 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 3,10 (dd, J = 7,2,0,6 Hz, 2H), 2,33 - 2,22 (m, 1H), 2,10 - 1,98 (m, 1H), 1,87 - 1,60 (m, 2H), 1,40 - 1,28 (m, 1H) şi izomer B (604 mg, 5,4 %), LCMS: $[M+H]^+$ 518,20; ^1H RMN (CD_3OD, 300 MHz) δ: 8,46 (dd, J = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,80 (dd, J = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 9,1, 0,8 Hz, 1H), 6,83 (dt, J = 15,2, 3,6 Hz, 1H), 6,47 (dt, J = 15,2, 2,1 Hz, 1H), 4,82 - 4,68 (m, 1H), 4,33 - 4,10 (m, 2H), 3,90 - 3,60 (m, 10H), 3,50 - 3,38 (m, 2H), 2,45 - 2,20 (m, 1H), 2,10 - 1,95 (m, 1H), 1,86 - 1,59 (m, 2H), 1,40 - 1,30 (m, 1H).

Exemplul 97: 6-[4-[4-([1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] pirolidin-3-il]metoxi)ciclohexancarbonil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril



Etapa 1: 4-([1-[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-3-il]metoxi)benzoat de metil

Sub azot, o soluţie de 5-[3-(hidroximetil)pirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (300 mg, 0,76 mmol, 1,00 echiv), 4-bromobenzoat de metil (242 mg, 1,13 mmol, 1,50 echiv), $Pd[(alil)Cl_2]_2$ (30 mg, 0,10 echiv), Rockphos (60 mg, 0,20 echiv) şi Cs_2CO_3 (480 mg, 2,00 echiv) în toluen (3 mL) a fost agitată timp de 1 oră la 80°C, şi apoi soluţia rezultată a fost diluată cu 50 mL de EtOAc şi spălată cu 3 × 40 mL de H_2O, şi apoi straturile organice au fost concentrate sub presiune redusă şi reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (46/54, v/v) pentru a da 330 mg (82%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 528,21.

Etapa 2: 4-([1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-3-il]metoxi)ciclohexan-1-carboxilat de metil

Sub o atmosferă de hidrogen, o soluţie de 4-([1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-3-il]metoxi)benzoat de metil (295 mg, 0,56 mmol, 1,00 echiv) şi Rh/Al_2O_3 (600 mg, 2,00 echiv) în MeOH (10 mL) a fost agitată timp de 16 ore la RT, şi apoi solidele au fost filtrate, şi soluţia rezultată a fost concentrată sub vid pentru a da 310 mg de compus brut din titlu ca ulei verde gălbui. LCMS: $[M+H]^+$ 534,25.

Etapa 3: Acid 4-([1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-3-il]metoxi)ciclohexan-1-carboxilic

O soluţie de 4-([1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-3-il]metoxi)ciclohexan-1-carboxilat de metil (290 mg, 0,54 mmol, 1,00 echiv) şi LiOH (136 mg) în apă (0,5 mL) şi THF (2,5 mL) a fost agitată timp de 16 ore la 40°C, şi apoi soluţia rezultată a fost concentrată sub vid şi reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN pentru a da 145 mg (51%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 520,24.

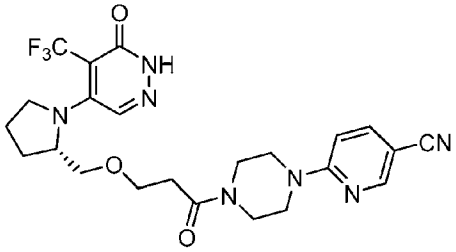
Etapa 4: Acid 4-([1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-3-il]metoxi)ciclohexan-1-carboxilic

O soluţie de acid 4-([1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-3-il]metoxi)ciclohexan-1-carboxilic (145 mg, 0,28 mmol, 1,00 echiv) şi TFA (0,5 mL) în DCM (2,5 mL) a fost agitată timp de 2 ore la RT, şi apoi soluţia rezultată a fost concentrată sub vid pentru a da 120 mg de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 390,16.

Etapa 5: 6-[4-[4-([1-[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-3-il]metoxi)ciclohexancarbonil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de acid 4-([1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-3-il]metoxi)ciclohexan-1-carboxilic (120 mg, 0,31 mmol, 1,00 echiv), Int-A4 (62 mg, 0,33 mmol, 1,10 echiv), HATU (114 mg, 0,30 mmol, 1,00 echiv) şi DIPEA (77 mg, 0,60 mmol, 2,00 echiv) în DMF (5 mL) a fost agitată timp de 1 oră la RT şi apoi soluţia rezultată a fost purificată prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN. După concentrare la presiune redusă, reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu ca solid alb (13,8 mg, 8%). LCMS: $[M+H]^+$ 560,30. ^1H RMN (Metanol-d_4, 300 MHz) δ 8,44 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,79 (dd, J = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,86 - 3,69 (m, 11H), 3,59 - 3,43 (m, 4H), 2,79 - 2,71 (m, 1H), 2,63 - 2,54 (m, 1H), 2,20 - 2,10 (m, 1H), 2,03 - 1,78 (m, 5H), 1,55 (t, J = 12,9 Hz, 4H).

Exemplul 98: 6-[4-(3-[[(2*S*)-1-[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] pirolidin-2-il]metoxi]propanoil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril



Etapa 1: 3-[[(2S)-1-[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]propanoat de metil

O soluţie de 5-[(2S)-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (Exemplul 31, Etapa 1; 1,97 g, 5,01 mmol, 1,00 echiv), NaH (2 g, 83,3 mmol, 10,0 echiv), prop-2-enoat de metil (1,72 g, 20,0 mmol, 4,00 echiv) în THF (100 mL) a fost agitată peste noapte la RT. Reacţia a fost apoi stinsă prin adăugarea a 200 mL de apă. Soluţia rezultată a fost extrasă cu 3 × 150 mL de EtOAc şi straturile organice au fost combinate şi concentrate sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând EtOAc/eter de petrol (3/1, v/v) pentru a da 700 mg (29%) de compus din titlu ca solid galben deschis. LCMS: $[M+H]^+$480,21.

Etapa 2: 3-[[(2S)-1-[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il] metoxi]propanoat de metil

O soluţie de 3-[[(2*S*)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]propanoat de metil (700 mg, 1,46 mmol, 1,00 echiv) în HCl/dioxan (30 mL) a fost agitată peste noapte la RT. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid pentru a da 500 mg de compus din titlu. LCMS: $[M+H]^+$ 350,12.

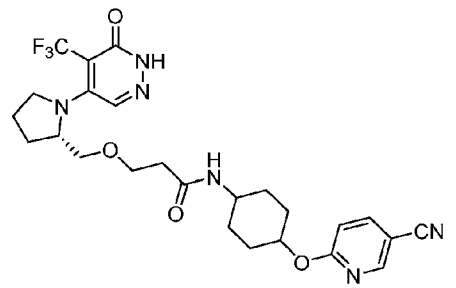
Etapa 3: 3-[[(2S)-1-[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il] metoxi]propanoic

O soluţie de 3-[[(2*S*)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]propanoat de metil (500 mg, 1,43 mmol, 1,00 echiv), LiOH (171 mg, 7,41 mmol, 5,00 echiv) în MeOH (20 mL) şi apă (5 mL) a fost agitată timp de 2 ore la RT. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN pentru a da 120 mg de compus din titlu. LCMS: $[M+H]^+$ 336,11.

Etapa 4: 6-[4-(3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] pirolidin-2-il]metoxi]propanoil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de acid 3-[[(2*S*)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]propanoic (110 mg, 0,33 mmol, 1,00 echiv), HATU (125 mg, 0,33 mmol, 1,00 echiv), DIPEA (170 mg, 1,32 mmol, 4,00 echiv), Int-A (62 mg, 0,33 mmol, 1,00 echiv) în DMF (2 mL) a fost agitată timp de 30 min la RT. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN pentru a da compusul din titlu (77,7 mg 47 %) ca solid alb. LCMS: $[M+H]^+$ 506,20, ^{1}H RMN (Metanol-d_4, 300 MHz) δ: 8,42-8,41 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,77 - 7,73 (dd, *J* = 9,1, 2,3 Hz, 1H), 6,86 - 6,84 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,59 - 4,55 (dd, *J* = 7,8, 3,8 Hz, 1H), 3,82 - 3,61 (m, 12H), 3,45 - 3,30 (m, 2H), 2,64 - 2,59 (td, *J* = 5,9, 2,0 Hz, 2H), 2,22 - 2,18 (dr, 1H), 1,98 - 1,93 (p, *J* = 5,4, 4,7 Hz, 1H), 1,69 - 1,63 (br s, 2H).

Exemplul 99: N-[4-[(5-cianopiridin-2-il)oxi]ciclohexil]-3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]propanamidă.



Etapa 1: Sinteză de N-[4-[(5-cianopiridin-2-il)oxi]ciclohexil]carbamat de terţ-butil.

O soluţie de N-(4-hidroxiciclohexil)carbamat de terţ-butil (2,26 g, 10,50 mmol, 1,05 echiv), hidrură de sodiu (440 mg, 18,3 mmol, 1,10 echiv), 6-cloropiridin-3-carbonitril (1,38 g, 9,96 mmol, 1,00 echiv) în DMF (45 mL) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. Soluţia rezultată a fost stinsă cu 30 ml apă, extrasă cu EtOAc (3 × 30 mL) şi straturile organice au fost combinate. Amestecul rezultat a

fost concentrat sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu cu EtOAc/eter de petrol (1:4) pentru a da 2 g (63%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 318,18 $[M+H]^+$.

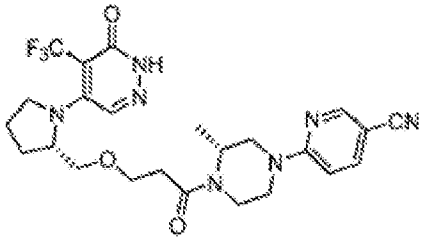
Etapa 2: Sinteză de acid clorhidric de 6-(4-aminociclohexiloxi)nicotinonitril

O soluţie de N-[4-[(5-cianopiridin-2-il)oxi]ciclohexil]carbamat de terţ-butil (146 mg, 0,46 mmol, 1,00 echiv) în acid clorhidric/dioxan (3 mL) a fost agitată timp de 6 min la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid pentru a da 1,2 g de compus brut din titlu ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 218,13 $[M+H]^+$

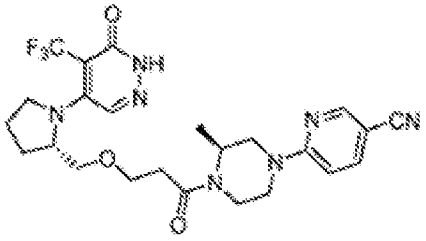
Etapa 3: Sinteză de N-[4-[(5-cianopiridin-2-il)oxilciclohexil]-3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]propanamidă

O soluţie de acid clorhidric de 6-(4-aminociclohexiloxi)nicotinonitril (52 mg, 0,24 mmol, 1,20 echiv), acid 3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]propanoic (70 mg, 0,21 mmol, 1,00 echiv), HATU (100 mg, 0,26 mmol, 1,50 echiv), DIPEA (62 mg, 0,48 mmol, 2,00 echiv) în DMF (40 mL) a fost agitată 2 ore la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H2O/CH3CN. Apoi reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (46,3 mg 41%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 535,30 $[M+H]^+$, ^{1}H RMN (300 MHz, Cloroform-*d*) δ 8,53 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,95 (dd, *J* = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 6,87 (dd, *J* = 8,7, 0,8 Hz, 1H), 5,09 - 4,91 (m, 1H), 4,69 - 4,68 (m, 1H), 3,75 - 3,60 (m, 5H), 3,49 - 3,34(m, 2H), 2,40 - 2,36 (m, 2H), 2,21 - 2,15 (m, 3H), 2,06 - 1,97(m, 3H), 1,74 - 1,57(m, 4H), 1,44 - 1,39 (m, 2H).

Exemplul 100: 6-[(3R)-3-metil-4-(3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]propanoil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril şi 6-[(3S)-3-metil-4-(3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]propanoil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril



Exemplul 100
Izomer A



Exemplul 100
Izomer B

Etapa 1: Sinteză de 4-(5-cianopiridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de terţ-butil

O soluţie de piperazin-1-carboxilat de terţ-butil (1 g, 5,37 mmol, 1,00 echiv), 6-cloropiridin-3-carbonitril (690 mg, 4,98 mmol, 1,00 echiv), carbonat de potasiu (1,4 g, 10,13 mmol, 2,00 echiv), NMP (20 mL) a fost agitată timp de 1 oră la 80°C. Soluţia rezultată a fost stinsă cu 100 ml de apă şi extrasă cu 2x100 mL de EtOAc şi straturile organice au fost combinate şi concentrate sub vid pentru a da 1,2 g (78%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 303,15 $[M+H]^+$

Etapa 2: Sinteză de clorhidrat de 6-(piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril

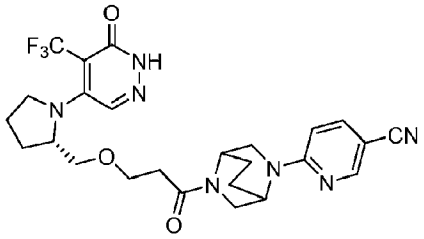
O soluţie de 4-(5-cianopiridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de terţ-butil (1,2 g, 4,16 mmol, 1,00 echiv), dioxan/HCl (10 mL). Soluţia rezultată a fost agitată timp de 30 min la 25°C. Solidele au fost colectate prin filtrare pentru a da 800 mg (86%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 203,22 $[M+H]^+$

Etapa 3: Sinteză de 6-[(3R)-3-metil-4-(3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]propanoil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril şi 6-[(3S)-3-metil-4-(3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]propanoil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de acid 3-[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] pirolidin-2-il]metoxipropanoic (100 mg, 0,30 mmol, 1,00 echiv), clorhidrat de 6-(3-metilpiperazin-1-il)piridin-3-carbonitril (60 mg, 0,25 mmol, 1,00 echiv), HATU (110 mg, 0,29 mmol, 1,00 echiv), DIPEA (1 mL), DMF (2 mL). Soluţia rezultată a fost agitată timp de 2 ore la 25°C. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN. Apoi reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC şi Chiral-Prep-HPLC rezultând (după atribuirea arbitrară a stereochimiei) compuşii din titlu, respectiv, ca solid alb, izomerul A (6,0 mg, 15 %). LCMS (ESI, m/z): 520,30 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 12,07(s, 1 H), 8,42(d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 7,93(s, 1 H), 7,81(d, *J* = 4,0 Hz, 1 H), 6,86 (d, *J* = 11,6 Hz, 1 H), 4,60-4,30 (m, 2 H), 4,25-4,18(m, 2 H), 4,01-3,80(br,

1 H), 3,72-3,58(m, 2 H),3,50-3,10(m, 7H), 2,62-3,32(m, 2H), 2,15-2,01(br, 1H), 1,98-1,82(br, 1H), 1,68-1,73(m, 2 H), 1,12-1,23(d, J = 8,8 Hz, 3 H). tR = 1,238 min (CHIRALPAK IG, 20*250mm,5 um, Hex(0,1%DEA):EtOH=80:20, 1,0mL/min) şi izomerul B (4,7 mg, 12 %) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 520,30 $[M+H]^+$, tR = 1,233 min (CHIRAL Celuloză-SB, 0,46*15cm;5um, Hex(0,1%DEA):EtOH=80:20, 1,0mL/min). ^{1}HTME-RMN (DMSO-d_6, 353k , 400 MHz) δ: 12,07(s, 1 H), 8,42(d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,93(s, 1 H), 7,81(d, J = 4,0 Hz, 1 H), 6,86 (d, J = 11,6 Hz, 1 H), 4,60-4,30 (m, 2 H), 4,25-4,18(m, 2 H), 4,01-3,80(br, 1 H), 3,72-3,58(m, 2 H),3,50-3,10(m, 7H), 2,62-3,32(m, 2H), 2,15-2,01(br, 1 H), 1,98-1,82(br, 1 H), 1,68-1,73(m, 2 H), 1,12-1,23(d, J = 8,8 Hz, 3 H).

Exemplul 101: 6-[5-(3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] pirolidin-2-il]metoxi]propanoil)-2,5-diazabiciclo[2,2,2]octan-2-il]piridin-3-carbonitril



Etapa 1: Sinteză de 5-(5-cianopiridin-2-il)-2,5-diazabiciclo[2,2,2]octan-2-carboxilat de terţ-butil

O soluţie de 2,5-diazabiciclo[2,2,2]octan-2-carboxilat de terţ-butil (1 g, 4,71 mmol, 1,00 echiv), carbonat de potasiu (1,3 g, 9,41 mmol, 2,00 echiv), 6-cloropiridin-3-carbonitril (651 mg, 4,70 mmol, 1,00 echiv) în DMF (10 mL) a fost agitată timp de 2 ore la 80°C într-o baie cu ulei. După concentrare, reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1:3) pentru a da 940 mg (63%) de compus din titlu ca solid. LCMS (ESI, m/z): 315,17 $[M+H]^+$

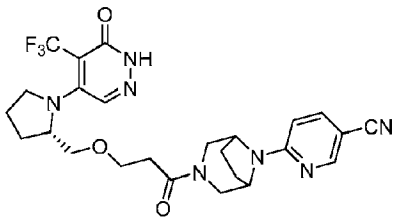
Etapa 2: Sinteză de clorhidrat de 6-[2,5-diazabiciclo[2,2,2]octan-2-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de 5-(5-cianopiridin-2-il)-2,5-diazabiciclo[2,2,2]octan-2-carboxilat de terţ-butil (300 mg, 0,95 mmol, 1,00 echiv) în acid clorhidric/dioxan (5 mL) a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei. După filtrare, filtratul a fost concentrat sub presiune redusă pentru a da 180 mg (75%) de compus din titlu ca solid. LCMS (ESI, m/z): 215,12 $[M-Cl]^+$.

Etapa 3: Sinteză de 6-[5-(3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]propanoil)-2,5-diazabiciclo[2,2,2]octan-2-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de acid 3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] pirolidin-2-il]metoxi]propanoic (100 mg, 0,30 mmol, 1,00 echiv), HATU (114 mg, 0,30 mmol, 1,00 echiv), DIPEA (155 mg, 1,20 mmol, 4,00 echiv), clorhidrat de 6-2,5-diazabiciclo[2,2,2]octan-2-ilpiridin-3-carbonitril (86 mg, 0,30 mmol, 1,00 echiv) în DMF (2 mL) a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN şi purificat prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (42,7 mg 27%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 532,22 $[M+H]^+$, ^{1}H RMN (Metanol-d_4, 400 MHz) δ: 8,39 - 8,38 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,11 - 8,07 (m, 1H), 7,75 - 7,71 (dt, J = 9,0, 2,1 Hz, 1H), 6,55-6,65 (dr, 1H), 5,05 (dr, 1H), 4,56 - 4,49 (dr, 2H), 3,79 - 3,36 (m, 10H), 2,64 - 2,56 (m, 1H), 2,51 - 2,47 (m, 1H), 2,17 (dr, 1H), 2,03 - 1,88 (m, 5H), 1,69 - 1,67 (d, J = 5,9 Hz, 2H).

Exemplul 102: 6-[3-(3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] pirolidin-2-il]metoxi]propanoil)-3,8-diazabiciclo[3,2,1]octan-8-il]piridin-3-carbonitril



Etapa 1: Sinteză de 8-(5-cianopiridin-2-il)-3,8-diazabiciclo[3,2,1]octan-3-carboxilat de terţ-butil

O soluţie de 3,8-diazabiciclo[3,2,1]octan-3-carboxilat de terţ-butil (1 g, 4,71 mmol, 1,00 echiv), carbonat de potasiu (1,3 g, 9,41 mmol, 2,00 echiv), 5-cloropiridin-2-carbonitril (651 mg, 4,67 mmol, 1,00 echiv) în DMF (10 mL) a fost agitată timp de 2 ore la 80°C într-o baie cu ulei. Solidele au fost filtrate. Soluţia rezultată a fost extrasă cu 3x20 mL de eter şi straturile organice au fost combinate. După

concentrare, reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1:2) pentru a da 1 g (68%) de compus din titlu ca solid. LCMS (ESI, m/z): 315,17 $[M+H]^+$

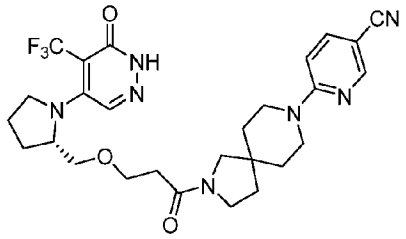
Etapa 2: Sinteză de clorhidrat de 6-3,8-diazabiciclo[3,2,1]octan-8-ylpiridin-3-carbonitril

O soluţie de 8-(5-cianopiridin-2-il)-3,8-diazabiciclo[3,2,1]octan-3-carboxilat de terţ-butil (300 mg, 0,95 mmol, 1,00 echiv) în dioxan/HCl (10 mL) a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei. Solidele au fost colectate prin filtrare pentru a da 170 mg (83%) de compus din titlu ca solid galben. LCMS (ESI, m/z): 215,12 $[M-Cl]^+$

Etapa 3: Sinteză de 6-[3-(3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]propanoil)-3,8-diazabiciclo[3,2,1]octan-8-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de acid 3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] pirolidin-2-il]metoxi]propanoic (100 mg, 0,30 mmol, 1,00 echiv), HATU (114 mg, 0,30 mmol, 1,00 echiv), DIPEA (155 mg, 1,20 mmol, 4,00 echiv), clorhidrat de 6-3,8-diazabiciclo[3,2,1]octan-8-ilpiridin-3-carbonitril (86 mg, 0,30 mmol, 1,00 echiv) în DMF (2 mL) a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN şi purificat prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (85,4 mg 54%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 532,22 $[M+H]^+$, ^1H RMN (Metanol-d_4, 400 MHz) δ: 8,42 (dd, J = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 9,0, 2,3 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 9,0, 0,8 Hz, 1H),4,85 (m,1H) 4,71 (dr, 2H), 4,55 (dr, 1H), 4,27-4,23 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,75 - 3,69 (m, 5H), 3,44 - 3,41 (m, 2H), 2,91-2,86 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 2,60 - 2,55 (m, 2H), 2,03-2,01 (dr, 1H), 1,96 - 1,82 (m, 3H), 1,75 - 1,68 (m, 4H).

Exemplul 103: 6-[2-(3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] pirolidin-2-il]metoxi]propanoil)-2,8-diazaspiro[4,5]decan-8-il]piridin-3-carbonitril



Etapa 1: Sinteză de 8-(5-cianopiridin-2-il)-2,8-diazaspiro[4,5]decan-2-carboxilat de terţ-butil

O soluţie de 2,8-diazaspiro[4,5]decan-2-carboxilat de terţ-butil (300 mg, 1,25 mmol, 1,00 echiv), 6-cloropiridin-3-carbonitril (345 mg, 2,49 mmol, 2,00 echiv) şi carbonat de potasiu (345 mg, 2,50 mmol, 2,00 echiv) în NMP (10 mL) a fost agitată timp de 1 oră la 80°C, şi apoi soluţia rezultată a fost diluată cu 45 mL de apă, extrasă cu 2x20 mL de EtOAc, şi apoi straturile organice au fost combinate şi concentrate sub vid pentru a da 650 mg de compus (brut) din titlu ca solid maro. LCMS (ESI, m/z): 343,21 $[M+H]^+$.

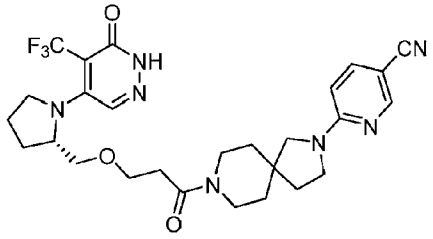
Etapa 2: Sinteză de 6-[2,8-diazaspiro[4,5]decan-8-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de 8-(5-cianopiridin-2-il)-2,8-diazaspiro[4,5]decan-2-carboxilat de terţ-butil (640 mg, 1,87 mmol, 1,00 echiv) şi TFA (1 mL) în DCM (5 mL) a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei, şi apoi soluţia rezultată a fost concentrată sub vid pentru a da 1 g de compus (brut) din titlu ca ulei maro. LCMS (ESI, m/z): 243,16 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Sinteză de 6-[2-(3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]propanoil)-2,8-diazaspiro[4,5]decan-8-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de 6-[2,8-diazaspiro[4,5]decan-8-il]piridin-3-carbonitril (109 mg, 0,45 mmol, 1,50 echiv), acid 3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] pirolidin-2-il]metoxi]propanoic (100 mg, 0,30 mmol, 1,00 echiv), HATU (114 mg, 0,30 mmol, 1,00 echiv) şi DIPEA (77 mg, 0,60 mmol, 2,00 echiv) în DMF (2 mL) a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei, şi apoi soluţia rezultată a fost purificată prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN. După concentrare, reziduul a fost purificat apoi suplimentar prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (97 mg, 58%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 560,30 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (Metanol-d_4, 300MHz) δ 8,44 (d, J = 1,8Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,79 (dd, J = 9,0, 2,4Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,7Hz, 1H), 3,86-3,69 (m, 11H), 3,59-3,43 (m, 4H), 2,79-2,71 (m, 1H), 2,63-2,54 (m, 1H), 2,20-2,10 (m, 1H), 2,03-1,78 (m, 5H), 1,55 (t, J = 12,9 Hz, 4H).

Exemplul 104: 6-[8-(3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] pirolidin-2-il]metoxi]propanoil)-2,8-diazaspiro[4,5]decan-2-il]piridin-3-carbonitril



Etapa 1: Sinteză de 2-(5-cianopiridin-2-il)-2,8-diazaspiro[4,5]decane-8-carboxilat de terţ-butil

O soluţie de butil 2,8-diazaspiro[4,5]decane-8-carboxilat de terţ-butil (300 mg, 1,25 mmol, 1,00 echiv), K_2CO_3 (345 mg, 2,50 mmol, 2,00 echiv) şi 6-bromopiridin-3-carbonitril (465 mg, 2,54 mmol, 2,00 echiv) în NMP (20 mL) a fost agitată timp de 2 ore la 80°C într-o baie cu ulei, şi apoi soluţia rezultată a fost diluată cu 200 mL de H_2O, extrasă cu 3x50 mL de EtOAc şi straturile organice au fost combinate, spălate cu 1x50 mL de saramură, uscate pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrate sub vid pentru a da 220 mg (51%) de compus din titlu ca solid maro. LCMS (ESI, m/z): 343,21$[M+H]^+$.

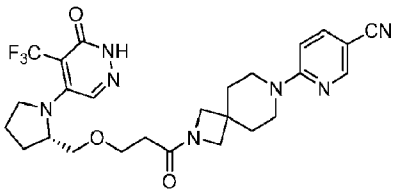
Etapa 2: Sinteză de 6-[2,8-diazaspiro[4,5]decan-2-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de 2-(5-cianopiridin-2-il)-2,8-diazaspiro[4,5]decan-8-carboxilat de terţ-butil (200 mg, 0,58 mmol, 1,00 echiv) şi TFA (1,5 mL) în DCM (7mL) a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei, şi apoi soluţia rezultată a fost concentrată sub vid pentru a da 155 mg (57,5%) de compus din titlu ca solid maro. LCMS (ESI, m/z): 243,16 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Sinteză de 6-[8-(3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]propanoil)-2,8-diazaspiro[4,5]decan-2-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de acid 3-[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] pirolidin-2-il]metoxipropanoic (100 mg, 0,30 mmol, 1,20 echiv), HATU (100 mg, 0,26 mmol, 1,00 echiv), DIPEA (67 mg, 0,52 mmol, 2,00 echiv) şi 6-[2,8-diazaspiro[4,5]decan-2-il]piridin-3-carbonitril (51 mg, 0,21 mmol, 1,00 echiv) în DMF (15 mL) a fost agitată timp de 40 min la temperatura camerei, şi apoi soluţia rezultată a fost diluată cu 50 mL de H_2O, extrasă cu 3x50 mL de EtOAc şi straturile organice au fost combinate, spălate cu 1x50 mL de saramură şi concentrate sub vid, şi apoi reziduul a fost purificat prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (45,6 mg, 45,6%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z):560,15 $[M+H]+$, ^{1}HNMR (CD_3OD, 300 MHz) δ 8,38 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,74 (dd, J = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,61 (s, 1H), 3,82-3,36 (m, 14H), 2,61(d, J = 4,8Hz, 2H), 2,25-2,21 (m, 1H), 2,05-1,97 (m,3H), 1,76-1,57 (m,6H).

Exemplul 105: 6-[2-(3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] pirolidin-2-il]metoxi]propanoil)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il]piridin-3-carbonitril



Etapa 1: Sinteză de 7-(5-cianopiridin-2-il)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-carboxilat de terţ-butil

O soluţie de 2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-carboxilat de terţ-butil (300 mg, 1,33 mmol, 1,00 echiv), 6-cloropiridin-3-carbonitril (495 mg, 3,57 mmol, 2,00 echiv) şi K_2CO_3 (375 mg, 2,71 mmol, 2,00 echiv) în NMP (20 mL) a fost agitată timp de 2 ore la 80°C, şi apoi soluţia rezultată a fost diluată cu 200 mL de H_2O, extrasă cu 3x50 mL de EtOAc şi straturile organice au fost combinate, spălate cu 1x50 mL de saramură, uscate pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrate sub vid pentru a da 336 mg (77%) de compus din titlu ca solid maro. LCMS (ESI, m/z): 329,19$[M+H]^+$.

Etapa 2: Sinteză de 6-[2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il]piridin-3-carbonitril

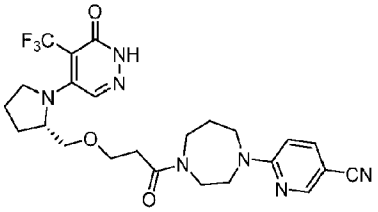
O soluţie de 7-(5-cianopiridin-2-il)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-carboxilat de terţ-butil (316 mg, 0,96 mmol, 1 echiv) şi TFA (1,5 mL) în DCM (7 mL) a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei, şi apoi soluţia rezultată a fost concentrată pentru a da 198 mg (90,14%) de compus din titlu ca solid maro deschis.LCMS (ESI, m/z): 229,14 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Sinteză de 6-[2-(3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]propanoil)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de acid 3-[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] pirolidin-2-il]metoxipropanoic (100 mg, 0,30 mmol, 1,20 echiv), HATU (100 mg, 0,26 mmol, 1,00 echiv), DIPEA (66 mg, 0,51 mmol, 2,00 echiv) şi 6-[2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il]piridin-3-carbonitril (58 mg, 0,25 mmol, 1,00 echiv) în DMF (15 mL) a fost agitată timp de 40 min la temperatura camerei, şi apoi soluţia

rezultată a fost diluata cu 20 ml de H_2O, extrasă cu 3x20 ml de EtOAc şi straturile organice au fost combinate, spălate cu 1x20 ml de saramură şi concentrate sub vid , şi apoi reziduul a fost purificat prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (73,5 mg, 53,0%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 546,15 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (CD3OD, 300 MHz) δ 8,40 (d, *J* = 2,4, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,74 (dd, *J* = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,61 (s, 1H), 3,92(s, 2H), 3,80-3,61 (m, 10H), 3,43 (dd, *J* = 10,1, 7,7 Hz, 2H), 2,34 (t, *J* = 6,0Hz, 2H), 2,23 (t, *J*= 5,4Hz, 1H), 2,05-1,97 (m, 1H), 1,87-1,65 (m, 6H).

Exemplul 106: (S)-6-(4-(3-((1-(6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il) pirolidin-2-il)metoxi)propanoil)-1,4-diazepan-1-il)nicotinonitril



Etapa 1: Sinteză de 4-(5-cianopiridin-2-il)-1,4-diazepane-1-carboxilat de terţ-butil

O soluţie de 1,4-diazepan-1-carboxilat de terţ-butil (1,5 g, 7,49 mmol, 1,00 echiv), 6-cloropiridin-3-carbonitril (1,174 g, 8,47 mmol, 1,05 echiv), carbonat de potasiu (3,353 g, 24,26 mmol, 3,00 echiv) în NMP (20 mL) a fost agitată timp de 1,5 ore la 80°C. Soluţia rezultată a fost stinsă cu 30 ml H_2O, extrasă cu EtOAc (3 × 30 mL) şi straturile organice au fost combinate. Soluţia a fost uscată pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrată sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1:1) pentru a da 2 g (88%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 303,17 $[M+H]^+$.

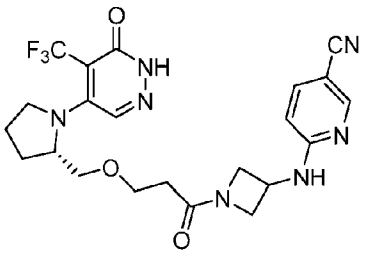
Etapa 2: Sinteză de 6-(1,4-diazepan-1-il)piridin-3-carbonitril.

O soluţie de 4-(5-cianopiridin-2-il)-1,4-diazepan-1-carboxilat de terţ-butil (1 g, 3,31 mmol, 1,00 echiv) în acid clorhidric/dioxan (20 mL) a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN pentru a da 225 mg (34%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 203,12 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Sinteză de (S)-6(4-(3-((1-(6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)pirolidin-2-il)metoxi)propanoil)-1,4-diazepan-1-il)nicotinonitril

O soluţie de acid 3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]propanoic (100 mg, 0,30 mmol, 1,00 echiv), 6-(1,4-diazepan-1-il) piridin-3-carbonitril (72,72 mg, 0,36 mmol, 1,20 echiv), HATU (171 mg, 0,45 mmol, 1,50 echiv), DIPEA (116,1 mg, 0,90 mmol, 3,00 echiv) în DMF (3 mL) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost purificat prin Prep-HPLC eluând cu H_2O/CH_3CN şi rezultând compusul din titlu (139 mg, 90%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 520,15 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (Metanol-d_4, 300 MHz) δ:8,41 (t, *J* = 3,2Hz, 1H), 8,11 (dd, *J* = 7,1 Hz,5,9 Hz, 1H), 7,74 - 7,71 (m, 1H), 6,79 (dd, *J* = 2,4 Hz, 2,7 Hz, 1H), 4,87 (s, 1H), 3,95 (t, *J*= 5,8 Hz, 1H), 3,89 - 3,63 (m, 9H), 3,62- 3,50 (m, 2H), 3,49 - 3,37 (m, 2H), 2,55- 2,54 (m, 2H), 2,05 (s, 1H),1,94 - 1,91 (m, 3H), 1,89 -1,68 (m, 2H).

Exemplul 107: 6-[[1-(3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] pirolidin-2-il]metoxi]propanoil)azetidin-3-il]amino]piridin-3-carbonitril



Etapa 1: Sinteză de 3-[(5-cianopiridin-2-il)amino]azetidin-1-carboxilat de terţ-butil

O soluţie de 3-aminoazetidin-1-carboxilat de terţ-butil (1 g, 5,81 mmol, 1,00 echiv), carbonat de potasiu (1,6 g, 11,58 mmol, 2,00 echiv), şi 5-cloropiridin-2-carbonitril (801 mg, 5,74 mmol, 1,00 echiv) în DMF (10 mL) a fost agitată timp de 2 ore la 80°C. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1/1)) pentru a da 300 mg (19%) de compus din titlu ca ulei incolor. LCMS (ESI, m/z): 275,32 $[M+H]^+$

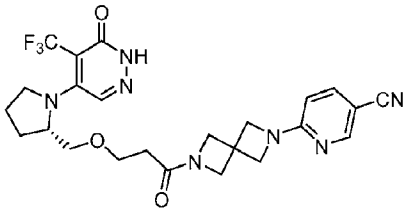
Etapa 2: Sinteză de clorhidrat de 6-[(azetidin-3-il)amino]piridin-3-carbonitril

O soluţie de 3-[(5-cianopiridin-2-il)amino]azetidin-1-carboxilat de terţ-butil (264 mg, 0,96 mmol, 1,00 echiv) în acid clorhidric/dioxan (10 mL) a fost agitată timp de 2 ore la 25°C. Solidele au fost colectate prin filtrare pentru a da 170 mg de compus (brut) din titlu ca solid galben. LCMS (ESI, m/z): 175,20 $[M+H]^+$

Etapa 3: Sinteză de 6-[[1-(3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]propanoil)azetidin-3-il]amino]piridin-3-carbonitril

O soluţie de acid 3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] pirolidin-2-il]metoxi]propanoic (100 mg, 0,30 mmol, 1,00 echiv), HATU (114 mg, 0,30 mmol, 1,00 echiv), DIPEA (155 mg, 1,20 mmol, 4,00 echiv), şi clorhidrat de 6-[(azetidin-3-il) amino]piridin-3-carbonitril (74 mg, 0,30 mmol, 1,00 echiv) în DMF (2 mL) a fost agitată timp de 1 oră la 25°C. Produsul brut a fost purificat prin Prep rapidă rezultând compusul din titlu (94,7 mg, 65%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 492,20 $[M+H]^+$, ^{1}H-RMN (CD_3OD, 400MHz)δ: 8,36 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,65 (dd, *J* = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 6,60 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,66 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,47 (dt, *J* = 16,5, 8,5 Hz, 1H), 4,29 (dt, *J* = 17,8, 8,5 Hz, 1H), 4,00 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 3,83 (dd, *J* = 10,2, 5,1 Hz, 1H), 3,76 - 3,55 (m, 2H), 3,48 - 3,33 (m, 1H), 2,33 (dd, *J* = 14,9, 8,1 Hz, 1H), 2,45 - 2,20 (m, 3H), 2,00 - 1,91 (m, 1H), 1,81 - 1,68 (m,2H).

Exemplul 108: 6-[6-(3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] pirolidin-2-il]metoxi]propanoil)-2,6-diazaspiro[3,3]heptan-2-il]piridin-3-carbonitril



Etapa 1: Sinteză de 6-(5-cianopiridin-2-il)-2,6-diazaspiro[3,3]heptan-2-carboxilat de terţ-butil

O soluţie de 2,6-diazaspiro[3,3]heptan-2-carboxilat de terţ-butil (500 mg, 2,52 mmol, 1,00 echiv), carbonat de potasiu (1,05 mg, 0,01 mmol, 3,00 echiv), 6-cloropiridin-3-carbonitril (383,3 mg, 2,77 mmol, 1,10 echiv) în DMF (10 mL) a fost agitată timp de 2 ore la 100°C. Soluţia rezultată a fost stinsă cu 50 ml apă. Apoi soluţia a fost extrasă cu (3x50 mL) EtOAc şi straturile organice combinate. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/hexan (50:50) pentru a da 360 mg (48%) de compus din titlu ca solid galben. LCMS (ESI, m/z): 301,17 $[M+H]^+$

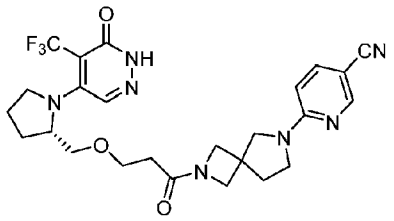
Etapa 2: Sinteză de 6-[2,6-diazaspiro[3,3]heptan-2-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de 6-(5-cianopiridin-2-il)-2,6-diazaspiro[3,3]heptan-2-carboxilat de terţ-butil (300 mg, 1,00 mmol, 1,00 echiv), TFA (2 mL) în DCM (10 mL) a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid pentru a da 180 mg de compus brut din titlu ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 201,12 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Sinteză de 6-[6-(3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]propanoil)-2,6-diazaspiro[3,3]heptan-2-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de 6-[2,6-diazaspiro[3,3]heptan-2-il]piridin-3-carbonitril (100 mg, 0,50 mmol, 1,00 echiv), HATU (136 mg, 0,36 mmol, 1,20 echiv), DIPEA (115 mg, 0,89 mmol, 3,00 echiv), acid 3-[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] pirolidin-2-il]metoxipropanoic (72 mg, 0,21 mmol, 1,20 echiv) în DMF (3 mL) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN. Apoi reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (42,7 mg, 17%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 518,10 $[M+H]^+$, ^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-*d*4) δ 8,37 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,74 (dd, *J* = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 6,48 (dd, *J* = 8,9, 0,8 Hz, 1H), 4,61 (q, *J* = 7,8, 3,3 Hz, 1H), 4,41 - 4,21 (m, 6H), 4,17 (s, 2H), 3,86 - 3,54 (m, 4H), 3,49 - 3,33 (m, 1H), 3,33 - 3,31 (m, 1H), 2,33 - 2,22 (m, 3H), 2,02 - 1,98 (m, 1H), 1,77-1,65 (m, 2H).

Exemplul 109: 6-[2-(3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] pirolidin-2-il]metoxi]propanoil)-2,6-diazaspiro[3,4]octan-6-il]piridin-3-carbonitril



Etapa 1: Sinteză de 6-(5-cianopiridin-2-il)-2,6-diazaspiro[3,4]octan-2-carboxilat de terţ-butil

O soluţie de 2,6-diazaspiro[3,4]octan-2-carboxilat de terţ-butil (300 mg, 1,41 mmol, 1,00 echiv), 6-cloropiridin-3-carbonitril (390 mg, 2,81 mmol, 2,00 echiv) şi K_2CO_3 (390 mg, 2,82 mmol, 2,00 echiv) în NMP (10 mL) a fost agitată timp de 4 ore la 80°C, şi apoi soluţia rezultată a fost diluată cu 200 mL de H_2O, extrasă cu 3x50 mL de EtOAc şi straturile organice au fost combinate, spălate cu 1x50 mL de saramură, uscate pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrate sub vid, şi apoi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (40/60) pentru a da 380 mg (86%) de compus din titlu ca solid galben. LCMS (ESI, m/z):315,17 $[M+H]^+$.

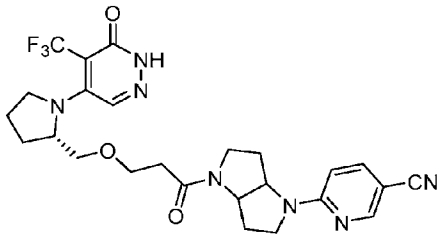
Etapa 2: Sinteză de 6-[2,6-diazaspiro[3,4]octan-6-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de 6-(5-cianopiridin-2-il)-2,6-diazaspiro[3,4]octan-2-carboxilat de terţ-butil (360 mg, 1,15 mmol, 1,00 echiv) şi TFA (4 mL) în DCM (20 mL) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei, şi apoi soluţia rezultată a fost concentrată sub vid pentru a da 730 mg de compus din titlu ca solid galben.LCMS (ESI, m/z): 215,12 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Sinteză de 6-[2-(3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]propanoil)-2,6-diazaspiro[3,4]octan-6-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de acid 3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] pirolidin-2-il]metoxi]propanoic (100 mg, 0,30 mmol, 1,00 echiv), HATU (113 mg, 0,30 mmol, 1,00 echiv), DIPEA (116 mg, 0,90 mmol, 3,00 echiv) şi 6-2,6-diazaspiro[3,4]octan-6-ilpiridin-3-carbonitril (96 mg, 0,45 mmol, 1,50 echiv) în DMF (8 mL) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei, şi apoi soluţia rezultată a fost diluată cu 30 mL de H_2O, extrasă cu 3x30 mL de EtOAc şi straturile organice au fost combinate, spălate cu 2x30 mL de saramură, uscate pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrate sub vid, şi apoi reziduul a fost purificat prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (22,6 mg, 14%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 532,10 $[M+H]+$, ^1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 12,36 (s, 1H), 8,47 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,84 (dd, J = 9,0, 2,3 Hz, 1H), 6,56 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,06 (dd, J = 8,4, 3,8 Hz, 1H), 3,99 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 3,82-3,77 (m, 2H), 3,68-3,49 (m, 8H), 3,38-3,36(m,1H), 3,24-3,19 (m, 1H), 2,27-2,07 (m, 5H), 1,89 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 1,65 (dd, J = 17,2, 5,9 Hz, 2H).

Exemplul 110: 6-[4-(3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] pirolidin-2-il]metoxi]propanoil)-octahidropirolo[3,2-b]pirol-1-il]piridin-3-carbonitril



Etapa 1: Sinteză de 4-(5-cianopiridin-2-il)-octahidropirolo[3,2-b]pirol-1-carboxilat de terţ-butil

O soluţie de octahidropirolo[3,2-b]pirol-1-carboxilat de terţ-butil (200 mg, 0,94 mmol, 1,00 echiv), 6-cloropiridin-3-carbonitril (260 mg, 1,88 mmol, 2,00 echiv) şi K_2CO_3 (260 mg, 1,88 mmol, 2,00 echiv) în NMP (10 mL) a fost agitată timp de 2 ore la 80°C, şi apoi soluţia rezultată a fost diluată cu 200 mL de H_2O, extrasă cu 3x50 mL de EtOAc şi straturile organice au fost combinate, spălate cu 1x50 mL de saramură, uscate pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrate sub vid, şi apoi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (2:3) pentru a da 284 mg (96%) de compus din titlu ca ulei galben deschis. LCMS (ESI, m/z): 315,18$[M+H]^+$.

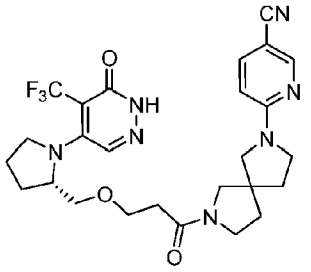
Etapa 2: Sinteză de 6-[octahidropirolo[3,2-b]pirol-1-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de 4-(5-cianopiridin-2-il)-octahidropirolo[3,2-b]pirol-1-carboxilat de terţ-butil (238 mg, 0,76 mmol, 1,00 echiv) şi TFA (1 mL) în DCM (5 mL) a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei, şi apoi soluţia rezultată a fost concentrată sub vid pentru a da 150 mg de compus din titlu ca ulei brut galben. LCMS (ESI, m/z): 215,13 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Sinteză de 6-[4-(3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]propanoil)-octahidropirolo[3,2-b]pirol-1-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de acid 3-[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] pirolidin-2-il]metoxipropanoic (100 mg, 0,30 mmol, 1,50 echiv), HATU (113 mg, 0,30 mmol, 1,00 echiv), DIPEA (77 mg, 0,60 mmol, 2,00 echiv) şi 6-[octahidropirolo[3,2-b] pirol-1-il]piridin-3-carbonitril (100 mg, 0,47 mmol, 1,00 echiv) în DMF (10 mL) a fost agitată timp de 40 min la temperatura camerei, şi apoi soluţia rezultată a fost diluată cu 20 ml de H_2O, extrasă cu 3x20 ml de EtOAc şi straturile organice au fost combinate, spălate cu 1x20 ml de saramură şi concentrate sub vid, şi apoi reziduul a fost purificat prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (46,7 mg, 19,0%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z):532,10 [M+H]+, ^{1}HNMR (CD3OD, 300 MHz) δ 8,43 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,78 (dt, *J* = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 6,67 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,70-4,62 (m, 3H), 3,78 -3,36 (m, 10H), 2,59 (t, *J* = 2,1 Hz, 2H), 2,40-1,97 (m, 6H), 1,82-1,69 (m, 2H).

Exemplul 111: 6-[7-(3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] pirolidin-2-il]metoxi]propanoil)-2,7-diazaspiro[4,4]nonan-2-il]piridin-3-carbonitril



Etapa 1: Sinteză de 7-(5-cianopiridin-2-il)-2,7-diazaspiro[4,4]nonan-2-carboxilat de terţ-butil

O soluţie de 6-cloropiridin-3-carbonitril (610 mg, 4,40 mmol, 1,00 echiv), carbonat de potasiu (1,2 g, 8,68 mmol, 3,00 echiv), 2,7-diazaspiro[4,4]nonan-2-carboxilat de terţ-butil (1 g, 4,42 mmol, 1,00 echiv) în DMF (30 mL) a fost agitată timp de 2 ore la 80°C. Soluţia rezultată a fost stinsă cu 30 ml de apă. Apoi soluţia a fost extrasă cu EtOAc (3 × 30 mL) şi straturile organice au fost combinate. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu cu EtOAc/eter de petrol (1:4) pentru a da 1,2 g (83,1%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 329,20 $[M+H]^+$.

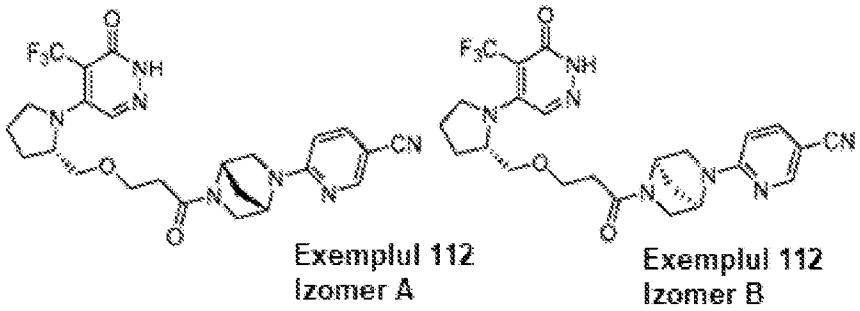
Etapa 2: Sinteză de 6-[2,7-diazaspiro[4,4]nonan-2yl]piridin-3-carbonitril

O soluţie de 7-(5-cianopiridin-2-il)-2,7-diazaspiro[4,4]nonan-2-carboxilat de terţ-butil (118 mg, 0,36 mmol, 1,00 echiv) în acid clorhidric/dioxan (5 mL) a fost agitată timp de 20 min la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid pentru a da 100 mg de compus brut din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 229,14 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Sinteză de 6-[7-(3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]propanoil)-2,7-diazaspiro[4,4]nonan-2-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de acid 3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] pirolidin-2-il]metoxi]propanoic (100 mg, 0,30 mmol, 1,00 echiv), HATU (148 mg, 0,39 mmol, 1,30 echiv), DIEA (77,4 mg, 0,60 mmol, 2,00 echiv), 6-[2,7-diazaspiro[4,4]nonan-2-il]piridin-3-carbonitril (82 mg, 0,36 mmol, 1,20 echiv) în DMF (5 mL) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN rezultând compusul din titlu (75,1 mg, 46%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 546,20 $[M+H]^+$, ^{1}H RMN (300 MHz, Cloroform-*d*) δ 8,39 (s, 1H), 8,13 (dd, *J* = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 7,73 (dd, *J* = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 6,59 (dd, *J* = 8,7, 0,8 Hz, 1H), 4,71 - 4,45(m, 1H), 3,93 - 3,74 (m, 1H), 3,74 - 3,61(m, 6H), 3,57 - 3,49(m, 4H), 3,48 - 3,39(m, 3H), 2,53 - 2,50(m, 2H), 2,26 - 2,14 (m, 1H), 2,11 - 1,92(m, 5H), 1,83 - 1,53(m, 2H).

Exemplul 112: 6-((1S,4S)-5-(3-(((S)-1-(6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin -4-il)pirolidin-2-il)metoxi)propanoil)-2,5-diaza-biciclo[2,2,1]heptan-2-il) nicotinonitril şi 6-((1R,4R)-5-(3-(((S)-1-(6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)pirolidin-2-il)metoxi)propanoil)-2,5-diazabiciclo[2,2,1] heptan-2-il)nicotinonitril



Etapa 1: Sinteză de 5-(5-cianopiridin-2-il)-2,5-diazabiciclo[2,2,1]heptan-2-carboxilat de terţ-butil

O soluţie de 2,5-diazabiciclo[2,2,1]heptan-2-carboxilat de terţ-butil (600 mg, 3,03 mmol, 1,00 echiv), 6-cloropiridin-3-carbonitril (460 mg, 3,32 mmol, 1,10 echiv), carbonat de potasiu (1,254 g, 17,16 mmol, 3,00 echiv) în DMF (10 mL) a fost agitată timp de 1,5 ore la 80°C. Soluţia rezultată a fost stinsă cu 40 ml apă. Soluţia a fost extrasă cu EtOAc (3 × 40 mL) şi straturile organice combinate. Soluţia a fost uscată pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrată sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/hexan (1:1) pentru a da 770 mg (85%) de compus din titlu ca solid galben. LCMS (ESI, m/z): 301,16 $[M+H]^+$

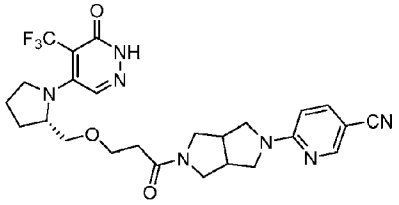
Etapa 2: Sinteză de 6-[2,5-diazabiciclo[2,2,1]heptan-2-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de 5-(5-cianopiridin-2-il)-2,5-diazabiciclo[2,2,1]heptan-2-carboxilat de terţ-butil (740 mg, 2,46 mmol, 1,00 echiv) în acid clorhidric/dioxan (15 mL) a fost agitată timp de 0,5 ore la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid pentru a da 480 mg de compus brut din titlu ca solid galben deschis. LCMS (ESI, m/z): 201,11 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Sinteză de 6-((1S,4S)-5-(3-(((S)-1-(6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)pirolidin-2-il)metoxi)propanoil)-2,5-diaza-biciclo[2,2,1] heptan-2-il)nicotinonitril şi 6-((1R,4R)-5-(3-(((S)-1-(6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)pirolidin-2-il)metoxi)propanoil)-2,5-diaza-biciclo[2,2,1] heptan-2-il)nicotinonitril

O soluţie de acid 3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]propanoic (100 mg, 0,30 mmol, 1,00 echiv), 6-[2,5-diazabiciclo[2,2,1]heptan-2-il]piridin-3-carbonitril (72 mg, 0,36 mmol, 1,20 echiv), HATU (171 mg, 0,45 mmol, 1,50 echiv), DIEA (116,1 mg, 0,90 mmol, 3,00 echiv) în DMF (3 mL) a fost agitată timp de 1,5 ore la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN. Apoi reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC şi Chiral-Prep-HPLC rezultând (după atribuirea arbitrară a stereochimiei) compuşii din titlu, respectiv, ca solide albe, izomer A (11,4 mg, 20 %) LCMS (ESI, m/z): 518,15 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (Metanol-d_4, 300 MHz) δ: 8,39 (s, 1H), 8,07 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 5,07 - 4,95 (m, 2H), 4,80 (s, 1H), 4,69 - 4,42 (m, 1H), 3,95 - 3,30 (m, 9H), 2,69 (d, J = 15 Hz, 1H), 2,41 (s, 1H), 2,33 - 2,06 (m, 4H),1,97 (d, J = 10,0 Hz, 2H). tR = 5,199 min (Celuloză-SB CHIRAL, 0,46* 10cm;3um, Hex(20mMNH3):EtOH=60:40, 1,0mL/min) şi izomer B (19 mg, 20 %) LCMS (ESI, m/z): 518,15 $[M+H]^+$, tR = 6,858 min ((Celuloză-SB CHIRAL, 0,46*10cm; 3um, Hex(20mMNH3):EtOH=60:40, 1,0mL/min).

Exemplul 113: (S)-6-[5-(3-[[1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] pirolidin-2-il]metoxi]propanoil)-octahidropirolo[3,4-c]pirol-2-il]piridin-3-carbonitril



Etapa 1: Sinteză de 5-(5-cianopiridin-2-il)-octahidropirolo[3,4-c]pirol-2-carboxilat de terţ-butil

O soluţie de octahidropirolo[3,4-c]pirol-2-carboxilat de terţ-butil (1 g, 4,71 mmol, 1,00 echiv), 6-cloropiridin-3-carbonitril (650 mg, 4,69 mmol, 1,00 echiv), carbonat de potasiu (1,3 g, 9,41 mmol, 2,00 echiv), NMP (20 mL). Soluţia rezultată a fost agitată timp de 1 oră la 80°C. Soluţia rezultată a fost extrasă cu 100 mL de EtOAc şi straturile organice au fost combinate şi concentrate sub vid pentru a da 1,1 g (74%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 315,25 $[M+H]^+$

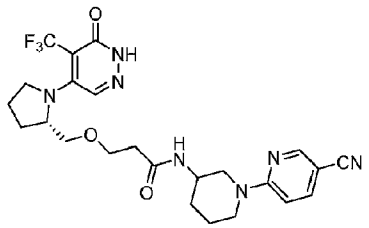
Etapa 2: Sinteză de acid clorhidric de 6-[octahidropirolo[3,4-c]pirol-2-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de 5-(5-cianopiridin-2-il)-octahidropirolo[3,4-c]pirol-2-carboxilat de terţ-butil (860 mg, 2,74 mmol, 1,00 echiv), dioxan/HCl (10 mL). Soluţia rezultată a fost agitată timp de 1 oră la 25°C. Solidele au fost filtrate. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid pentru a da 500 mg (85%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 215,22 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Sinteză de (S)-6-[5-(3-[[1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]propanoil)-octahidropirolo[3,4-c]pirol-2-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de acid (S)-3-[[1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]propanoic (170 mg, 0,51 mmol, 1,00 echiv), acid clorhidric de 6-[octahidropirolo[3,4-c]pirol-2-il]piridin-3-carbonitril (200 mg, 0,93 mmol, 1,00 echiv), HATU (190 mg, 0,50 mmol, 1,00 echiv), DIEA (1 mL), DMF (4 mL). Soluţia rezultată a fost agitată timp de 1 oră la 25°C. Produsul brut a fost purificat prin Prep-HPLC rapidă rezultând compusul din titlu (49,3 mg, 18%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 510,15 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 12,35(s, 1 H), 8,47(s, 1 H), 8,00(d, J = 4,0 Hz, 1 H), 7,82(d, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,54(d, J = 5,2 Hz, 1 H), 4,49-4,51(m, 1 H), 4,01-3,46(m, 12 H), 3,26-3,20(m, 2 H), 3,11-2,90(m, 2 H), 2,46-2,38(m, 2 H), 2,10-2,03(m, 1 H), 1,92-1,88(m, 1 H), 1,65-1,78(m, 2 H).. tR = 2,648 min (coloană XBridge Prep OBD C18 30*150mm Sum Apă(NH_4HCO_3):CH_3CN=70:30, 1,0mL/min).

Exemplul 114: N-[1-(5-cianopiridin-2-il)piperidin-3-il]-3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]propanamidă



Etapa 1: Sinteză de N-[1-(5-cianopiridin-2-il)piperidin-4il]carbamat de terţ-butil

O soluţie de 6-cloropiridin-3-carbonitril (690 mg, 4,98 mmol, 1,00 echiv), carbonat de potasiu (1,38 g, 9,98 mmol, 2,00 echiv), N-(piperidin-4-il)carbamat de terţ-butil (1 g, 4,99 mmol, 1,00 echiv) în DMF (20 mL) a fost agitată timp de 1 oră la 80°C. Soluţia rezultată a fost stinsă cu 30 ml apă. Apoi soluţia a fost extrasă cu EtOAc (3 × 30 mL) şi straturile organice combinate. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu cu EtOAc/eter de petrol (2:3) pentru a da 1,5 g (99%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 303,18 $[M+H]^+$.

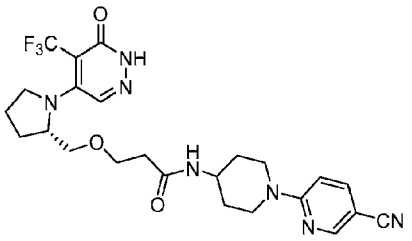
Etapa 2: Sinteză de 6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-carbonitril

O soluţie de N-[1-(5-cianopiridin-2-il)piperidin-3-il]carbamat de terţ-butil (118 mg, 0,39 mmol, 1,00 echiv) în acid clorhidric/dioxan (10 mL) a fost agitată timp de 30 min la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid pentru a da 79 mg de compus brut din titlu ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 203,13 $[M+H]^+$

Etapa 3: Sinteză de N-[1-(5-cianopiridin-2-il)piperidin-3-il]-3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]propanamidă

O soluţie de acid 3-[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] pirolidin-2-il]metoxipropanoic (100 mg, 0,30 mmol, 1,00 echiv), HATU (147 mg, 0,39 mmol, 1,30 echiv), DIEA (155 mg, 1,20 mmol, 4,00 echiv), 6-(3-aminopiperidin-1-il) piridin-3-carbonitril (79 mg, 0,39 mmol, 1,30 echiv) în DMF (10 mL) a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN. Apoi reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (72,2 mg ,47%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 520,15 $[M+H]^+$, ^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-d_4) δ 8,36 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,69 (dd, J = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 6,86 - 6,83 (m, 1H), 4,61 - 4,48(m, 1H), 4,23 - 4,05 (m, 2H), 3,85 - 3,57 (m, 5H), 3,46 - 3,39 (m, 2H), 3,29 - 3,12 (m, 1H), 3,11 - 3,02(m, 1H), 2,37 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,29 - 2,10(m, 1H), 2,05 - 1,92 (m, 2H), 1,90 - 1,85(m, 1H), 1,78 - 1,68 (m, 2H),1,62 - 1,56(m, 2H).

Exemplul 115: N-[1-(5-cianopiridin-2-il)piperidin-4-il]-3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]propanamidă



Etapa 1: Sinteză de N-[1-(5-cianopiridin-2-il)piperidin-4il]carbamat de terţ-butil

O soluţie de 6-cloropiridin-3-carbonitril (1 g, 7,22 mmol, 1,00 echiv), carbonat de potasiu (2 g, 14,47 mmol, 2,00 echiv), N-(piperidin-4-il)carbamat de terţ-butil (1,45 g, 7,24 mmol, 1,00 echiv) în DMF (20 mL) a fost agitată timp de 1,5 ore la 80°C. Soluţia rezultată a fost stinsă cu 30 ml apă. Soluţia a fost extrasă cu EtOAc (3 × 30 mL) şi straturile organice combinate. Soluţia a fost uscată pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrată sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu cu EtOAc/eter de petrol (2:3) pentru a da 1,7 g (78%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 303,18[M+H]$^+$.

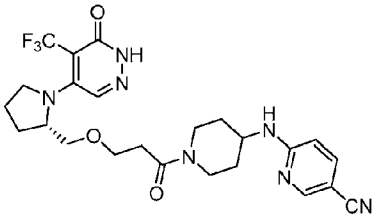
Etapa 2: Sinteză de 6-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-3-carbonitril

O soluţie de N-[1-(5-cianopiridin-2-il)piperidin-4-il]carbamat de terţ-butil (118 mg, 0,39 mmol, 1,00 echiv) în acid clorhidric/dioxan (10 mL) a fost agitată timp de 30 min la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid pentru a da 79 mg de compus brut din titlu ca solid alb. LCMS (ESI, m/z):203,13[M+H]$^+$

Etapa 3: Sinteză de N-[1-(5-cianopiridin-2-il)piperidin-4-il]-3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]propanamidă

O soluţie de 6-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-3-carbonitril (79 mg, 0,39 mmol, 1,00 echiv), HATU (148 mg, 0,39 mmol, 1,30 echiv), DIEA (155 mg, 1,20 mmol, 2,00 echiv), acid 3-[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il] metoxipropanoic (100 mg, 0,30 mmol, 1,30 echiv) în DMF (10 mL) a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN. Apoi reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (74,2 mg, 37%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 520,30 [M+H]$^+$, ^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-d_4) δ 8,39 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,72 (dd, J = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 9,2, 0,8 Hz, 1H), 4,58 - 4,50 (m, 1H), 4,45 - 4,35 (m, 2H), 4,01 - 3,88 (m, 1H), 3,75 - 3,60 (m, 4H), 3,47 - 3,34 (m, 2H), 3,12 (t, J = 11,7 Hz, 2H), 2,38 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,26 - 2,15 (m, 1H), 2,05 - 1,92 (m, 3H), 1,80 - 1,60 (m, 2H), 1,46 - 1,30 (m, 2H).

Exemplul 116: 6-[[1-(3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] pirolidin-2-il]metoxi]propanoil)piperidin-4-il]amino]piridin-3-carbonitril



Etapa 1: Sinteză de 4-[(5-cianopiridin-2-il)amino]piperidin-1-carboxilat de terţ-butil

O soluţie de 6-cloropiridin-3-carbonitril (760 mg, 5,49 mmol, 1,00 echiv), carbonat de potasiu (1,52 g, 11,0 mmol, 2,00 echiv), 4-aminopiperidin-1-carboxilat de terţ-butil (1,1 g, 5,49 mmol, 1,00 echiv) în DMF (20 mL) a fost agitată timp de 1,5 ore la 80°C. Soluţia rezultată a fost stinsă cu 50 ml de apă. Soluţia a fost extrasă cu EtOAc (3 × 50 mL) şi straturile organice au fost combinate. Soluţia a fost uscată pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrată sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu cu EtOAc/eter de petrol (2:3) pentru a da 460 mg (28%) de compus din titlu ca solid galben. LCMS (ESI, m/z): 303,18 [M+H]$^+$.

Etapa 2: Sinteză de 6-[(piperidin-4-il)amino]piridin-3-carbonitril

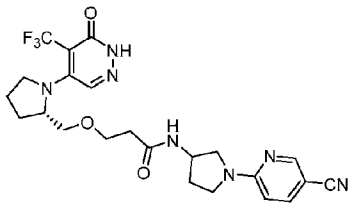
O soluţie de 4-[(5-cianopiridin-2-il)amino]piperidin-1-carboxilat de terţ-butil (118 mg, 0,39 mmol, 1,00 echiv) în acid clorhidric/dioxan (10 mL) a fost agitată timp de 30 min la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid pentru a da 79 mg de compus brut din titlu ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 203,13 [M+H]$^+$.

Etapa 3: Sinteză de 6-[[1-(3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]propanoil)piperidin-4-il]amino]piridin-3-carbonitril

O soluţie de 6-[(piperidin-4-il)amino]piridin-3-carbonitril (79 mg, 0,39 mmol, 1,30 echiv), HATU (148 mg, 0,39 mmol, 1,30 echiv), DIEA (155 mg, 1,20 mmol, 2,00 echiv), acid 3-[(2S)-1-[6-oxo-

5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il] metoxipropanoic (100 mg, 0,30 mmol, 1,00 echiv) în DMF (2 mL) a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H2O/CH3CN. Apoi reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (43,9 mg, 28%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 520,15 $[M+H]^+$, ^1H RMN (300 MHz, Metanol-d_4) δ 8,33 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,60 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 6,56 (dd, J = 8,9, 0,8 Hz, 1H), 4,63 - 4,52 (m, 1H), 4,42 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 4,18 - 4,02 (m, 1H), 3,98 - 3,86 (m, 1H), 3,81 - 3,60 (m, 4H), 3,49 - 3,38 (m, 2H), 3,22 (t, J = 12,3 Hz, 1H), 2,88 (q, J = 12,1, 11,6 Hz, 1H), 2,72 - 2,48 (m, 2H), 2,24 - 2,12 (m, 1H), 2,10 - 2,03 (m, 1H), 2,02 - 1,98 (m, 2H), 1,82 - 1,64 (m, 2H), 1,50 - 1,42 (m, 2H).

Exemplul 117: N-[1-(5-cianopiridin-2-il)pirolidin-3-il]-3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]propanamidă



Etapa 1: Sinteză de N-[1-(5-cianopiridin-2-il)pirolidin-3-il]carbamat de terţ-butil

O soluţie de N-(pirolidin-3-il)carbamat de terţ-butil (1 g, 5,37 mmol, 1,00 echiv), carbonat de potasiu (1,5 g, 10,85 mmol, 2,00 echiv), 6-cloropiridin-3-carbonitril (742 mg, 5,36 mmol, 1,00 echiv) în DMF (10 mL) a fost agitată timp de 1 oră la 80°C. Soluţia rezultată a fost stinsă cu 40 ml de apă. Soluţia a fost extrasă cu EtOAc (3 × 40 mL) şi straturile organice au fost combinate. Soluţia a fost uscată pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrată sub vid. Reziduul a fost aplicată pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/hexan (4:1) pentru a da 1,37 g (88%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 289,17 $[M+H]^+$.

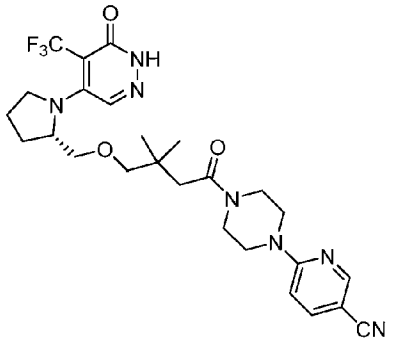
Etapa 2: Sinteză de 6-(3-aminopirolidin-1-il)piridin-3-carbonitril

o soluţie de N-[[1-(5-cianopiridin-2-il)pirolidin-3-il]metil]carbamat de terţ-butil (112 mg, 0,37 mmol, 1 echiv) în HCl/dioxan (10 mL) a fost agitată timp de 40 min la temperatura camerei. Solventul a fost concentrat sub vid pentru a da 73 mg de compus brut din titlu ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 189,11 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Sinteză de N-[1-(5-cianopiridin-2-il)pirolidin-3-il]-3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]propanamidă

O soluţie de acid 3-[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] pirolidin-2-il]metoxipropanoic (100 mg, 0,30 mmol, 1,00 echiv), HATU (148 mg, 0,39 mmol, 1,30 echiv), DIEA (155 mg, 1,20 mmol, 4,00 echiv), 6-(3-aminopirolidin-1-il) piridin-3-carbonitril (73 mg, 0,39 mmol, 1,30 echiv) în DMF (3 mL) a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN şi rezultând compusul din titlu (59,6 mg, 40%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 506,15 $[M+H]^+$, ^1H RMN (300 MHz, Metanol-d_4) δ 8,39 (s, 1H), 8,12(s, 1H), 7,73 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 6,58 (dd, J = 8,9, 0,8 Hz, 1H), 4,59 - 4,42 (m, 2H), 3,92 - 3,59 (m,7H), 3,6 - 3,32 (m, 3H), 2,39 (t, J = 6,3 Hz,2H), 2,27 - 2,12 (m, 2H), 2,10 - 1,92 (m, 2H), 1,72 - 1,58 (m, 2H).

Exemplul 118: 6-[4-(3,3-dimetil-4-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]butanoil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril



Etapa 1: Sinteză de 6-[4-(4-hidroxi-3,3-dimetilbutanoil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de Int-A4 (1,56 g, 5,97 mmol, 1,00 echiv), 4,4-dimetiloxolan-2-onă (2,05 g, 18,0 mmol, 3,00 echiv), şi $Al(CH_3)_3$ (12 mL, 2,00 echiv) în toluen (5 mL) a fost agitată peste noapte la 70°C. Amestecul de reacţie a fost diluat cu DCM (50 mL). Amestecul rezultat a fost spălat cu 2x15 mL de soluţie apoasă saturată de clorură de sodiu. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu cu DCM/metanol (1/1) pentru a da 1,17 g (65%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 303,37 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Sinteză de (2S)-2-([4-[4-(5-cianopiridin-2-il)piperazin-1-il]-2,2-dimetil-4-oxobutoxi]metil)pirolidin-1-carboxilat de terţ-butil

O soluţie de 6-[4-(4-hidroxi-3,3-dimetilbutanoil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril (970 mg, 3,21 mmol, 1,00 echiv), hidrură de sodiu (140 mg, 5,83 mmol, 1,10 echiv), şi (2S)-2-[(metansulfoniloxi)metil]pirolidin-1-carboxilat de terţ-butil (896 mg, 3,21 mmol, 1,00 echiv) în DMF (15 mL) a fost agitată timp de 3 zile la 50°C. Amestecul de reacţie a fost diluat cu H_2O (200 mL). Soluţia rezultată a fost extrasă cu 3x150 mL de EtOAc, şi straturile organice au fost combinate şi concentrate sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu cu EtOAc/eter de petrol (4/6) pentru a da 125 mg (8%) de compus din titlu ca ulei maro. LCMS (ESI, m/z): 486,62 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Sinteză de 6-[4-(3,3-dimetil-4-[[(2S)-pirolidin-2-il]metoxi]butanoil) piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de (2S)-2-([4-[4-(5-cianopiridin-2-il)piperazin-1-il]-2,2-dimetil-4-oxobutoxi]metil)pirolidin-1-carboxilat de terţ-butil (125 mg, 0,26 mmol, 1,00 echiv), şi o soluţie de acid clorhidric/dioxan (5 mL) în dioxan (5 mL) au fost agitate timp de 0,5 ore la 25°C. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid pentru a da 99 mg (100%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 386,50 $[M+H]^+$.

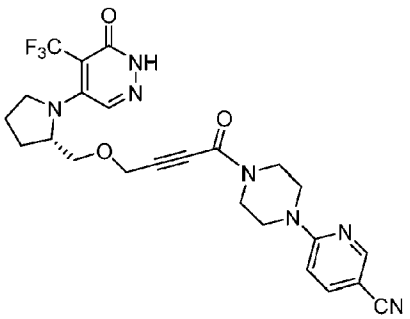
Etapa 4: Sinteză de 6-[4-(3,3-dimetil-4-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]butanoil) piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de 6-[4-(3,3-dimetil-4-[[(2S)-pirolidin-2-il]metoxi]butanoil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril (99 mg, 0,26 mmol, 1,00 echiv), Int-A6 (85 mg, 0,26 mmol, 1,00 echiv), şi TEA (78 mg, 0,77 mmol, 3,00 echiv) în EtOH (2 mL) a fost agitată timp de 1 oră la 60°C. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu cu eter de petrol/EtOAc (1/19) pentru a da 118 mg (68%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 678,83 $[M+H]^+$.

Etapa 5: Sinteză de 6-[4-(3,3-dimetil-4-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]butanoil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de 6-[4-(3,3-dimetil-4-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]butanoil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril (118 mg, 0,17 mmol, 1,00 echiv) în TFA/DCM (12 mL) a fost agitată timp de 1 oră la 25°C. Valoarea pH-ului soluţiei a fost ajustată la 8-9 cu $NH_2CH_2CH_2OH$. Amestecul rezultat a fost spălat cu 2x100 mL de H_2O. Amestecul a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN rezultând compusul din titlu 60,3 mg (63%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 548,57 $[M+H]^+$, ^{1}H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ: 8,45 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,79-7,77 (m, 1H), 6,90-6,88 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,71-4,69 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,75-3,62 (m, 10H), 3,43 - 3,33 (m,3H),3,23-3,21(m,1H), 2,34 (s, 2H), 2,29 - 2,20 (m, 1H), 2,15 - 2,03 (m, 1H), 1,81 - 1,73 (m, 2H), 0,97 (d, J = 17,2 Hz, 6H).

Exemplul 119: 6-[4-(4-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] pirolidin-2-il]metoxi]but-2-inoil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril



Etapa 1: Sinteză de (2S)-2-[(prop-2-in-1-iloxi)metil]pirolidin-1-carboxilat de terţ-butil

La o soluţie de (2S)-2-(hidroximetil)pirolidin-1-carboxilat de terţ-butil (5 g, 24,84 mmol, 1,00 echiv) în THF (100 mL) s-a adăugat hidrură de sodiu (2 g, 83,33 mmol, 2,00 echiv) în câteva loturi la 0°C timp de 15 min. La aceasta s-a adăugat 3-bromoprop-1-ină (8,8 g, 73,97 mmol, 3,00 echiv) în picătură cu

agitare la 0°C. Soluţia rezultată a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei. Reacţia a fost apoi stinsă prin adăugarea a 50 mL de apă. Soluţia rezultată a fost extrasă cu 3x100 mL de EtOAc şi straturile organice au fost combinate şi uscate pe sulfat de sodiu anhidru. După concentrare, reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1:15) pentru a da 5,3 g (89%) de compus din titlu ca ulei galben deschis. LCMS (ESI, m/z): 240,15 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Sinteză de 2-[(prop-2-in-1-iloxi)metil]pirolidină

O soluţie de 2-[(prop-2-in-1-iloxi)metil]pirolidin-1-carboxilat de terţ-butil (2,5 g, 10,45 mmol, 1,00 echiv) în acid clorhidric/dioxan (30 mL) a fost agitată timp de 30 min la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid pentru a da 2 g de compus brut din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 140,10 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Sinteză de 5-[(2S)-2-[(prop-2-in-1-iloxi)metil]pirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de clorhidrat de (2S)-2-[(prop-2-in-1-iloxi)metil]pirolidină (2 g, 11,39 mmol, 1,00 echiv), TEA (3,4 g, 33,60 mmol, 3,00 echiv), Int-A6 (4,48 g, 13,63 mmol, 1,20 echiv) în etanol (40 mL) a fost agitată timp de 1 oră la 60°C într-o baie cu ulei. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (5:95) pentru a da 3 g (61%) de compus din titlu ca ulei roşu. LCMS (ESI, m/z): 432,19 $[M+H]^+$

Etapa 4: Sinteză de acid 4-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]but-2-inoic

La o soluţie de 5-[(2S)-2-[(prop-2-in-1-iloxi)metil]pirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (2 g, 4,63 mmol, 1,00 echiv) în THF (100 mL) s-a adăugat n-BuLi (2,24 mL, 1,20 echiv) în picătură cu agitare la -70°C. Amestecul a fost agitat timp de 20 min la -70°C. La acesta s-a adăugat CO_2 (2 g, 10,00 echiv) în câteva loturi la -70°C. Soluţia rezultată a fost agitată timp de 20 min la temperatura camerei. Valoarea pH-ului soluţiei a fost ajustată la 6 cu acid clorhidric (2 M). Soluţia rezultată a fost extrasă cu 3x100 mL de DCM şi straturile organice au fost combinate şi uscate pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrate sub vid. Produsul brut a fost purificat prin coloană cu fază inversă C18 eluând cu ACN/apă pentru a da 1,4 g (64%) de compus din titlu ca un solid alburiu. LCMS (ESI, m/z): 476,18 $[M+H]^+$

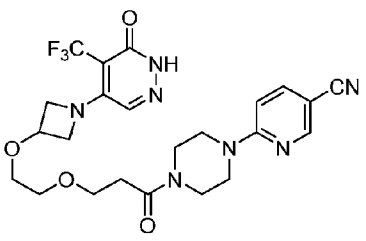
Etapa 5 : Sinteză de 6-[4-(4-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]but-2-inoil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de Int-A4 (600 mg, 2,67 mmol, 1,00 echiv), acid 4-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il] metoxi]but-2-inoic (340 mg, 0,71 mmol, 1,20 echiv), DIEA (488 mg, 3,78 mmol, 3,00 echiv), HATU (720 mg, 1,89 mmol, 1,50 echiv) în DMF (5 mL) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. Produsul brut a fost purificat prin coloană cu fază inversă C18 eluând cu ACN/H_2O pentru a da 750 mg (43%) de compus din titlu ca un solid alburiu. LCMS (ESI, m/z): 646,27 $[M+H]^+$.

Etapa 6: Sinteză de 6-[4-(4-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]but-2-inoil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de 6-[4-(4-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]but-2-inoil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril (200 mg, 0,31 mmol, 1,00 echiv), TFA (2 mL) în DCM (20 mL) a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei. Valoarea pH-ului soluţiei a fost ajustată la 8 cu etanolamină. Soluţia rezultată a fost extrasă cu 3x100 mL de DCM şi straturile organice au fost combinate şi uscate pe sulfat de sodiu anhidru. După concentrare, reziduul a fost purificat prin coloană cu fază inversă C18 eluând cu ACN/apă rezultând compusul din titlu (73,1 mg, 46%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 516,19 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 12,41 (s, 1H), 8,56 - 8,51 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,92 (dd, J = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,80 - 3,65 (m, 6H), 3,70-3,48 (m, 5H), 3,31 - 3,23(m,1H), 2,18 - 2,11 (m, 1H), 1,98 - 1,91 (m, 1H), 1,82 - 1,64 (m,2H).

Exemplul 120: 6-[4-[3-(3-hidroxi-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]propoxi)propanoil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril



Etapa 1: Sinteză de 5-[3-[2-(benziloxi)etoxi]azetidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

La o soluţie de 5-(3-hidroxiazetidin-1-il)-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (300 mg, 0,82 mmol, 1,00 echiv) în DMF (20 mL), s-a adăugat hidrură de sodiu (20 mg, 0,83 mmol, 2,00 echiv) la 0°C, şi apoi soluţia rezultată a fost agitată timp de 5 min, şi apoi s-a picurat [(bromoetoxi)metil]benzen (331 mg, 1,65 mmol, 2,00 echiv), şi apoi soluţia rezultată a fost agitată timp de alte 3 ore la 0°C, şi apoi soluţia rezultată a fost stinsă cu 50mL de H_2O, extrasă cu 3x50 mL de EtOAc şi straturile organice au fost combinate, spălate cu 1x 50 mL de saramură şi concentrate sub vid, şi apoi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (3:7) pentru a da 295 mg (72%) de compus din titlu ca ulei galben deschis. LCMS (ESI, m/z): 500,21[M+H]$^+$.

Etapa 2: Sinteză de 5-[3-(2-hidroxietoxi)azetidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

Sub o atmosferă of hidrogen, o soluţie de 5-[3-[2-(benziloxi)etil]azetidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridin-3-onă (265 mg, 0,55 mmol, 1,00 echiv) şi paladiu carbon (13,5 mg, 0,05 echiv) în metanol (20 mL) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei, şi apoi solidele au fost filtrate şi soluţia rezultată a fost concentrată sub vid pentru a da 221 mg (98%) de compus din titlu ca ulei alb. LCMS (ESI, m/z): 410,17M+H]$^+$.

Etapa 3: Sinteză de 3-[2-([1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil] -1,6-dihidropiridazin-4il]azetidin-3-il]oxi)etoxi]propanoat de terţ-butil

La o soluţie de 5-[3-(2-hidroxietoxi)ciclobutil]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă (180 mg, 0,65 mmol, 1,00 echiv) în THF (6 mL), s-a adăugat hidrură de sodiu (21 mg, 0,88 mmol, 2,00 echiv), soluţia rezultată a fost agitată timp de 20 min la temperatura camerei şi apoi s-a picurt prop-2-enoat de terţ-butil (112 mg, 0,87 mmol, 2,00 echiv), şi apoi soluţia rezultată a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei, şi apoi soluţia rezultată a fost stinsă cu 15 mL de apă, extrasă cu 15 mL de EtOAc şi straturile organice au fost combinate, spălate cu 1x15 mL de saramură, uscate pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrate sub vid, şi apoi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1:3) pentru a da 80 mg (23%) de compus din titlu ca ulei maro deschis. LCMS (ESI, m/z): 538,25[M+H]$^+$.

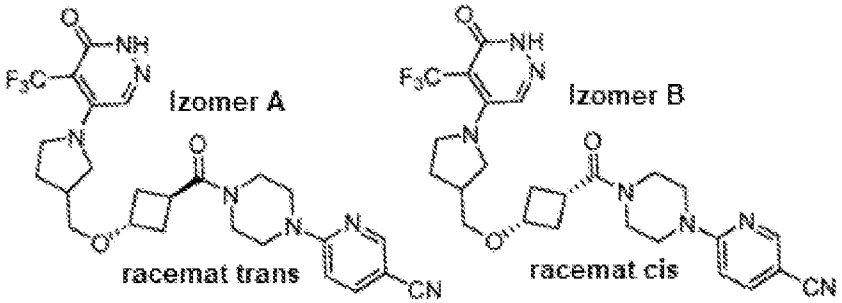
Etapa 4: Sinteză de acid 3-(2-(1-(6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il) azetidin-3-iloxi)etoxi)propanoic

O soluţie de 3-[2-([1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]azetidin-3-il]oxi)etoxi]propanoat de terţ-butil (180 mg, 0,34 mmol, 1,00 echiv) şi TFA (2 mL) în DCM (10 mL) a fost agitată timp de 40 min la temperatura camerei, şi apoi soluţia rezultată a fost concentrată sub vid pentru a da 50 mg (28%) de compus din titlu ca ulei galben deschis. LCMS (ESI, m/z):352,11 [M+H]$^+$.

Etapa 5: Sinteză de 6-(4-[3-[2-([l-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] pirolidin-3-il]oxi)etoxi]propanoil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril

O soluţie de acid 3-[2-([1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] pirolidin-3-il]oxi)etoxi]propanoic (50 mg, 0,14 mmol, 1 echiv), DIEA (35,4 mg, 0,27 mmol, 2,00 echiv), HATU (52,0 mg, 0,14 mmol, 1,00 echiv) şi Int-A4 (30,9 mg, 0,16 mmol, 1,20 echiv) în DMF (20 mL) a fost agitată timp de 40 min la temperatura camerei, şi apoi soluţia rezultată a fost diluată cu 20 ml de H_2O, extrasă cu 3x20 ml de EtOAc şi straturile organice au fost combinate, spălate cu 1x20 ml de saramură şi concentrate sub vid, şi reziduul a fost purificat prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (37,0 mg, 50,48%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z):522,05 [M+H]+, ^{1}HNMR (CD3OD, 300 MHz) δ 8,41 (d, J =1,8 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,87 (dd, J = 9,0, 0,9 Hz, 1H), 4,57 -4,40 (m, 3H),4,21-4,17 (m, 2H), 3,90-3,73 (m, 10H), 3,64 (s, 4H), 2,75 (t, J = 6,1 Hz, 2H).

Exemplul 121: 6-(4-((1R,3R)-3-((1-(6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)pirolidin-3-il)metoxi)ciclobutanecarbonil)piperazin-1-il)nicotinonitril şi 6-(4-((1S,3S)-3-((1-(6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)pirolidin-3-il) metoxi)ciclobutancarbonil)piperazin-1-il)nicotinonitril



Etapa 1: Sinteză de clorhidrat de (pirolidin-3-il)metanol

O soluţie de 3-(hidroximetil)pirolidin-1-carboxilat de terţ-butil (2,10 g, 10,44 mmol, 1,00 echiv) în acid clorhidric/dioxan (10 mL) a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei. Solventul a fost concentrat sub vid pentru a da 1,3 g de compus brut din titlu ca solid brut alb. LCMS (ESI, m/z): 102,09 [M+H]+.

Etapa 2: Sinteză de 5-[3-(hidroximetil)pirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă.

O soluţie de clorhidrat de (pirolidin-3-il)metanol (900 mg, 6,54 mmol, 1,00 echiv), Int-A6 (1,64 g, 4,99 mmol, 1,00 echiv), TEA (2 g, 19,76 mmol, 5,00 echiv) în etanol (20 mL) a fost agitată timp de 4 ore la 80°C. Solventul a fost concentrat sub vid şi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1:1) pentru a da 1,1 g (43%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 394,18 [M+H]+.

Etapa 3: Sinteză de [1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-3-il]metil 4-metilbenzen-1-sulfonat.

O soluţie de 5-[3-(hidroximetil)pirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (780 mg, 1,98 mmol, 1,00 echiv), clorură de 4-metilbenzen-1-sulfonil (570 mg, 2,99 mmol, 1,50 echiv), TEA (606 mg, 5,99 mmol, 3,00 echiv), 4-dimetilaminopiridină (50 mg, 0,41 mmol, 0,20 echiv) în DCM (15 mL) a fost agitată timp de 8 ore la temperatura camerei. Solventul a fost concentrat sub vid şi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1:1) pentru a da 500 mg (46%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 548,19 [M+H]+.

Etapa 4: Sinteză de 3-([1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-3-il]metoxi)ciclobutan-1-carboxilat de metil.

O soluţie de 4-metilbenzen-1-sulfonat de [1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-3-il]metil (1,09 g, 1,99 mmol, 1,00 echiv), 3-hidroxiciclobutan-1-carboxilat de metil (390 mg, 3,00 mmol, 1,50 echiv), hidrură de sodiu (160 mg, 6,67 mmol, 2,00 echiv) în DMF (10 mL) a fost agitată timp de 6 ore la 80°C. Soluţia rezultată a fost stinsă cu 60 ml de H_2O, apoi soluţia a fost extrasă cu EtOAc (3 × 60 mL) şi straturile organice au fost combinate. Soluţia a fost uscată pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrată sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1:2) pentru a da 200 mg (20%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 506,23 [M+H]+.

Etapa 5: Sinteză de acid 3-([1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-3-il]metoxi)ciclobutan-1-carboxilic.

O soluţie de 3-([1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-3-il]metoxi)ciclobutan-1-carboxilat de metil (200 mg, 0,40 mmol, 1,00 echiv), LiOH (48 mg, 2,00 mmol, 5,00 echiv), apă(1 mL) în MeOH (5 ml) a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei. Valoarea pH-ului soluţiei a fost ajustată la 5 cu acid clorhidric. După concentrare, reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (2:1) pentru a da 130 mg (67%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 492,22 [M+H]+.

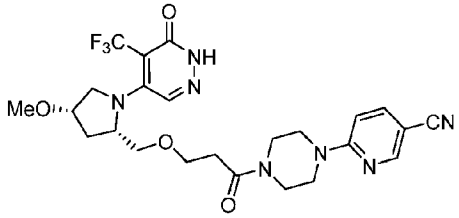
Etapa 6: Sinteză de 6-(4-[3-[(2R)-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]-2-feniletoxi]propanoil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril şi 6-(4-[3-[(2S)-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]-2-feniletoxi] propanoil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril.

O soluţie de acid 3-([1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-3-il]metoxi)ciclobutan-1-carboxilic (117 mg, 0,24 mmol, 1,00 echiv), HATU (117 mg, 0,31 mmol, 1,30 echiv), DIEA (61,5 mg, 0,48 mmol, 2,00 echiv), Int-A4 (5 mL, 1,00 echiv) în DMF (2 mL) a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei. Reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN pentru a da 100 mg (63%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 662,31 [M+H]+.

Etapa 7: Sinteză de 6-(4-((1r,3r)-3-((1-(6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)pirolidin-3-il)metoxi)ciclobutanecarbonil)piperazin-1-il) nicotinonitril şi 6-(4-((1s,3s)-3-((1-(6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)pirolidin-3-il)metoxi)ciclobutanecarbonil)piperazin-1-il)nicotinonitril.

O soluţie de 6-[4-[3-([1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-3-il]metoxi)ciclobutanecarbonil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril (100 mg, 0,15 mmol, 1,00 echiv), TFA (1 mL) în DCM (5 mL) a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN. Apoi reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC rezultând (după atribuirea arbitrară a stereochimiei) compuşii din titlu, respectiv, izomerul A (12,9 mg, 16 %) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 532,30 [M+H]+, ^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-*d*4) δ 8,44 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,78 (dd, J = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 9,1, 0,8 Hz, 1H), 4,01 - 3,97 (m, 1H), 3,80 - 3,69 (m, 9H), 3,68 - 3,60 (m, 2H), 3,59 - 3,40 (m, 3H), 3,09 - 2,92 (m, 1H), 2,54 (q, J = 8,4, 7,6 Hz, 3H), 2,23 - 2,02 (m, 3H), 1,84 - 1,79 (m, 1H) şi izomerul B (4,1 mg, 5 %) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 532,30 [M+H]+, ^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-*d*4) δ 8,44 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,78 (dd, J = 9,1, 2,3 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 9,1, 0,9 Hz, 1H), 4,15 - 3,93 (m, 1H), 3,82 - 3,67 (m, 9H), 3,66 -3,60 (m, 2H), 3,59 - 3,40 (m, 2H), 3,39 -3,31 (m, 2H), 2,55 - 2,50 (m, 3H), 2,26 - 2,11 (m, 3H), 1,92 - 1,75 (m, 1H).

Exemplul 122: 6-[4-(3-[[(2S,4S)-4-metoxi-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]propanoil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril



Etapa 1: Sinteză de 1-terţ-butil 2-metil (2S,4S)-4-metoxipirolidin-1,2-dicarboxilat

O soluţie de 1-terţ-butil 2-metil (2S,4S)-4-hidroxipirolidin-1,2-dicarboxilat (5 g, 20,39 mmol, 1,00 echiv), hidrură de sodiu (1,63 g, 40,75 mmol, 2,00 echiv), iodometan (5,7 g, 40,16 mmol, 2,00 echiv) în THF (50 mL) a fost agitată timp de 12 ore la temperatura camerei. Reacţia a fost stinsă prin adăugarea a 50 mL de soluţie apoasă saturată de clorură de amoniu. Soluţia rezultată a fost extrasă cu 3x70 mL de EtOAc şi straturile organice au fost combinate şi concentrate sub vid. Apoi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (3/7) pentru a da 2,48 mg (47%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 246,13 [M+H].

Etapa 2: Sinteză de (2S,4S)-2-(hidroximetil)-4-metoxipirolidin-1-carboxilat de terţ-butil

O soluţie de acid (2S,4S)-1-[(terţ-butoxi)carbonil]-4-metoxipirolidin-2-carboxilic (1,1 g, 4,48 mmol, 1,00 echiv), B_2H_6/THF (10 mL) în THF (20 mL) a fost agitată timp de 48 ore la temperatura camerei. Soluţia rezultată a fost diluată cu 20mL de apă şi extrasa cu 3×30 ml de EtOAc. Straturile organice au fost combinate şi uscate pe Na_2SO_4. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid pentru a da 1,1g de compus (brut) din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 232,15[M+H].

Etapa 3: Sinteză de clorhidrat de [(2S,4S)-4-metoxipirolidin-2-il]metanol

O soluţie de (2S,4S)-2-(hidroximetil)-4-metoxipirolidin-1-carboxilat de terţ-butil (1,1 g, 4,76 mmol, 1,00 echiv) în acid clorhidric/dioxan (10 mL) a fost agitată timp de 30 min la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid pentru a da 818 mg de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 132,09[M+H].

Etapa 4: Sinteză de 5-[(2S,4S)-2-(hidroximetil)-4-metoxipirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de clorhidrat de [(2S,4S)-4-metoxipirolidin-2-il]metanol (818 mg, 4,88 mmol, 1,00 echiv), Int-A6 (805 mg, 2,45 mmol, 0,50 echiv), TEA (959 mg, 9,48 mmol, 2,00 echiv) în EtOH (10mL) a fost agitată timp de 1 oră la 80°C. Amestecul de reacţie a fost concentrat sub vid şi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1/1) pentru a da 460 mg (18%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 424,18 $[M+H]^{+.}$

Etapa 5: Sinteză de 3-[[(2S,4S)-4-metoxi-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]propanoat de metil

O soluţie de 5-[(2S,4S)-2-(hidroximetil)-4-metoxipirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (440 mg, 1,04 mmol, 1,00 echiv), hidrură de sodiu (42 mg, 1,05 mmol, 1,00 echiv), prop-2-enoat de metil (895 mg, 10,40 mmol, 10,00 echiv) în THF (10 mL) a fost agitată timp de 12 ore la temperatura camerei. Apoi reacţia a fost stinsă prin adăugarea de apă.

Soluţia rezultată a fost extrasă cu 3x30 mL de EtOAc şi straturile organice au fost combinate şi concentrate sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (4/6) pentru a da 80 mg (15%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 510,22 $[M+H]^+$.

Etapa 6: Sinteză de acid 3-[[(2S,4S)-4-metoxi-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]propanoic

O soluţie de 3-[[(2S,4S)-4-metoxi-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]propanoat de metil (80 mg, 0,16 mmol, 1,00 echiv), $LiOH.H_2O$ (33 mg, 0,79 mmol, 5,00 echiv) în metanol (3 mL) şi apă(1 mL) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. Valoarea pH-ului soluţiei a fost ajustată la 6 cu acid clorhidric (1 M) şi solidele au fost colectate prin filtrare pentru a da 70 mg (90%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 496,20 $[M+H]^+$.

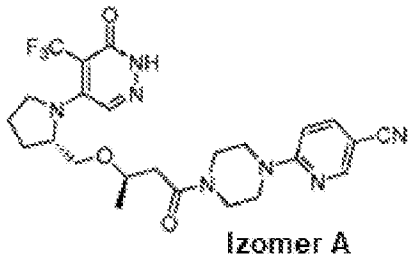
Etapa 7: Sinteză de 6-[4-(3-[[(2S,4S)-4-metoxi-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]propanoil) piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de acid 3-[[(2S,4S)-4-metoxi-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]propanoic (70 mg, 0,14 mmol, 1,00 echiv), HATU (80,6 mg, 0,21 mmol, 1,50 echiv), DIEA (54,7 mg, 0,42 mmol, 3,00 echiv), Int-A4 (31,7 mg, 0,14 mmol, 1,00 echiv) în DMF (3 mL) a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei. Reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN pentru a da 45 mg (48%) de compus din titlu ca solid galben. LCMS (ESI, m/z): 666,30 $[M+H]^+$.

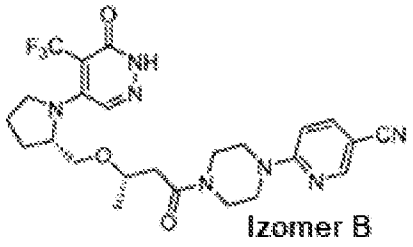
Etapa 8: Sinteză de 6-[4-(3-[[(2S,4S)-4-metoxi-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]propanoil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril.

O soluţie de 6-[4-(3-[[(2S,4S)-4-metoxi-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]propanoil)piperazin -1-il]piridin-3-carbonitril (40 mg, 0,06 mmol, 1,00 echiv) în DCM (3 mL) şi TFA (0,3 mL) a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN. Apoi reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (15,6 mg, 48%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 536,52 [M+H]+, 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,40 (s, 1H), 8,51 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,89 (dd, J = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,60 (s, 1H), 3,90 (p, J = 7,3 Hz, 1H), 3,90-3,63 (m, 6H), 3,61 - 3,51 (m, 5H), 3,51 - 3,43 (m, 3H), 3,47 - 3,34 (m, 3H), 2,55 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 2,31 (dt, J = 12,4, 7,4 Hz, 1H), 1,62 (dt, J = 12,5, 7,5 Hz, 1H).

Exemplul 123: 6-[4-[(3R)-3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]butanoil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril şi 6-[4-[(3S)-3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi] butanoil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril



Izomer A



Izomer B

Etapa 1: Sinteză de 3-(metansulfoniloxi)butanoat de metil

O soluţie de 3-hidroxibutanoat de metil (980 mg, 8,30 mmol, 1,00 echiv), TEA (1,68 g, 16,60 mmol, 2,00 echiv), metansulfonat de metansulfonil (2,17 g, 12,46 mmol, 1,50 echiv) în DCM (10 mL) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. Soluţia rezultată a fost extrasă cu 3x30 mL de DCM şi straturile organice au fost combinate, apoi amestecul rezultat a fost spălat cu 3x20 mL de soluţie apoasă saturată de clorură de amoniu şi uscat pe Na_2SO_4. Amestecul de reacţie a fost concentrat sub vid pentru a da 1,51 g (93%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 197,04 $[M+H]^+$

Etapa 2: Sinteză de acid 3-[[(2S)-1-[(terţ-butoxi)carbonil]pirolidin-2-il]metoxi] butanoic

O soluţie de 3-(metansulfoniloxi)butanoat de metil (1,51 g, 7,70 mmol, 1,00 echiv), hidrură de sodiu (616 mg, 15,40 mmol, 2,00 echiv), (2S)-2-(hidroximetil)pirolidin-1-carboxilat de terţ-butil (1,54 g, 7,65 mmol, 1,00 echiv) în THF (15 mL) a fost agitată timp de 12 ore la temperatura camerei. Reacţia a fost stinsă prin adăugarea a 20 mL de apă. Soluţia rezultată a fost extrasă cu 4x30 mL de EtOAc şi straturile apoase au fost combinate. Valoarea pH-ului straturilor apoase a fost ajustată la 6 cu acid

clorhidric (1 M). Soluţia rezultată a fost extrasă cu 5x20 mL de DCM şi straturile organice au fost combinate şi concentrate sub vid pentru a da 220 mg (9%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 288,17 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Sinteză de clorhidrat de 3-[[(2S)-pirolidin-2-il]metoxi]butanoat metil

O soluţie de acid 3-[[(2S)-1-[(terţ-butoxi)carbonil]pirolidin-2-il]metoxi]butanoic (220 mg, 0,73 mmol, 1,00 echiv) în acid clorhidric/dioxan (10 mL) a fost agitată timp de 30 min la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid pentru a da 200 mg de compus (brut) din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 188,17 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Sinteză de acid 3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]butanoic

O soluţie clorhidrat de acid de 3-[[(2S)-pirolidin-2-il]metoxi]butanoic (200 mg, 0,89 mmol, 1,00 echiv), Int-A6 (147 mg, 0,45 mmol, 0,50 echiv), TEA (181 mg, 1,79 mmol, 2,00 echiv) în EtOH (10 mL) a fost agitată timp de 2 ore la 80°C. Amestecul de reacţie a fost concentrat sub vid şi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu DCM/metanol (9/1) pentru a da 190 mg (44%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 480,21 $[M+H]^+$.

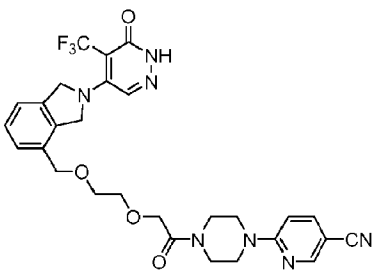
Etapa 5: Sinteză de acid 3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]butanoic

O soluţie de acid 3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] pirolidin-2-il]metoxi]butanoic în DCM (3 mL) şi TFA (0,3 mL) a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN pentru a da 45 mg (88%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 350,12 $[M+H]^+$.

Etapa 6: Sinteză de 6-[4-[(3R)-3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]butanoil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril şi 6-[4-[(3S)-3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]butanoil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de acid 3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] pirolidin-2-il]metoxi]butanoic (45 mg, 0,13 mmol, 1,00 echiv), HATU (73,5 mg, 0,19 mmol, 1,50 echiv), DIEA (50 mg, 0,39 mmol, 3,00 echiv), Int-A4 (28,8 mg, 0,13 mmol, 1,00 echiv) în DMF (3 mL) a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei. Soluţia rezultată a fost purificată prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN. Apoi reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC rezultând (după atribuirea arbitrară a stereochimiei) compuşii din titlu, respectiv, izomerul A (14,4 mg, 22 %) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 520,52 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 12,34 (s, 1H), 8,51 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,93 - 7,82 (m, 1H), 6,93 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,47 (m, 1H), 3,82 (q, J = 6,1 Hz, 1H), 3,69-3,51 (m, 10H), 3,59-3,48 (m, 1H), 3,21 - 3,16 (m, 1H), 2,59 (dd, J = 15,5, 6,7 Hz, 1H), 2,29 (dd, J = 15,5, 5,7 Hz, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,87(s, 1H), 1,64 (m, 2H), 1,09 (d, J = 6,1 Hz, 3H) şi izomerul B (9 mg, 13 %) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 520,55$[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 12,34 (s, 1H), 8,51 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,93 - 7,82 (m, 1H), 6,93 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,47 (m, 1H), 3,82 (q, J = 6,1 Hz, 1H), 3,69-3,51 (m, 10H), 3,59-3,48 (m, 1H), 3,21 - 3,16 (m, 1H), 2,59 (dd, J = 15,5, 6,7 Hz, 1H), 2,29 (dd, J = 15,5, 5,7 Hz, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,87(s, 1H), 1,64 (m, 2H), 1,09 (d, J = 6,1 Hz, 3H).

Exemplul 124: 6-(4-[2-[2-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-il]metoxi)etoxi]acetil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril



Etapa 1: Sinteză de 6-[4-(2-[2-[(terţ-butildimetilsilil)oxi]etoxi]acetil)piperazin-1-il] piridin-3-carbonitril

La o soluţie de 2-[(terţ-butildimetilsilil)oxi]etan-1-ol (1111 mg, 6,30 mmol, 1 echiv) în DMF (10 mL) s-a adăugat NaH (302,4 mg, 12,60 mmol, 2 echiv) în câteva loturi la 0 grade. Soluţia rezultată a fost agitată timp de 15 min la 0^0C. Apoi s-a adaugat 6-[4-(2-cloroacetil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril (2001 mg, 7,56 mmol, 1,2 echiv). Soluţia rezultată a fost agitată timp de încă 4 ore suplimentare la temperatura camerei. Reacţia a fost apoi stinsă prin adăugarea a 10 mL de apă. Soluţia rezultată a fost

extrasă cu 3x30 mL de EtOAc şi straturile organice au fost combinate. Soluţia rezultată a fost spălată cu 3x30 mL de NaCl (apos) şi straturile organice au fost combinate şi concentrate sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (95/5) pentru a da 751 mg (29,5%) de compus din titlu ca ulei incolor. LCMS (ESI, m/z): 405,22 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Sinteză de 6-[4-[2-(2-hidroxietoxi)acetil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de 6-[4-(2-[2-[(terţ-butildimetilsilil)oxi]etoxi]acetil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril (650 mg, 1,61 mmol, 1 echiv), TBAF (504,1 mg, 1,93 mmol, 1,2 echiv) în THF (10 mL) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. Reacţia a fost apoi stinsă prin adăugarea a 10 mL de apă. Soluţia rezultată a fost extrasă cu 3x30 ml de DCM şi straturile organice au fost combinate şi concentrate sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu DCM/metanol (95/5) pentru a da 222 mg (47,6%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 291,14 $[M+H]^+$.

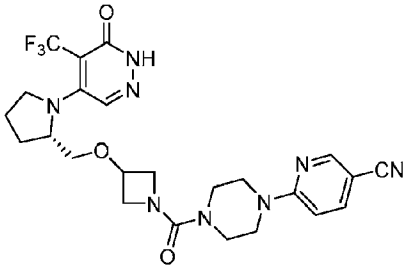
Etapa 3: Sinteză de 6-(4-[2-[2-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-il]metoxi)etoxi]acetil] piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril

La o soluţie de 6-[4-[2-(2-hidroxietoxi)acetil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril (100,6 mg, 0,35 mmol, 1,2 echiv) în THF (5 mL) s-a adăugat NaH (13,9 mg, 0,58 mmol, 2 echiv) la 0°C. Soluţia rezultată a fost agitată timp de 15 min la 0°C. Apoi s-a adăugat metansulfonat de [2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-il]metil (150 mg, 0,29 mmol, 1 echiv). Soluţia rezultată a fost agitată timp de 2 ore suplimentare la temperatura camerei. Reacţia a fost apoi stinsă prin adăugarea a 10 mL de apă. Soluţia rezultată a fost extrasă cu 3x30 mL de EtOAc şi straturile organice au fost combinate şi uscate pe sulfat de sodiu anhidru. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu DCM/metanol (99/1) pentru a da 33 mg (16%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 714,30 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Sinteză de 6-(4-[2-[2-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-il]metoxi)etoxi]acetil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril

O soluţie de 6-(4-[2-[2-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-il]metoxi)etoxi]acetil]piperazin-1-il) piridin-3-carbonitril (33 mg, 0,05 mmol, 1echiv) în DCM (5 mL) şi TFA (0,5 mL) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN. Apoi reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (5,1 mg, 18,9%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 584,22 $[M+H]^+$, ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ :12,49 (s, 1H), 8,47 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,85 (dd, J = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 7,27 (q, J = 4,7 Hz, 3H), 6,85 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,93 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,61 (d, J= 4,2 Hz, 8H), 3,49 (m, 4H).

Exemplul 125: 6-[4-(3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] pirolidin-2-il]metoxi]azetidin-1-carbonil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril



Etapa 1: Sinteză de 4-nitrofenil 4-(5-cianopiridin-2-il)piperazin-1-carboxilat

O soluţie de Int-A4 (1 g, 5,31 mmol, 1 echiv), DIEA (1,38 g, 10,68 mmol, 2,01 echiv), carbonocloridat de 4-nitrofenil (1,07 g, 5,31 mmol, 1,00 echiv) în DCM (20 mL) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (70/30) pentru a da 1,7 g (90%) de compus din titlu ca solid galben. LCMS (ESI, m/z): 354,33 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Sinteză de 6-[4-(3-hidroxiazetidin-1-carbonil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de 4-nitrofenil 4-(5-cianopiridin-2-il)piperazin-1-carboxilat (1,7 g, 4,81 mmol, 1 echiv), DIEA (1,25 g, 9,67 mmol, 2,01 echiv), clorhidrat de azetidin-3-ol (1,05 g, 9,58 mmol, 1,99 echiv) în butan-1-ol (20 mL) a fost agitată timp de 16 ore la 120°C. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost dizolvat în 30 mL de DCM. Straturile organice au fost spălate cu 20 ml de carbonat de sodiu saturat apos. Straturile organice au fost combinate şi uscate pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrate

sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu DCM/metanol (5/95) pentru a da 600 mg (43%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 288,32 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Sinteză de (2S)-2-[([1-[4-(5-cianopiridin-2-il)piperazin-1-carbonil] azetidin-3-il]oxi)metil]pirolidin-1-carboxilat de terţ-butil

O soluţie de 6-[4-(3-hidroxiazetidin-1-carbonil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril (600 mg, 2,09 mmol, 1,00 echiv), NaH (250 mg, 10,42 mmol, 4,99 echiv), (2S)-2-[(metansulfoniloxi)metil]pirolidin-1-carboxilat de terţ-butil (583 mg, 2,09 mmol, 1 echiv) în THF (30 mL) a fost agitată timp de 3 zile la 80°C. Reacţia a fost apoi stinsă prin adăugarea a 30 mL de apă. Soluţia rezultată a fost extrasă cu 3x30 mL de EtOAc şi straturile organice au fost combinate şi uscate pe sulfat de sodiu anhidru. Straturile organice au fost concentrate sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (90/10) pentru a da 250 mg (25%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 471,56 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Sinteză de 6-[4-(3-[[(2S)-pirolidin-2-il]metoxi]azetidin-1-carbonil) piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de (2S)-2-[([1-[4-(5-cianopiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]azetidin-3-il] oxi)metil]pirolidin-1-carboxilat de terţ-butil (150 mg, 0,32 mmol, 1 echiv), TFA (0,3 mL) în DCM (5 mL) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid pentru a da 130 mg de compus (brut) din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 371,45 $[M+H]^+$.

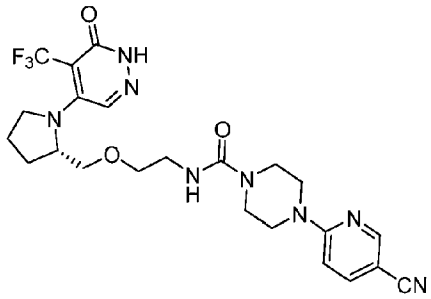
Etapa 5: Sinteză de 6-[4-(3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]azetidin-1-carbonil) piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de 6-[4-(3-[[(2S)-pirolidin-2-il]metoxi]azetidin-1-carbonil)piperazin-1-il] piridin-3-carbonitril (120 mg, 0,32 mmol, 1 echiv), TEA (98 mg, 0,97 mmol, 2,99 echiv), Int-A6 (127,3 mg, 0,39 mmol, 1,20 echiv) în EtOH (20 mL) a fost agitată timp de 16 ore la 70°C. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc pentru a da 120 mg (56%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 663,78 $[M+H]^+$.

Etapa 6: Sinteză de 6-[4-(3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]azetidin-1-carbonil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de 6-[4-(3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]azetidin-1-carbonil)piperazin-1-il] piridin-3-carbonitril (120 mg, 0,18 mmol, 1 echiv), TFA (0,8 mL) în DCM (8 mL) a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN. Apoi reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (35,0 mg, 36,3%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 532,52 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 12,36 (s, 1H), 8,50 (d, J= 2,2 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,92 - 7,82 (m, 1H), 6,91 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,05 (d, J= 8,2 Hz, 2H), 3,64 - 3,44 (m, 10H), 3,32 - 3,15 (m, 4H), 2,36 - 2,11 (m, 1H), 1,91 (s, 1H), 1,67 (m, 2H).

Exemplul 126: 4-(5-cianopiridin-2-il)-N-(2-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]etil)piperazin-1-carboxamidă



Etapa 1: Sinteză de 5-[(2S)-2-[(2-hidroxietoxi)metil]pirolidin-1-il]-4-(trifluorometil) -2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de metansulfonat de [(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metil (900 mg, 1,91 mmol, 1,00 echiv), şi Cs_2CO_3 (1,868 g, 5,73 mmol, 3,00 echiv) în etan-1,2-diol (20 mL) a fost agitată timp de 6 ore la 80°C. Reacţia a fost stinsă prin adăugarea a 150 ml de apă şi extrasă cu 300 mL de EtOAc, straturile organice au fost combinate şi concentrate sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu cu EtOAc/eter de petrol (1/1) pentru a da 400 mg (48%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 438,53 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Sinteză de 5-[(2S)-2-[(2-azidoetoxi)metil]pirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de 5-[(2S)-2-[(2-hidroxietoxi)metil]pirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (400 mg, 0,91 mmol, 1,00 echiv), DBU (278 mg, 1,83 mmol, 3,00 echiv), şi DPPA (502 mg, 1,82 mmol, 2,00 echiv) în toluen (5 mL) a fost agitată timp de 5 ore la 80°C. După ce s-au adăugat 300 mL EtOAc la soluţia rezultată, amestecul rezultat a fost spălat cu 2x100 mL de carbonat de sodiu şi concentrat sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu cu EtOAc/eter de petrol (3/7) pentru a da 320 mg (76%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 463,54 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Sinteză de 5-[(2S)-2-[(2-aminoetoxi)metil]pirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de 5-[(2S)-2-[(2-azidoetoxi)metil]pirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (320 mg, 0,69 mmol, 1,00 echiv), şi paladiu carbon (80 mg) în metanol (20 mL) a fost agitată 5 ore la 60°C sub atmosferă de hidrogen. Solidele au fost filtrate. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid pentru a da 260 mg (86%) de compus din titlu ca solid verde. LCMS (ESI, m/z): 437,54 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Sinteză de 4-nitrofenil 4-(5-cianopiridin-2-il)piperazin-1-carboxilat

O soluţie de Int-A4 (1 g, 3,83 mmol, 1,00 echiv), TEA (1,36 g, 13,44 mmol, 3,50 echiv), şi carbonocloridat de 4-nitrofenil (773 mg, 3,84 mmol, 1,00 echiv) în DCM (50 mL) a fost agitată 1 oră la 25° C. Apoi s-au adăugat 5 mL de EA. Solidele au fost colectate prin filtrare pentru a da 1 g (74%) de compus din titlu ca solid galben deschis. LCMS (ESI, m/z): 354,33 $[M+H]^+$.

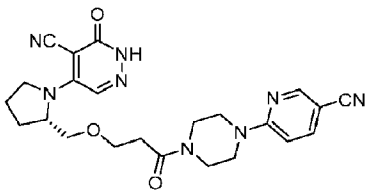
Etapa 5: Sinteză de 4-(5-cianopiridin-2-il)-N-(2-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]etil) piperazin-1-carboxamidă

O soluţie de 5-[(2S)-2-[(2-aminoetoxi)metil]pirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (250 mg, 0,57 mmol, 1,00 echiv), carbonat de potasiu (237 mg, 1,71 mmol, 3,00 echiv), şi 4-nitrofenil 4-(5-cianopiridin-2-il)piperazin-1-carboxilat (364 mg, 1,03 mmol, 1,80 echiv) în DMF (4 mL) a fost agitată 5 ore la 80°C. Amestecul de reacţie a fost diluat cu H_2O (200 mL). Soluţia rezultată a fost extrasă cu EtOAc 3x150 mL, apoi straturile organice au fost combinate şi concentrate sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu cu EtOAc pentru a da 322 mg (86%) de compus din titlu ca ulei incolor. LCMS (ESI, m/z): 651,77 $[M+H]^+$.

Etapa 6: Sinteză de 4-(5-cianopiridin-2-il)-N-(2-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]etil) piperazin-1-carboxamidă

O soluţie de 4-(5-cianopiridin-2-il)-N-(2-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]etil)piperazin-1-carboxamidă (300 mg, 0,46 mmol, 1,00 echiv), şi TFA/DCM (12 mL) în DCM (10 mL) a fost agitată 1 otă la 25°C. Valoarea pH-ului soluţiei a fost ajustată la 8 cu NH_3/CH_3OH. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN şi rezultând compusul din titlu 88,2 mg (37%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 521,2 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,43-8,42 (d, J = 1,6, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,79-7,75 (m,1H), 7,21 - 6,86 (m, 1H), 4,62-4,59(d, 1H), 3,79 - 3,71 (m, 4H), 3,66-3,64 (m,2H), 3,60 - 3,42 (m, 8H), 3,43 - 3,26 (m, 2H), 2,26-2,23 (t, J= 6,4 Hz, 1H), 2,01-1,99 (t, J= 5,4 Hz, 1H), 1,74-1,70 (m, 2H).

Exemplul 127: 4-(5-cianopiridin-2-il)-N-(2-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]etil(piperazin-1-carboxamidă



Etapa 1: Sinteză de 4-bromo-5-[(2S)-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il]-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de Int-A8 (5,6 g, 14,58 mmol, 1,00 echiv), TEA (2,95 g, 29,15 mmol, 2,00 echiv), şi [(2S)-pirolidin-2-il]metanol (1,47 g, 14,53 mmol, 1,00 echiv) în etanol (200 mL) a fost agitată timp de 1 oră la 80°C. Soluţia rezultată a fost extrasă cu EtOAc 3x50 mL. Apoi straturile organice a fost combinate şi concentrate sub vid pentru a da 5 g (85%) de compus din titlu ca solid galben. LCMS (ESI, m/z): 405,37 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Sinteză de 5-[(2S)-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il]-3-oxo-2-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-4-carbonitril

O soluţie de 4-bromo-5-[(2S)-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il]-2-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (2 g, 4,95 mmol, 1,00 echiv), şi CuCN (1,3 g, 3,00 echiv) în NMP (10 mL) a fost

agitată timp de 2 ore la 120°C. Soluţia rezultată a fost extrasă cu 3x30 mL de eter şi straturile organice au fost combinate. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu cu EtOAc/eter de petrol (1/0) pentru a da 680 mg (39%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 351,49 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Sinteză de 3-[[2-(5-ciano-6-oxo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metoxi]propanoat

O soluţie de 5-[1-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il]-3-oxo-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-4-carbonitril (360 mg, 0,90 mmol, 1,00 echiv), Cs_2CO_3 (368 mg, 1,13 mmol, 1,10 echiv), şi prop-2-enoat de terţ-butil (659 mg, 5,14 mmol, 5,00 echiv) în CH_3CN (20 mL) a fost agitată 2 zile la 40°C. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu cu EtOAc/eter de petrol (1/2) pentru a da 130 mg (27%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 479,66 $[M+H]^+$.

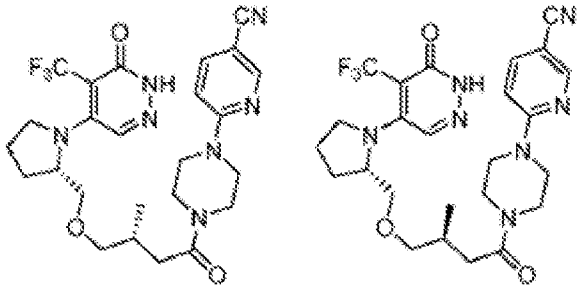
Etapa 4: Sinteză de acid 3-[[(2S)-1-(5-ciano-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il) pirolidin-2-il]metoxi]propanoic

O soluţie de 3-[[(2S)-1-(5-ciano-6-oxo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il)pirolidin-2-il]metoxi]propanoat de terţ-butil (130 mg, 0,27 mmol, 1,00 echiv), în acid clorhidric/dioxan (20 mL) a fost agitată timp de 1 oră la 25°C. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN (1/1) pentru a da 70 mg (88%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 293,29 $[M+H]^+$.

Etapa 5: Sinteză de 5-[(2S)-2-([3-[4-(5-cianopiridin-2-il)piperazin-1-il]-3-oxopropoxi]metil)pirolidin-1-il]-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-carbonitril

O soluţie de acid 3-[[(2S)-1-(5-ciano-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)pirolidin-2-il]metoxi]propanoic (60 mg, 0,21 mmol, 1,00 echiv), HATU (80 mg, 0,21 mmol, 1,00 echiv), DIEA (108 mg, 0,84 mmol, 4,00 echiv), şi Int-A4 (55 mg, 0,21 mmol, 1,00 echiv) în DMF (2 mL) a fost agitată timp de 1 oră la 25°C. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN şi rezultând compusul din titlu 18,7 mg (20%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 463,19 $[M+H]^+$, ^1H RMN (Metanol-d_4, 400 MHz) δ: 8,42 (dd, J= 2,4, 0,8 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,76 (dd, J= 9,1, 2,4 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 9,1, 0,8 Hz, 1H), 4,70 (dr, 1H), 4,03 (dr, 1H), 3,78-3,58 (dd, J= 6,3, 4,9 Hz, 13H), 2,67-2,63 (t, J= 5,8 Hz, 2H), 2,17 - 1,95 (m, 4H).

Exemplul 128: 6-[4-[(3R)-metil-4-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]butanoil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril şi 6-[4-[(3S)-metil-4-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]butanoil]-piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril



Izomer A Izomer B

Etapa 1: Sinteză de (2E)-4-bromo-3-metilbut-2-enoat de metil

O soluţie de 3-metilbut-2-enoat de metil (5 g, 43,80 mmol, 1,00 echiv), NBS (8,5 g, 47,76 mmol, 1,09 echiv) şi BPO (1,1 g, 4,29 mmol, 0,10 echiv) în CCl_4 (200 mL) a fost agitată peste noapte la 80°C. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu cu EtOAc/eter de petrol (1:10). Acet lucru a condus la 6 g (71%) de compus din titlu ca un ulei. GCMS (m/z): 190.

Etapa 2: Sinteză de (2E)-3-metil-4-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]but-2-enoat

O soluţie de 5-[(2S)-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (1,6 g, 4,07 mmol, 1,00 echiv), (2E)-4-bromo-3-metilbut-2-enoat de metil (870 mg, 4,51 mmol, 1,11 echiv), Rockphos (574 mg), Cs_2CO_3 (2,7 g, 8,29 mmol, 2,04 echiv) şi $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ (870 mg) în dioxan (30 mL) a fost agitată timp de 20 ore la 100°C sub o atmosferă inertă de azot. Soluţia rezultată a fost diluată cu 200 mL de EtOAc. Amestecul rezultat a fost spălat cu 2x50 mL de apă şi 1x50 mL de saramură. Straturile organice au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrate sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu cu EtOAc/eter

de petrol (1:2). Acest lucru a condus la 1,3 g de compus (brut) din titlu ca ulei. LCMS (ESI, m/z): 506,23 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Sinteză de 3-metil-4-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]butanoat

O soluţie de (2E)-3-metil-4-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]but-2-enoat de metil (1,3 g, 2,57 mmol, 1,00 echiv) şi paladiu carbon (200 mg) în DCM (30 mL) şi metanol (30 mL) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei sub o atmosferă inertă de hidrogen. Solidele au fost filtrate. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu cu EtOAc/eter de petrol (1:2). Acest lucru a condus la 1 g de compus (brut) din titlu ca solid. LCMS (ESI, m/z): 508,24 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Sinteză de acid 3-metil-4-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]butanoic

La o soluţie agitată de 3-metil-4-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]butanoat de metil (330 mg, 0,65 mmol, 1,00 echiv) în THF (6 mL) şi apă (2 mL), s-a adăugat $LiOH \cdot H_2O$ (100 mg, 2,38 mmol, 3,67 echiv). Soluţia rezultată a fost agitată timp de 5 ore la temperatura camerei. Valoarea pH-ului soluţiei a fost ajustată la 1 cu acid clorhidric (1 M M). Soluţia rezultată a fost diluată cu 200 mL de EtOAc. Amestecul rezultat a fost spălat cu 2x50 mL de saramură. Straturile organice au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrate sub vid. Acest lucru a condus la 300 mg de compus (brut) din titlu ca un ulei. LCMS (ESI, m/z): 494,23 $[M+H]^+$.

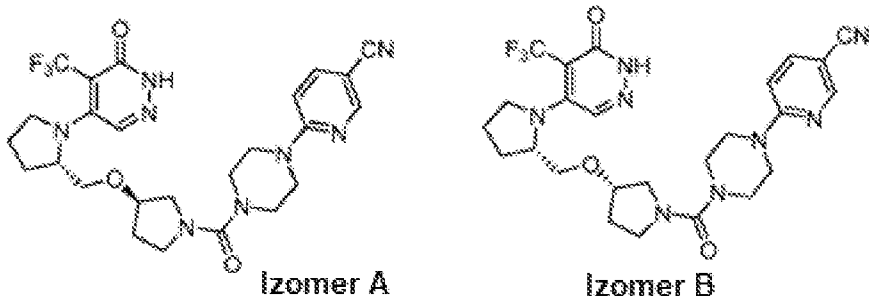
Etapa 5: Sinteză de 3-metil-4-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1, acid 6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]butanoic

O soluţie de acid 3-metil-4-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]butanoic (300 mg, 0,61 mmol, 1,00 echiv) în acid clorhidric/dioxan (10 mL) a fost agitată peste noapte la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Acest lucru a condus la 200 mg de compus (brut) din titlu ca solid. LCMS (ESI, m/z): 364,15 $[M+H]^+$.

Etapa 6: Sinteză de 6-[4-[(3R)-metil-4-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]butanoil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril şi 6-[4-[(3S)-metil-4-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]butanoil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril

La o soluţie agitată de acid 3-metil-4-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]butanoic (200 mg, 0,55 mmol, 1,00 echiv) în DMF (10 mL), s-au adăugat Int-A4 (125 mg, 0,66 mmol, 1,21 echiv), DIPEA (0,5 mL) şi HATU (280 mg, 0,74 mmol, 1,34 echiv). Soluţia rezultată a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN. Apoi reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC şi Chiral-Prep-HPLC rezultând (după atribuirea arbitrară a stereochimiei) compuşii din titlu, respectiv, izomerul A (47,7 mg, 73 %) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 534,35 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,45 (dd, J= 2,3, 0,8 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,78 (dd, J= 9,1, 2,4 Hz, 1H), 6,90 (dd, J= 9,1, 0,8 Hz, 1H), 4,73 - 4,63 (m, 1H), 3,78 - 3,62 (m, 8H), 3,59 - 3,53 (m, 2H), 3,43 - 3,35 (m, 4H), 2,45 (q, J= 8,8 Hz, 1H), 2,29 - 2,13 (m, 3H), 2,07 - 1,97 (m, 1H), 1,83 - 1,61 (m, 2H), 0,95 (d, J = 6,4 Hz, 3H). Rt = 4,919 min (CHIRALPAK IG-3, 0,46* 10cm; 3um, MtBE(0,1%DEA):MeOH = 90:10, 1,0 ml/min) şi izomerul B (41,3 mg, 64 %) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 534,15 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,45 (dd, J= 2,3, 0,8 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,78 (dd, J= 9,1, 2,3 Hz, 1H), 6,89 (dd, J= 9,1, 0,8 Hz, 1H), 4,68 (qd, J= 7,9, 2,7 Hz, 1H), 3,79 - 3,65 (m, 8H), 3,64 - 3,57 (m, 2H), 3,46 (dd, J= 9,1, 4,2 Hz, 1H), 3,43 - 3,34 (m, 2H), 3,25 (dd, J= 9,2, 6,0 Hz, 1H), 2,47 (q, J= 9,0 Hz, 1H), 2,29 - 2,14 (m, 3H), 2,06 - 1,98 (m, 1H), 1,83 - 1,62 (m, 2H), 0,90 (d, J = 6,3 Hz, 3H). Rt = 6,472 min (CHIRALPAK IG-3, 0,46* 10cm; 3um, MtBE(0,1%DEA):MeOH = 90:10, 1,0 ml/min).

Exemplul 129: 6-[4-[(3R)-3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]pirolidin-1-carbonil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril şi 6-[4-[(3S)-3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]pirolidin-1-carbonil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril



Etapa 1: Sinteză de 4-nitrofenil 4-(5-cianopiridin-2-il)piperazin-1-carboxilat

La o soluţie de Int-A4 (500 mg, 2,23 mmol, 1,00 echiv) şi TEA (676 mg, 6,68 mmol, 3,00 echiv) în DCM (10 mL), s-a adăugat apoi carbonocloridat de 4-nitrofenil (450 mg, 2,23 mmol, 1,00 echiv), apoi soluţia rezultată a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei, şi apoi soluţia rezultată a fost diluată cu 10 mL de apă, extrasă cu 2x10 mL de DCM şi straturile organice au fost combinate, spălate cu 1x10 mL de saramură, uscate pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrate sub vid, şi apoi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol pentru a da 520 mg (66%) de compus din titlu ca solid galben.LCMS (ESI, m/z): 354,11 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Sinteză de 6-[4-(3-hidroxipirolidin-1-carbonil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de clorhidrat de pirolidin-3-ol (175 mg, 1,42 mmol, 1,00 echiv), 4-(5-cianopiridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de 4-nitrofenil (500 mg, 1,42 mmol, 1,00 echiv) şi carbonat de potasiu (390 mg, 2,82 mmol, 2,00 echiv) în DMF (5 mL) a fost agitată timp de 2 ore la 80°C, şi apoi soluţia rezultată a fost diluată cu 15 mL de apă, extrasă cu 3x15 mL de EtOAc şi straturile organice au fost combinate, spălate cu 1x15 mL de saramură, uscate pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrate sub vid, şi apoi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol pentru a da 280 mg (66%) de compus din titlu ca solid galben. LCMS (ESI, m/z): 302,15 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Sinteză de (2S)-2-[([1-[4-(5-cianopiridin-2-il)piperazin-1-carbonil] pirolidin-3-il]oxi)metil]pirolidin-1-carboxilat de terţ-butil

La o soluţie de 6-[4-(3-hidroxipirolidin-1-carbonil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril (400 mg, 1,33 mmol, 1,00 echiv) în DMF (8 mL), s-a adăugat apoi hidrură de sodiu (159 mg, 6,62 mmol, 3,00 echiv), apoi soluţia rezultată a fost agitată timp de 15 min la temperatura camerei, şi apoi s-a adăugat (2S)-2-[(metansulfoniloxi) metil]pirolidin-1-carboxilat de terţ-butil (556 mg, 1,99 mmol, 1,50 echiv), soluţia rezultată a fost agitată timp de 12 ore la 80°C într-o baie cu ulei, apoi soluţia rezultată a fost stinsă prin adăugarea de 15 mL de apă, extrasă cu 3x15 mL de EtOAc şi straturile organice au fost combinate, spălate cu 1x15 mL de saramură şi uscate pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrate sub vid, şi apoi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc pentru a da 85 mg (13%) de compus din titlu ca solid galben deschis. LCMS (ESI, m/z): 485,28 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Sinteză de 6-[4-(3-[[(2S)-pirolidin-2-il]metoxi]pirolidin-1-carbonil) piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de (2S)-2-[([1-[4-(5-cianopiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]pirolidin-3-il] oxi)metil]pirolidin-1-carboxilat de terţ-butil (85 mg, 0,18 mmol, 1,00 echiv) şi TFA (0,2 mL) în DCM (1,0 mL) a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei, şi apoi soluţia rezultată a fost concentrată sub vid pentru a da 56 mg de compus din titlu ca ulei brut galben. LCMS (ESI, m/z): 385,23 $[M+H]^+$.

Etapa 5: Sinteză de 6-[4-(3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-iripirolidin-2-il]metoxi]pirolidin-1-carbonil) piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril

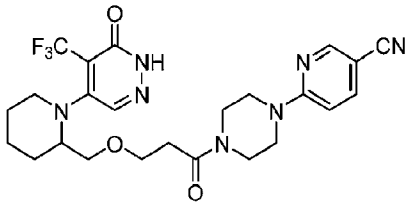
O soluţie de Int-A6 (47,7 mg, 0,15 mmol, 1,00 echiv), 6-[4-(3-[[(2S)-pirolidin-2-il]metoxi]pirolidin-1-carbonil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril (50 mg, 0,13 mmol, 1,00 echiv) şi TEA (51,7 mg, 0,51 mmol, 3,00 echiv) în etanol (5 mL) a fost agitată timp de 1 oră la 60°C, şi apoi soluţia rezultată a fost concentrată sub vid, şi apoi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu DCM/metanol (15:1) pentru a da 89 mg (91%) de compus din titlu ca solid galben deschis. LCMS (ESI, m/z):677,31 [M+H]+.

Etapa 6: Sinteză de 6-[4-[(3R)-3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]pirolidin-l-carbonil]piperazin-1-il] piridin-3-carbonitril şi 6-[4-[(3S)-3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]pirolidin-1-carbonil]piperazin-1-il] piridin-3-carbonitril

O soluţie de 6-[4-(3-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]pirolidin-1-carbonil)piperazin-1-il] piridin-3-carbonitril (85 mg, 0,13 mmol, 1 echiv) şi TFA (1mL) în DCM (5 mL) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei, şi apoi soluţia rezultată a fost concentrată sub vid şi apoi reziduul a fost purificat prin Prep-

HPLC rezultând (după atribuirea arbirtrară a stereochimiei), compuşii din titlu, respectiv, izomerul A (14,1 mg, 20,5%) ca un solid alb. LCMS (ESI, m/z): 547,15 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR(Metanol-d4, 300 MHz): δ 8,43 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,78 (dd, *J* = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,67- 4,61 (m, 1H), 4,07 (s, 1H), 3,80-3,65 (m, 6H), 3,57-3,35 (m, 7H), 3,33-3,26 (m, 3H), 2,27 (d, *J*= 7,7 Hz, 1H), 2,03-1,82 (m, 3H), 1,81-1,56 (m, 2H); tR = 3,580 min (CHIRALPAK AS-3, 0,46*100mm; 3um, EtOH(0,1%DEA), 4,0mL/min) şi izomerul B (9,7 mg, 14,1%) ca un solid alb. LCMS (ESI, m/z): 547,15 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR(Metanol-d*4*, 300 MHz) :δ 8,43 (d, *J* = 2,4, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,78 (dd, *J* = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,65-4,61 (m, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,81-3,66 (m, 6H), 3,57 (dd, *J*= 12,0, 4,2 Hz, 1H), 3,47- 3,34 (m, 6H), 3,31-3,24 (m, 3H), 2,26 (dt, *J* = 13,8, 6,7 Hz, 1H), 2,06-1,97 (m, 2H), 1,93-1,55 (m, 3H). tR = 2,821 min (CHIRALPAK IA, 0,46* 55cm;5um, EtOH(0,1%DEA), 4,0mL/min).

Exemplul 130: 6-[4-[3-([1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] piperidin-2-il]metoxi)propanoil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril.



Etapa 1: Sinteză de 4-bromo-5-[2-(hidroximetil)piperidin-1-il]-2-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă.

O soluţie de (piperidin-2-il)metanol (2 g, 17,3 mmol, 1,00 echiv), DIEA (9 g, 69,6 mmol, 4,00 echiv), Int-A8 (6,6 g, 17,2 mmol, 1,00 echiv) în IPA (30 mL) a fost agitată timp de 12 ore la 100°C. Solventul a fost concentrat sub vid şi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1:2) pentru a da 4,17 g (58%) de compus din titlu ca solid. LCMS (ESI, m/z): 418,12 [M+H]+.

Etapa 2: Sinteză de 3-[[1-(5-bromo-6-oxo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il)piperidin-2-il]metoxi]propanoat de metil

O soluţie de 4-bromo-5-[2-(hidroximetil)piperidin-1-il]-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (830 mg, 2,00 mmol, 1,00 echiv), Cs_2CO_3 (1300 mg, 4 mmol, 2,00 echiv), prop-2-enoat de metil (720 mg, 8,00 mmol, 4,00 echiv) în DMF (15 mL) a fost agitată timp de 16 ore la temperatura camerei. Soluţia rezultată a fost stinsă cu 60ml H_2O, apoi soluţia a fost extrasă cu EtOAc (3 x 60 mL) şi straturile organice combinate. Soluţia a fost uscată pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrată sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (20:80) pentru a da 800 mg (95%) de compus din titlu ca solid. LCMS (ESI, m/z): 504,16 [M+H]+.

Etapa 3: Sinteză de 3-([1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]piperidin-2-il]metoxi)propanoat de metil.

O soluţie de 3-[[1-(5-bromo-6-oxo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il)piperidin-2-il]metoxi]propanoat de metil (750 mg, 1,49 mmol, 1,00 echiv), CuI (30 mg, 0,16 mmol, 0,10 echiv), 2,2-difluoro-2-sulfoacetat de etil (1,5 g, 7,28 mmol, 5,00 echiv) în DMF (10 mL) a fost agitată timp de 5 ore la 80°C. Soluţia rezultată a fost stinsă cu 30 ml H_2O, apoi soluţia a fost extrasă cu EtOAc (3 x 30 mL) şi straturile organice combinate. Soluţia a fost uscată pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrată sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (30:70) pentru a da 750 mg (80%) de compus din titlu ca solid. LCMS (ESI, m/z): 494,23 [M+H]+.

Etapa 4: Sinteză de acid 3-([1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]piperidin-2-il]metoxi)propanoic

O soluţie de 3-([1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]piperidin-2-il]metoxi)propanoat de metil (750 mg, 1,52 mmol, 1,00 echiv), apă(2 mL), LiOH (180 mg, 7,52 mmol, 5,00 echiv) în THF (10 mL) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH3CN pentru a da 500 mg (66%) de compus din titlu ca solid. LCMS (ESI, m/z): 480,23 [M+H]+.

Etapa 5: Sinteză de 6-[4-[3-([1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]piperidin-2-il]metoxi)propanoil]piperazin-1-il] piridin-3-carbonitril.

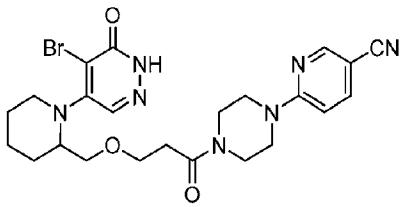
O soluţie de acid 3-([1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]piperidin-2-il]metoxi)propanoic (500 mg, 1,04 mmol, 1,00 echiv), HATU (520 mg, 1,37 mmol, 1,30 echiv), DIEA (270 mg, 2,09 mmol, 2,00 echiv), Int-A4 (200 mg, 1,06 mmol, 1,00 echiv) în DMF (3 mL) a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei. Soluţia rezultată a fost stinsă cu 20 ml de H_2O, apoi soluţia a fost extrasă cu EtOAc (3 x 30 mL) şi straturile organice au fost combinate. Soluţia

a fost uscată pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrată sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1:1) pentru a da 550 mg (81%) de compus din titlu ca solid LCMS (ESI, m/z): 650,31 [M+H]+.

Etapa 6: Sinteză de 6-[4-[3-([1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] piperidin-2-il]metoxi)propanoil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril.

O soluţie de 6-[4-[3-([1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]piperidin-2-il]metoxi)propanoil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril (550 mg, 0,85 mmol, 1,00 echiv), TFA (2 mL) în DCM (10 mL) a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN. Apoi reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (57,0 mg, 13,1 %) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 520,30 [M+H]+, ^{1}HNMR (DMSO-*d6*, 300 MHz) δ: 12,53 (s, 1H), 8,51 (d, *J*= 1,8 Hz, 1H), 7,92 - 7,87 (m, 2H), 6,93 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,96 (s, 1H), 3,79 (t, *J* = 2,1 Hz, 1H), 3,66 - 3,42 (m, 12H), 3,24 - 3,20 (m, 1H), 2,49 - 2,43 (m, 2H), 1,84 - 1,73 (m, 3H), 1,71 - 1,52 (m, 3H).

Exemplul 131: 6-(4-(3-((1-(5-bromo-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)piperidin-2-il) metoxi)propanoil)piperazin-1-il)nicotinonitril.



Etapa 1: Acid 3-((1-(5-bromo-6-oxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)piperidin-2-il)metoxi)propanoic.

O soluţie de 3-((1-(5-bromo-6-oxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)piperidin-2-il)metoxi)propanoat de metil (503 mg, 1,00mmol, 1,00 echiv), apă (2 mL), LiOH (120 mg, 5,00 mmol, 5,00 echiv) în THF (10 mL) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN pentru a da 395 mg (81%) de compus din titlu ca solid. LCMS (ESI, m/z): 490,14 [M+H]+.

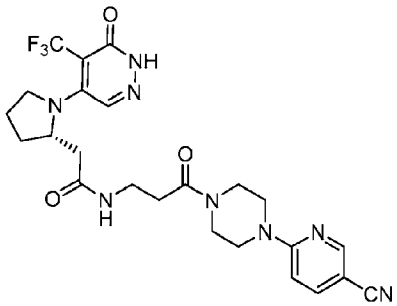
Etapa 2: 6-(4-(3-((1-(5-bromo-6-oxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)piperidin-2-il)metoxi)propanoil)piperazin-1-il)nicotinonitril.

O soluţie de acid 3-((1-(5-bromo-6-oxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)piperidin-2-il)metoxi)propanoic (395 mg, 0,80 mmol, 1,00 echiv), HATU (365 mg, 0,96 mmol, 1,20 echiv), DIEA (230 mg, 1,60 mmol, 2,00 echiv), Int-A4 (150 mg, 0,80 mmol, 1,00 echiv) în DMF (3 mL) a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei. Soluţia rezultată a fost stinsă cu 20 ml de H_2O, apoi soluţia a fost extrasă cu EtOAc (3 x 30 mL) şi straturile organice combinate. Soluţia a fost uscată pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrată sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1:1) pentru a da 417 mg (79%) de compus din titlu ca solid LCMS (ESI, m/z): 660,24 [M+H]+.

Etapa 3: 6-(4-(3-((1-(5-bromo-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)piperidin-2-il) metoxi)propanoil)piperazin-1-il)nicotmonitril.

O soluţie de 6-(4-(3-((1-(5-bromo-6-oxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)piperidin-2-il)metoxi)propanoil)piperazin-1-il)nicotinonitril (417 mg, 0,63 mmol, 1,00 echiv), TFA (2 mL) în DCM (10 mL) a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN. Apoi reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (32,5 mg, 30,1%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 532,25 [M+H]+, ^{1}HNMR (DMSO-*d6*, 300 MHz) δ: 12,68 (s, 1H), 8,51 (d, *J*= 1,8 Hz, 1H), 7,89 (dd, *J* = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 6,93 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,83 (t, *J*= 2,1 Hz, 1H), 3,68 -3,66 (m, 4H), 3,65 -3,40 (m, 8H), 3,26 - 3,20 (m, 1H), 2,49 - 2,43 (m, 2H), 1,84 - 1,52 (m, 6H).

Exemplul 132: N-[3-[4-(5-cianopiridin-2-il)piperazin-1-il]-3-oxopropil]-2-[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]acetamidă



Etapa 1: Sinteză de N-[3-[4-(5-cianopiridin-2-il)piperazin-1-il]-3-oxopropil] carbamat de terţ-butil

O soluţie de Int-A4 (500 mg, 2,23 mmol, 1,00 echiv), DIEA (863 mg, 6,68 mmol, 3,00 echiv), HATU (1,27 g, 3,34 mmol, 1,50 echiv), acid 3-{[(terţ-butoxi)carbonil] amino}propanoic (422 mg, 2,23 mmol, 1,00 echiv) în DMF (5 mL) a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei. Soluţia rezultată a fost purificată prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN pentru a da 620 mg (78%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 360,20 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Sinteză de clorhidrat de 6-[4-(3-aminopropanoil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de N-[3-[4-(5-cianopiridin-2-il)piperazin-1-il]-3-oxopropil]carbamat de terţ-butil (610 mg, 1,70 mmol, 1,00 echiv) în acid clorhidric/dioxan (5 mL, 1,00 echiv) a fost agitată timp de 30 min la temperatura camerei. Soluţia rezultată a fost concentrată sub vid pentru a da 260 mg (52%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 260,14$[M+H]^+$.

Etapa 3: Sinteză de clorhidrat de acid 2-[(2S)-pirolidin-2-il]acetic

O soluţie de acid 2-[(2S)-1-[(terţ-butoxi)carbonil]pirolidin-2-il]acetic (200 mg, 0,87 mmol, 1,00 echiv) în acid clorhidric/dioxan (5 mL) a fost agitată timp de 30 min la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid pentru a da 160 mg de compus (brut) din titlu ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 130,08 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Sinteză de acid 2-[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4yl]pirolidin-2-il]acetic

O soluţie de clorhidrat de acid 2-(pirolidin-2-il)acetic (160 mg, 0,97 mmol, 1,00 echiv), Int-A6 (319 mg, 0,97 mmol, 1,00 echiv), TEA (195 mg, 1,93 mmol, 2,00 echiv) în etanol (5 mL) a fost agitată timp de 2 ore la 80°C. Amestecul de reacţie a fost concentrat sub vid, reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu DCM/metanol (9/1) pentru a oferi 320 mg (79%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 422,16 $[M+H]^+$.

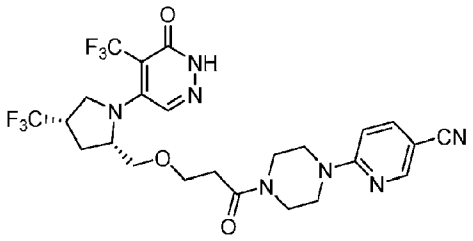
Etapa 5: Sinteză de acid 2-[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2il]acetic

O soluţie de acid 2-[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]acetic (310 mg, 0,74 mmol, 1,00 echiv) în acid clorhidric/dioxan (5 mL) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN pentru a da 80 mg (37%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 292,08 $[M+H]^+$.

Etapa 6: Sinteză de N-[3-[4-(5-cianopiridin-2-il)piperazin-1-il]-3-oxopropil]-2-[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]acetamidă

O soluţie de acid 2-[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] pirolidin-2-il]acetic (60 mg, 0,21 mmol, 1,00 echiv), DIEA (80 mg, 0,62 mmol, 3,00 echiv), HOBT (42 mg, 0,31 mmol, 1,50 echiv), EDCI (59,4 mg, 0,31 mmol, 1,50 echiv), clorhidrat de 6-[4-(3-aminopropanoil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril (122 mg, 0,41 mmol, 2,00 echiv) în DMF (2 mL) a fost agitată timp de 12 ore la temperatura camerei. Soluţia rezultată a fost purificată prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN. Apoi reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu amidă (30,2 mg, 28%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 533,52 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 12,45 (s, 1H), 8,51 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,07 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,89 (dd, J = 9,1, 2,3 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,52 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 3,72-3,66 (m, 4H), 3,58 - 3,49 (m, 5H), 3,27 -3,20 (m, 3H), 2,51 - 2,41 (m, 3H), 2,26 (dd, J= 13,9, 7,9 Hz, 1H), 2,17 - 2,09 (m, 1H), 1,89 (s, 1H), 1,79 - 1,65 (m, 2H).

Exemplul 133: 6-[4-(3-[[(2S,4S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-4-(trifluorometil)pirolidin-2-il]metoxi]propanoil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril



Etapa 1: Sinteză de (2S,4S)-2-(hidroximetil)-4-(trifluorometil)pirolidin-1-carboxilat de terţ-butil

Sub azot, o soluţie de acid (2S,4S)-1-[(terţ-butoxi)carbonil]-4-(trifluorometil)pirolidin-2-carboxilic (1,5 g, 5,30 mmol, 1,00 echiv) şi BH_3THF (7 mL, 4,00 echiv, 1M) în THF (20 mL) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei, şi apoi reacţia a fost apoi stinsă prin adăugarea a 20 mL de apă, extrasă cu 4x20 mL de EtOAc şi straturile organice au fost combinate, spălate cu 1x20 mL de saramură, uscate pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrate sub vid pentru a da 1,35 g de compus din titlu ca ulei brut galben. LCMS (ESI, m/z): 270,12 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Sinteză de clorhidrat de [(2S, 4S)-4-(trifluorometil)pirolidin-2-il]metanol

O soluţie de (2S,4S)-2-(hidroximetil)-4-(trifluorometil)pirolidin-1-carboxilat de terţ-butil (1,35 g, 5,01 mmol, 1,00 echiv) în acid clorhidric/dioxan(15 mL, 4M) a fost agitată timp de 1,5 ore la temperatura camerei, şi apoi soluţia rezultată a fost concentrată sub vid pentru a da 1,2 g compusului din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 170,07 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Sinteză de 5-[(2S,4S)-2-(hidroximetil)-4-(trifluorometil)pirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de clorhidrat de [(2S,4S)-4-(trifluorometil)pirolidin-2-il]metanol (1,1 g, 5,35 mmol, 1,00 echiv), TEA (1,08 g, 10,67 mmol, 2,00 echiv) şi Int-A6 (1,76 g, 5,35 mmol, 1,00 echiv) în etanol (15 mL) a fost agitată timp de 1 oră la 60°C, şi apoi soluţia rezultată a fost concentrată sub vid şi apoi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1;3) pentru a oferi 1,3 g (53%) de compus din titlu ca solid maro deschis. LCMS (ESI, m/z): 462,16 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Sinteză de 3-[[(2S,4S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxil] metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-4-(trifluorometil)pirolidin-2-il]metoxi]propanoat de metil

O soluţie de 5-[(2S,4S)-2-(hidroximetil)-4-(trifluorometil)pirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (600 mg, 1,30 mmol, 1,00 echiv), Cs_2CO_3 (1,27 g, 3,90 mmol, 3,00 echiv) şi prop-2-enoat de metil (559 mg, 6,49 mmol, 5,00 echiv) în MeCN (15 mL) a fost agitată timp de 3 ore la temperatura camerei, şi apoi soluţia rezultată a fost concentrată sub vid şi apoi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1:3) pentru a da 374 mg (53%) de compus din titlu ca ulei galben deschis. LCMS (ESI, m/z): 548,19 $[M+H]^+$.

Etapa 5: Sinteză de 3-[[(2S,4S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-4-(trifluorometil)pirolidin-2-il]metoxi]propanoat de metil

O soluţie de 3-[[(2S,4S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-4-(trifluorometil)pirolidin-2-il]metoxi]propanoat de metil (374 mg, 0,68 mmol, 1,00 echiv) şi TFA (1 mL) în DCM (5 mL) a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei, şi apoi soluţia rezultată a fost concentrată sub vid pentru a da 250 mg de compus din titlu ca ulei brut galben deschis. LCMS (ESI, m/z): 418,11 $[M+H]^+$.

Etapa 6: Sinteză de acid 3-[[(2S,4S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-4-(trifluorometil)pirolidin-2-il]metoxi]propanoic

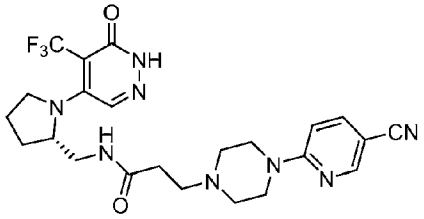
O soluţie de 3-[[(2S,4S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-4-(trifluorometil)pirolidin-2-il]metoxi]propanoat de metil (250 mg, 0,60 mmol, 1,00 echiv) şi LiOH (76 mg, 3,17 mmol, 3,00 echiv) în THF (10 mL) şi apă (2 mL) a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei, şi apoi soluţia rezultată a fost diluată cu 3 mL de apă, extrasă cu 2x5 mL de EtOAc şi straturile apoase combinate, şi valoarea pH-ul straturilor apoase a fost ajustată la 4 cu acid clorhidric (1 M), şi apoi apoasele rezultate au fost extrase cu 2x5 mL de EtOAc şi straturile organice au fost combinate, uscate pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrate sub vid pentru a da 180 mg de compus din titlu ca ulei brut galben deschis. LCMS (ESI, m/z): 404,10 $[M+H]^+$.

Etapa 7: Sinteză de 6-[4-(3-[[(2S,4S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-4-(trifluorometil)pirolidin-2-il]metoxi]propanoil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de aid 3-[[(2S,4S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-4-(trifluorometil)pirolidin-2-il]metoxi]propanoic (170 mg, 0,42 mmol, 1 echiv), DIEA (163,4 mg, 1,26 mmol, 3,00 echiv), HATU (160,3 mg, 0,42 mmol, 1,00 echiv) şi Int-A4 (87,3 mg, 0,46 mmol, 1,10 echiv) în DMF (10 mL) a fost agitată timp de 40 min la temperatura camerei, şi apoi soluţia rezultată a fost

extrasă cu 3x50 ml de EtOAc, spălată cu 3x50 ml de saramură şi straturile organice au fost combinate, uscate pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrate sub vid, şi apoi reziduul a fost purificat prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (25,1 mg, 10,38%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 574,05 $[M+H]^+$. ^{1}HNMR: (CD3OD, 400MHz): δ 8,42 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,77 (dd, *J* = 9,2, 2,4Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,8Hz, 1H), 4,74 (dt, *J* = 11,0, 5,5 Hz, 1H), 3,79-3,61 (m, 12H), 3,53-3,47 (m, 2H), 3,08 (d, *J* = 7,6Hz, 1H), 2,64 (dd, *J* = 11,6, 5,2Hz, 2H), 2,43-2,40 (m, 1H), 1,92 (td, *J* = 12,2, 8,3 Hz, 1H).

Exemplul 134: (S)-3-(4-(5-cianopiridin-2-il)piperazin-1-il)-N-((1-(6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)pirolidin-2-il)metil)propanamidă



Etapa 1: Sinteză de 3-(4-(5-cianopiridin-2-il)piperazin-1-il)propanoat de etil

O soluţie de prop-2-enoat de etil (600 mg, 5,99 mmol, 1,20 echiv), Int-A4 (940 mg, 4,99 mmol, 1,00 echiv) în etanol (10 mL) a fost agitată timp de 5,5 ore la 80°C. Soluţia rezultată a fost concentrată sub vid pentru a da 1,29 g de compus brut din titlu ca ulei alb. LCMS (ESI, m/z): 289,16 $[M+H]^+$

Etapa 2: Sinteză de acid 3-(4-(5-cianopiridin-2-il)piperazin-1-il)propanoic

O soluţie de 3-[4-(5-cianopiridin-2-il)piperazin-1-il]propanoat de etil (1,56 g, 5,41 mmol, 1,00 echiv), LiOH (648 mg, 27,06 mmol, 5,00 echiv), apă (3 mL) în metanol (15 mL) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. Valoarea pH-ului soluţiei a fost ajustată la 5 cu acid clorhidric. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu DCM/metanol (10:1) pentru a da 687 mg (49%) de compus din titlu ca solid alb LCMS (ESI, m/z): 261,13 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Sinteză de 5-[(2S)-2-(azidometil)pirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de 5-[(2S)-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (1 g, 2,54 mmol, 1,00 echiv), DPPA (1,4 g, 5,09 mmol, 2,00 echiv), DBU (772,6 mg, 5,07 mmol, 2,00 echiv) în toluen (15 mL) a fost agitată timp de 6 ore la 100°C. După ce a fost concentrat sub vid, reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1:1) pentru a da 1 g (94%) de compus din titlu ca ulei galben.LCMS (ESI, m/z): 419,18 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Sinteză de 5-[(2S)-2-(aminometil)pirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de 5-[(2S)-2-(azidometil)pirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (1 g, 2,39 mmol, 1,00 echiv), paladiu carbon (200 mg) în metanol (15 mL) a fost agitată timp de 0,5 ore la temperatura camerei sub o atmosferă de H_2. Solidele au fost filtrate. Soluţia rezultată a fost concentrată sub vid pentru a da 864 mg de compus brut din titlu ca ulei negru. LCMS (ESI, m/z): 393,19 $[M+H]^+$.

Etapa 5: Sinteză de (S)-3-(4-(5-cianopiridin-2-il)piperazin-1-il)-N-((1-(6-oxo-5-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)pirolidin-2-il)metil)propanamidă

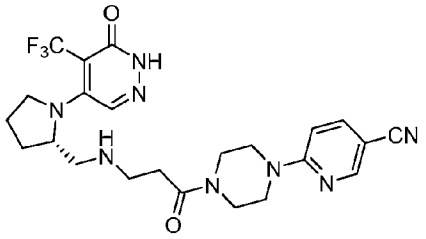
O soluţie de acid 3-[4-(5-cianopiridin-2-il)piperazin-1-il]propanoic (220,22 mg, 0,85 mmol, 1,10 echiv), 5-[(2S)-2-(aminometil)pirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (300 mg, 0,76 mmol, 1,00 echiv), HATU (441 mg, 1,16 mmol, 1,50 echiv), DIEA (298 mg, 2,31 mmol, 3,00 echiv) în DMF (3 mL) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN pentru a da 224 mg (46%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 635,30 $[M+H]^+$.

Etapa 6: Sinteză de (S)-3-(4-(5-cianopiridin-2-il)piperazin-1-il)-N-((1-(6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)pirolidin-2-il)metil)propanamidă

O soluţie de 3-[4-(5-cianopiridin-2-il)piperazin-1-il]-N-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metil] propanamidă (202 mg, 0,32 mmol, 1,00 echiv), TFA (2 mL) în DCM (10 mL) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost purificat prin Prep-HPLC eluând cu eluând cu H_2O/CH3CN rezultând compusul din titlu (105 mg, 65%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 505,10 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (Metanol-d_4, 300 MHz) δ:8,41 (dd, *J*= 2,4, 0,7 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,74 (dd, *J*= 9,1, 2,4 Hz, 1H), 6,87 (dd, *J*= 9,2, 0,9 Hz, 1H), 4,46 (t, *J*= 5,3 Hz,1H), 3,73 (t, *J*= 5,2 Hz, 5H), 3,48 (dd, *J*= 13,8, 4,7 Hz, 1H), 3,38

(d, *J*= 9,2 Hz, 2H), 2,69 - 2,67 (m, 2H), 2,58 (t, *J*= 5,2 Hz, 4H), 2,44 (t, *J*= 7,0 Hz, 2H), 2,35 - 2,26 (m, 1H), 2,02 (s, 1H), 1,89 - 1,69 (m, 2H).

Exemplul 135: 6-[4-[3-([[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] pirolidin-2-il]metil]amino)propanoil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril



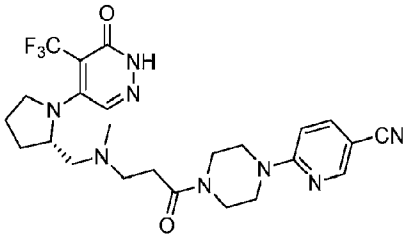
Etapa 1: Sinteză de 6-[4-[3-([[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metil]amino)propanoil] piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de 5-[(2S)-2-(aminometil)pirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (470 mg, 1,20 mmol, 1,00 echiv), DIEA (14,45 mg, 0,11 mmol, 0,10 echiv), 6-[4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril (257,5 mg, 1,06 mmol, 0,95 echiv) în i-propanol (10 mL) a fost agitată timp de 20 ore la 100°C. După concentrare, reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1:1) pentru a da 410 mg (54%) de compus din titlu ca ulei maro. LCMS (ESI, m/z): 635,31[M+H]$^+$.

Etapa 2: Sinteză de 6-[4-[3-([[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metil]amino)propanoil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de 6-[4-[3-([[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metil]amino)propanoil]piperazin-1-il] piridin-3-carbonitril (400 mg, 0,63 mmol, 1,00 echiv), TFA (3 mL) în DCM (15 mL) a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN rezultând compusul din titlu (46 mg, 14%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 505,10 [M+H]+, ^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 12,36 (s, 1H), 8,52 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,34 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 3,86 - 3,60 (m, 4H), 3,56 - 3,50 (m, 5H), 3,20 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 2,88 - 2,53 (m, 4H), 2,49 - 2,43 (m, 2H), 2,13 (s, 1H), 1,90 (s, 1H), 1,67-1,60 (m, 2H).

Exemplul 136: (S)-6-(4-(3-(metil((1-(6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)pirolidin-2-il)metil)amino)propanoil)piperazin-1-il)nicotinonitril.



Etapa 1: Sinteză de 2-((3-(4-(5-cianopiridin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropilamino) metil)pirolidin-1-carboxilat de (S)-terţ-butil

O soluţie de 6-(4-acriloilpiperazin-1-il)nicotinonitril (500 mg, 2,07 mmol, 1,00 echiv), DIEA (26,7 mg, 0,21 mmol, 0,10 echiv), 2-(aminometil)pirolidin-1-carboxilat de (S)-terţ-butil (454,5 mg, 2,27 mmol, 1,10 echiv) în i-PrOH (10ml) a fost agitată timp de 15 ore la 100°C. După concentrare, reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1:1) pentru a da 700 mg (76,7%) de compus din titlu as alb ulei. LCMS (ESI, m/z): 443,28 [M+H]+.

Etapa 2: Sinteză de 2-(((3-(4-(5-cianopiridin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropil) (metil)amino)metil)pirolidin-1-carboxilat de (S)-terţ-butil.

O soluţie de 2-((3-(4-(5-cianopiridin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropilamino) metil)pirolidin-1-carboxilat de (S)-terţ-butil (511 mg, 1,15 mmol, 1,00 echiv), (HCHO)n (312 mg, 3,00 echiv), acid acetic (0,5 mL), NaBH3CN (218,6 mg, 3,48 mmol, 3,00 echiv) în metanol (20 mL) a fost agitată timp de 20 ore la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (40:60) pentru a da 500 mg (95%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 457,29[M+H]+.

Etapa 3: Sinteză de (S)-6 (4-(3-(metil(pirolidin-2-ilmetil)amino)propanoil) piperazin-1-il)nicotinonitril.

O soluţie de 2-(((3-(4-(5-cianopiridin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropil)(metil) amino)metil)pirolidin-1-carboxilat de (S)-terţ-butil (500 mg, 1,10 mmol, 1,00 echiv) în acid clorhidric-dioxan (20 mL) a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid pentru a da 400 mg de compus brut din titlu ca solid maro. LCMS (ESI, m/z): 357,24 [M+H]+

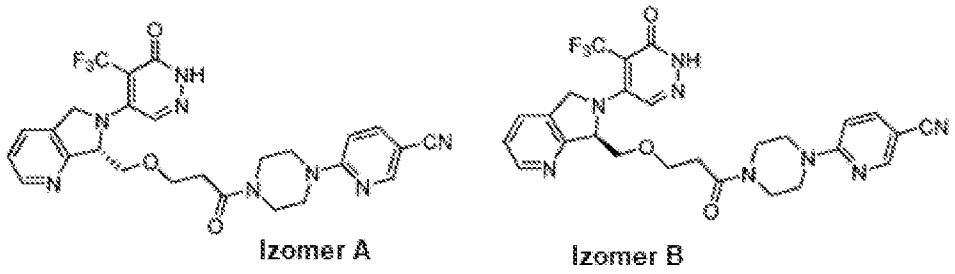
Etapa 4: Sinteză de (S)-6-(4-(3-(metil((1-(6-oxo-5-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)pirolidin-2-il)metil)amino) propanoil)piperazin-1-il)nicotinonitril.

O soluţie de (S)-6-(4-(3-(metil(pirolidin-2-ilmetil)amino)propanoil)piperazin-1-il) nicotinonitril (400 mg, 1,12 mmol, 1,00 echiv), TEA (339,4 mg, 3,35 mmol, 3,00 echiv), Int-A6 (479 mg, 1,46 mmol, 1,30 echiv) în etanol (20 mL) a fost agitată timp de 3 ore la 70°C. După concentrare, reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (80:20) pentru a da 980 mg de compus brut din titlu ca solid galben. LCMS (ESI, m/z): 649,33 [M+H]+.

Etapa 5: Sinteză de (S)-6-(4-(3-(metil((1-(6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)pirolidin-2-il)metil)amino)propanoil)piperazin-1-il) nicotinonitril

O soluţie de (S)-6-(4-(3-(metil((1-(6-oxo-5-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)pirolidin-2-il)metil)amino)propanoil) piperazin-1-il)nicotinonitril (900 mg, 1,39 mmol, 1,00 echiv) în acid clorhidric/dioxan (20 mL) a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH3CN. Apoi reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (38 mg, 5%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 519,10 [M+H]+, ^{1}H RMN (300 MHz, Cloroform-d) δ 10,81 (s, 1H), 8,44 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,67 (dd, J = 9,0, 2,3 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,33 (q, J = 7,5 Hz, 1H), 3,75 (d, J = 10,3 Hz, 4H), 3,69 (d, J = 5,5 Hz, 3H), 3,58 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 3,47 - 3,26 (m, 1H), 2,88 - 2,83 (m, 1H), 2,77 - 2,70 (m, 1H), 2,62 - 2,38 (m, 4H), 2,31 (s, 4H), 2,15 - 1,87 (m, 1H), 1,76 - 1,67(m, 1H), 1,66 - 1,61 (m, 1H).

Exemplul 137: 6-[4-(3-[[(7S)-6-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-5H,6H,7H-pirolo[3,4-b]piridin-7-il]metoxi]propanoil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril şi 6-14-(3-[[(7R)-6-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-5H,6H,7H-pirolo[3,4-b]piridin-7-il]metoxi]propanoil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril



Etapa 1: Sinteză de 2-[[(2-cloropiridin-3-il)metil]amino]acetat de metil

O soluţie de clorhidrat de 2-aminoacetat de metil (39,89 g, 317,71 mmol, 1,50 echiv), 2-cloropiridin-3-carbaldehidă (30 g, 211,93 mmol, 1,00 echiv) şi TEA (42,9 g, 423,95 mmol, 2,00 echiv) în metanol (200 mL) a fost agitată timp de 12 ore la temperatura camerei, şi apoi s-a adăugat $NaBH_4$ (16,17 g, 427,44 mmol, 2,00 echiv), şi apoi soluţia rezultată a fost agitată timp de alte 40 min la temperatura camerei, şi apoi soluţia rezultată a fost stinsă prin adăugarea a 250 mL de apă, extrasă cu 2x300 mL de EtOAc şi straturile organice au fost combinate, spălate cu 1x300 mL de saramură, uscate pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrate sub vid, şi apoi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (3:2) pentru a da 26,1 g (57%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 215,05 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Sinteză de 2-[[(terţ-butoxi)carbonil][(2-cloropiridin-3-il)metil]amino] acetat de metil

O soluţie de 2-[[(2-cloropiridin-3-il)metil]amino]acetat de metil (26,6 g, 123,9 mmol, 1,00 echiv) şi TEA (37,6 g, 371,6 mmol, 3,00 echiv) în DCM (200 mL) a fost agitată timp de 10 min la temperatura camerei, şi apoi s-a adăugat (Boc)2O (40,6 g, 186 mmol, 1,50 echiv), şi apoi soluţia rezultată a fost agitată timp de alte 1,5 ore la temperatura camerei, soluţia rezultată a fost concentrată sub vid şi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1:6) pentru a da 26,8 g (69%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 315,05 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Sinteză de 7-metil 5H,6H,7H-pirolo[3,4-b]piridin-6,7-dicarboxilat de 6-terţ-butil

Sub azot, o soluţie de 2-[[(terţ-butoxi)carbonil][(2-cloropiridin-3-il)metil]amino] acetat de metil (4 g, 12,71 mmol, 1,00 echiv), Pd(PPh3)4 (1,47 g, 1,27 mmol, 0,10 echiv), K3PO4 (8,1 g, 3,00 echiv) şi PhOH (358 mg, 0,30 echiv) în DMF (75 mL) a fost agitată timp de 2,5 ore la 90°C, şi apoi soluţia

rezultată a fost diluată cu 100 mL de EA, spălată cu 3x80 mL de H_2O, uscată pe sulfat de sodiu anhidru, concentrată sub vid şi apoi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1:3) pentru a da 620 mg (18%) de compus din titlu ca ulei galben deschis. LCMS (ESI, m/z): 279,13 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Sinteză de 7-(hidroximetil)-5H,6H,7H-pirolo[3,4-b]piridin-6-carboxilat de terţ-butil

O soluţie de 7-metil 5H,6H,7H-pirolo[3,4-b]piridin-6,7-dicarboxilat de 6-terţ-butil (1,46 g, 5,25 mmol, 1,00 echiv) şi LAH (597 mg, 17,6 mmol, 3,00 echiv) în THF (60 mL) a fost agitată timp de 0,5 ore la temperatura camerei, şi apoi soluţia rezultată a fost stinsă prin adăugarea a 2 mL de apă şi a 2 mL de 20% NaOH apoasă, şi apoi amestecul a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru, şi apoi soluţia rezultată a fost concentrată sub vid şi apoi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (7:3) pentru a da 210 mg (16%) de compus din titlu ca un solid oranj. LCMS (ESI, m/z): 251,13 $[M+H]^+$.

Etapa 5: Sinteză de clorhidrat de [5H,6H,7H-pirolo[3,4-b]piridin-7-il]metanol

O soluţie de 7-(hidroximetil)-5H,6H,7H-pirolo[3,4-b]piridin-6-carboxilat de terţ-butil (210 mg, 0,84 mmol, 1,00 echiv) în acid clorhidric/dioxan (10 mL, 4M) a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei, şi apoi soluţia rezultată a fost concentrată sub vid pentru a da 156 mg de compus (brut) din titlu ca solid maro. LCMS (ESI, m/z): 151,08 $[M+H]^+$.

Etapa 6: Sinteză de 5-[7-(hidroximetil)-5H,6H,7H-pirolo[3,4-b]piridin-6-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de [5H,6H,7H-pirolo[3,4-b]piridin-7-il]metanol clorhidrat (500 mg, 3,33 mmol, 1,00 echiv), Int-A6 (1,08 g, 3,28 mmol, 1,00 echiv) şi TEA (1 g, 9,88 mmol, 3,00 echiv) în etanol (25 mL) a fost agitată timp de 1 oră la 60°C, şi apoi soluţia rezultată a fost concentrată sub vid şi apoi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (8:2) pentru a da 464 mg (31%) de compus din titlu ca solid maro. LCMS (ESI, m/z): 443,16 $[M+H]^+$.

Etapa 7: Sinteză de 3-([6-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-5H,6H7H-pirolo[3,4-b]piridin-7-il]metoxi)propanoat de metil

O soluţie de 5-[7-(hidroximetil)-5H,6H,7H-pirolo[3,4-b]piridin-6-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (270 mg, 0,61 mmol, 1,00 echiv), Cs_2CO_3 (595 mg, 1,83 mmol, 3,00 echiv) şi prop-2-enoat de metil (157 mg, 1,82 mmol, 3,00 echiv) în MeCN (12 mL) a fost agitată timp de 18 ore la temperatura camerei, şi apoi soluţia rezultată a fost diluată cu 20 mL de EtOAc, spălată cu 3x15 mL de H_2O, şi straturile organice au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrate sub vid, şi apoi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu cu EtOAc/eter de petrol (67:33) pentru a da 114 mg (35%) de compus din titlu ca solid incolor. LCMS (ESI, m/z): 529,20 $[M+H]^+$.

Etapa 8: Sinteză de acid 3-([6-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-5H,6H,7H-pirolo[3,4-b]piridin-7-il]metoxi) propanoic

O soluţie de 3-([6-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-5H,6H,7H-pirolo[3,4-b]piridin-7-il]metoxi)propanoat de metil (540 mg, 1,02 mmol, 1,00 echiv) şi $LiOH.H_2O$ (214 mg, 5,10 mmol, 5,00 echiv) în metanol (5 mL) şi apă (1 mL) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei, şi apoi valoarea pH-ului soluţiei a fost ajustată la 5 cu acid clorhidric (12 M), şi apoi soluţia rezultată a fost concentrată sub vid pentru a da 420 mg de compus din titlu ca solid maro but. LCMS (ESI, m/z): 515,19 $[M+H]^+$.

Etapa 9: Sinteză de acid 3-([6-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-5H,6H,7H-pirolo[3,4-b]piridin-7-il]metoxi)propanoic

O soluţie de acid 3-([6-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-5H,6H,7H-pirolo[3,4-b]piridin-7-il]metoxi)propanoic (460 mg, 0,89 mmol, 1,00 echiv) şi TFA (5 mL) în DCM (20 mL) a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei, şi apoi soluţia rezultată a fost concentrată sub vid pentru a da 344 mg de compus din titlu ca ulei maro brut. LCMS (ESI, m/z): 385,10 $[M+H]^+$.

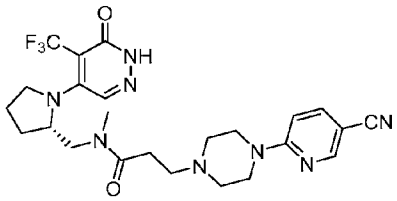
Etapa 10: Sinteză de 6-[4-(3-[[(7S)-6-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-5H,6H,7H-pirolo[3,4-b]piridin-7-il]metoxi]propanoil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril şi 6-[4-(3-[[(7R)-6-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-5H,6H,7H-pirolo[3,4-b]piridin-7-il]metoxi]propanoil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de acid 3-([6-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-5H,6H,7H-pirolo[3,4-b]piridin-7-il]metoxi)propanoic plasat (344 mg, 0,90 mmol, 1,00 echiv), HATU (339 mg, 0,89 mmol, 1,00 echiv), DIEA (576 mg, 4,46 mmol, 5,00 echiv) şi Int-A4 (232 mg, 0,89 mmol, 1,00 echiv) în DMF(4 mL) a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei, şi apoi reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN, după concentrare, şi apoi reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC şi Chiral-Prep-HPLC rezultând compuşii din titlu. Stereochimia absolută a fost atribuită

pe baza unei structuri cristaline cu raze X a proteinei obţinute din Exemplul 18 Izomer B care a confirmat stereochimia absolută (*S*) şi a fost observată ca fiind enantomerul mai potent.

Izomerul A (39,8 mg, 30 %) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 555,10 [M+H]+, ^{1}HNMR (Metanol-d_4, 300 MHz) δ 8,50 (d, *J* = 3,9Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,82-7,76 (m, 2H), 7,38(dd, *J* = 8,4, 5,1 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 8,7Hz, 1H). 5,78 (t, *J* = 3,0Hz, 1H), 5,28 (d, *J* = 14,7 Hz, 1H), 4,70 (d, *J* = 14,7 Hz, 1H), 4,1,0 (dd, *J* = 10,2, 2,7 Hz, 1H), 3,87-3,54 (m, 11H), 2,61 (dd, *J* = 10,5, 5,4Hz, 2H). tR = 4,838 min (IC-3 CHIRALPAK, 0,46*10cm;3um, MtBE(0,1%DEA):EtOH=70:30, 1,0mL/min) şi izomerul B (38,1 mg, 29 %) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z):555,10 [M+H]$^+$, tR = 5,930 min (IC-3 CHIRALPAK, 0,46*10cm;3um, MtBE(0,1%DEA):EtOH=70:30, 1,0mL/min).

Exemplul 138: 3-[4-(5-cianopiridin-2-il)piperazin-1-il]-N-metil-N-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metil]propanamidă



Etapa 1: Sinteză de 5-[(2S)-2-[(metilamino)metil]pirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de 5-[(2S)-2-(aminometil)pirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (570 mg, 1,45 mmol, 1,00 echiv), hidroxid de potasiu (15 mg, 0,27 mmol, 0,20 echiv), CH_2O (47 mg, 1,57 mmol, 1,20 echiv), $NaBH_4$ (100 mg, 2,64 mmol, 2,00 echiv) în metanol (20 mL) a fost agitată timp de 4 ore la 50°C într-o baie cu ulei. Soluţia rezultată a fost extrasă cu 2x200 mL de DCM şi straturile organice au fost combinate şi concentrate sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu DCM/metanol (96:4) pentru a da 380 mg (64%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 407,20 [M+H]$^+$.

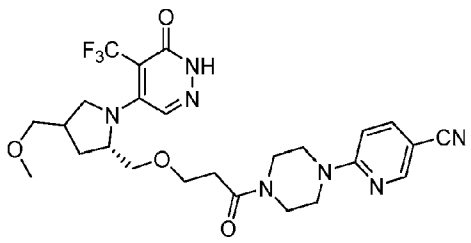
Etapa 2: Sinteză de 3-[4-(5-cianopiridin-2-il)piperazin-1-il]-N-metil-N-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il] pirolidin-2-il]metil]propanamidă.

O soluţie de acid 3-[4-(5-cianopiridin-2-il)piperazin-1-il]propanoic (248 mg, 0,95 mmol, 1,00 echiv), DIEA (368 mg, 2,85 mmol, 3,00 echiv), HATU (365 mg, 0,96 mmol, 1,02 echiv), 5-[(2S)-2-[(metilamino)metil]pirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (386 mg, 0,95 mmol, 1,00 echiv) în DMF (3 mL) a fost agitată timp de 1 oră la 25°C. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN (15:85) pentru a da 300 mg de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 649,32 [M+H]$^+$.

Etapa 3: Sinteză de 3-[4-(5-cianopiridin-2-il)piperazin-1-il]-N-metil-N-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metil]propanamidă

O soluţie de 3-[4-(5-cianopiridin-2-il)piperazin-1-il]-N-metil-N-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metil] propanamidă (300 mg, 0,46 mmol, 1,00 echiv), o soluţie de TFA/DCM (12 mL) în DCM (10 mL) a fost agitată timp de 1 oră la 25°C. Valoarea pH-ului soluţiei a fost ajustată la 8 cu $NH_2CH_2CH_2OH$. Produsul brut (150 mg) a fost purificat prin Prep-HPLC rapidă rezultând compusul din titlu (97,9 mg 41%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 519,24 [M+H]$^+$, ^{1}H RMN (Metanol-d_4, 400 MHz) δ: 8,41 (d, J =2,0Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,75-7,73 (m, 1H), 6,87-6,85 (m, 1H),4,63-4,60 (m, 1H), 3,74-3,72 (m, 6H), 3,40-3,37 (m, 1H), 3,31-3,29 (m, 1H), 3,14 (s, 3H), 2,74-2,70 (m, 2H), 2,68 - 2,53 (m, 6H), 2,32-2,27 (m, 1H), 2,06-2,05 (m, 1H), 1,85-1,76 (m, 2H).

Exemplul 139: 6-[4-(3-[[(2S)-4-(metoximetil)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]propanoil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril



Etapa 1: Sinteză de 2-metil (2S)-4-(hidroximetil)pirolidin-1,2-dicarboxilat de 1-terţ-butil

O soluţie de 2-metil (2S)-4-metilidenepirolidin-1,2-dicarboxilat de 1-terţ-butil (5 g, 20,72 mmol, 1,00 echiv), BH_3SMe_2 (3,47 g, 2,20 echiv), hidroxid de sodiu (1,05 g, 26,25 mmol, 1,25 echiv), apă (20 mL), H_2O_2 (2,14 g, 3,00 echiv) în THF (100 mL) a fost agitată timp de 5 ore la temperatura camerei. Soluţia rezultată a fost stinsă cu H_2O. Soluţia rezultată a fost extrasă cu 5x20 mL de EtOAc şi straturile organice combinate. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1:1) pentru a da 2,5 g (47%) de compus din titlu ca solid roşu. LCMS (ESI, m/z): 260,15 [M+H]+.

Etapa 2: Sinteză de acid (2S)-1-[(terţ-butoxi)carbonil]-4-(metoximetil)pirolidin-2-carboxilic

O soluţie de 2-metil (2S)-4-(hidroximetil)pirolidin-1,2-dicarboxilat de 1-terţ-butil (1,5 g, 5,78 mmol, 1,00 echiv), hidrură de sodiu (461,6 g, 19,23 mol, 2,00 echiv), MeI (4,1 g, 5,00 echiv) în THF (25 mL) a fost agitată timp de 3 ore la temperatura camerei. Soluţia rezultată a fost stinsă cu H_2O şi soluţia rezultată a fost extrasă cu 5x20 mL de EtOAc şi straturile organice au fost combinate. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu DCM/metanol (15:85) pentru a da 1,1 g (73%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 260,15[M+H]+.

Etapa 3: Sinteză de (2S)-2-(hidroximetil)-4-(metoximetil)pirolidin-1-carboxilat de terţ-butil

O soluţie de diboran (1,37 g, 15,94 mmol, 1,00 echiv), acid (2S)-1-[(terţ-butoxi)carbonil]-4-(metoximetil)pirolidin-2-carboxilic (15 mL) în a fost agitată timp de 3 ore la temperatura camerei. Soluţia rezultată a fost stinsă cu H_2O. Soluţia rezultată a fost extrasă cu 3x20 mL de EtOAc şi straturile organice au fost combinate. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid pentru a da 1,3 g (33%) de compus din titlu ca ulei maro. LCMS (ESI, m/z):246,17[M+H]+.

Etapa 4: Sinteză de [(2S)-4-(metoximetil)pirolidin-2-il]metanol

O soluţie de (2S)-2-(hidroximetil)-4-(metoximetil)pirolidin-1-carboxilat de terţ-butil (1,3 g, 5,30 mmol, 1,00 echiv) în acid clorhidric-1,4dioxan (15 mL) a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid pentru a da 1 g de compus (brut) din titlu ca ulei maro. LCMS (ESI, m/z):146,12 [M+H]+.

Etapa 5: Sinteză de 5-[(2S)-2-(hidroximetil)-4-(metoximetil)pirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de [(2S)-4-(metoximetil)pirolidin-2-il]metanol (760 mg, 5,23 mmol, 1,00 echiv), TEA (1,69 g, 16,70 mmol, 3,00 echiv), Int-A6 (1,72 g, 5,23 mmol, 1,00 echiv) în etanol (15 mL) a fost agitată timp de 2 ore la 60°C. Soluţia rezultată a fost stinsă cu H_2O. Soluţia a fost extrasă cu EtOAc (3 x 50 mL) şi straturile organice au fost combinate. Soluţia a fost uscată pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrată sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1:1) pentru a da 375 mg (16%) de compus din titlu ca solid galben. LCMS (ESI, m/z): 438,21 $[M+H]^+$.

Etapa 6: Sinteză de 3-[[(2S)-4-(metoximetil)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]propanoat de terţ-butil

O soluţie de Cs_2CO_3 (312,5 mg, 0,96 mmol, 1,50 echiv), 5-[(2S)-2-(hidroximetil)-4-(metoximetil)pirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-2,3-dihidropiridazin-3-onă (280 mg, 0,64 mmol, 1,00 echiv), prop-2-enoat de terţ-butil (410 mg, 3,20 mmol, 5,00 echiv) în MeCN (15 mL) în a fost agitată timp de 20 ore la 40°C. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid şi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1:1) pentru a da 152 mg (42%) de compus din titlu ca ulei maro. LCMS (ESI, m/z): 566,29 $[M+H]^+$.

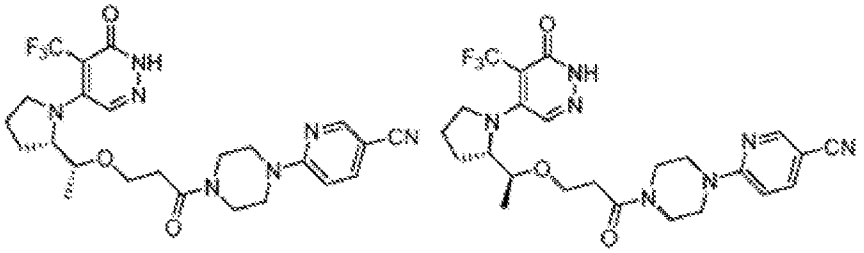
Etapa 7: Sinteză de 3-[[(2S)-4-(metoximetil)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]propanoic

O soluţie de 3-[[(2S)-4-(metoximetil)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]propanoat de terţ-butil (140 mg, 0,25 mmol, 1,00 echiv), TFA (2 mL) în DCM (10 mL) a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid şi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu DCM/metanol (10:1) pentru a da 90 mg (96%) de compus din titlu ca ulei maro. LCMS (ESI, m/z): 380,15 $[M+H]^+$.

Etapa 8: Sinteză de 6-[4-(3-[[(2S)-4-(metoximetil)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]propanoil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de acid 3-[[(2S)-4-(metoximetil)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]propanoic (78 mg, 0,21 mmol, 1,00 echiv), EDC/HCl (99 mg, 2,50 echiv), 4-dimetilaminopiridină (50,3 mg, 0,41 mmol, 2,00 echiv), Int-A4 (46,4 mg, 0,25 mmol, 1,20 echiv) în DMF (3 mL) a fost agitată timp de 2 ore la 60°C. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN. Apoi reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (6,1 mg, 5%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 550,20 [M+H]+, 1H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8,45 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,13 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,79 (dd, *J* = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,66 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,87 - 3,60 (m, 11H), 3,54 - 3,40 (m, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,27 (s, 1H), 3,25 - 3,08 (m, 1H), 2,64-2,62 (m, 2H), 2,58 - 1,39 (m, 3H).

Exemplul 140: 6-(4-[3-[(1R)-1-[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]etoxi]propanoil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril şi 6-(4-[3-[(1S)-1-[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]etoxi]propanoil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril.



Etapa 1: Sinteză de acid (2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-carboxilic

O soluţie de Int-A6 (3,28 g, 9,98 mmol, 1 echiv), acid (2S)-pirolidin-2-carboxilic (1,15 g, 9,99 mmol, 1,00 echiv), TEA (2,02 g, 19,96 mmol, 2,00 echiv) în MeCN (20 mL) a fost agitată timp de 3 ore la 60°C. Solidele au fost filtrate după ce soluţia rezultată au fost răcită la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost concentrat. Acest lucru a condus la 3,91 g (96,19%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 408,15 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Sinteză de (2S)-N-metoxi-N-metil-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-carboxamidă

O soluţie de acid (2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-carboxilic (3,91 g, 9,60 mmol, 1 echiv), SOCl2 (1,4 mL, 11,70 mmol, 2 echiv) în DCM (20 mL) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. Apoi soluţia rezultată a fost concentrată şi dizolvată în DCM (30 mL), apoi s-au adăugat clorhidrat de metoxi(metil)amină (1,9 g, 19,19 mmol, 2 echiv) şi TEA (2,9 g, 28,79 mmol, 3 echiv). Soluţia rezultată a fost lăsată să reacţioneze, cu agitare, timp de 1 oră suplimentară la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost spălat cu 2 x10 H_2O. Apoi organicele au fost combinate şi concentrate. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu cu EtOAc/eter de petrol (1/2). Acest lucru a condus la 2,02 g (46,7%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 451,19 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Sinteză de 5-[(2S)-2-acetilpirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de (2S)-N-metoxi-N-metil-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-carboxamidă (2,02 g, 4,48 mmol, 1 echiv) în THF (30 mL) a fost menţinută cu o atmosferă inertă de azot. Acest lucru a fost urmat de adăugarea unei soluţii de bromo(metil)magneziu (4,5 mL, 37,60 mmol, 3,00 echiv) în THF (mL). Soluţia rezultată a fost agitată timp de 4 ore la temperatura camerei. Reacţia a fost apoi stinsă prin adăugarea a 50 mL de apă. Soluţia rezultată a fost extrasă cu 3x50 ml de EtOAc şi straturile organice au fost concentrate. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu cu EtOAc/eter de petrol (1/2). Acest lucru a condus la 1,434 g (78,88%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 406,17 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Sinteză de 5-[(2S)-2-(1-hidroxietil)pirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de 5-[(2S)-2-acetilpirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (1,434 g, 3,54 mmol, 1 echiv), $CaCl_2$ (784 mg, 7,06 mmol, 2,00 echiv), $NaBH_4$ (268 mg, 7,08 mmol, 2,00 echiv) în THF (20 mL) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. Solidele au fost filtrate. Amestecul rezultat a fost concentrat. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu cu EtOAc/eter de petrol (2/3). Acest lucru a condus la 1,02 g (70,8%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 408,19 $[M+H]^+$.

Etapa 5: Sinteză de 3-[1-[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]etoxi]propanoat de terţ-butil

O soluţie de 5-[(2S)-2-(1-hidroxietil)pirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (600 mg, 1,47 mmol, 1 echiv), prop-2-enoat de terţ-butil (941,7 mg, 7,35 mmol, 4,99 echiv), Cs_2CO_3 (479,7 mg, 1,47 mmol, 1,00 echiv) în MeCN (10 mL) a fost agitată timp de 5 ore la 80°C. Solidele au fost filtrate. Amestecul rezultat a fost concentrat. Reziduul

a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu cu EtOAc/eter de petrol (1/4). Acest lucru a condus la 190 mg (24,1%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 536,27 $[M+H]^+$.

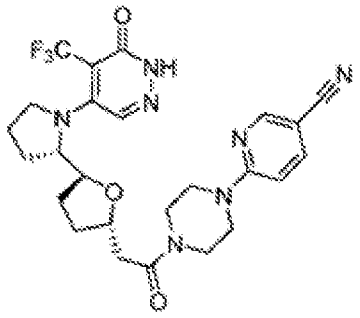
Etapa 6: Sinteză de acid 3-[1-[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin -4-il]pirolidin-2-il]etoxi]propanoic.

O soluţie de 3-[1-[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]etoxi]propanoat de terţ-butil (180 mg, 0,34 mmol, 1 echiv) în DCM (3 mL) şi TFA (0,5 mL). Soluţia rezultată a fost agitată timp de 3 ore la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost concentrat. Soluţia rezultată a fost dizolvată în 5 mL NH_3(g) în MeOH şi lăsată să reacţioneze, cu agitare, timp de 1 oră suplimentară la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost concentrat din nou. Acest lucru a condus la 117 mg (99,7%) de compus din titlu ca solid galben. LCMS (ESI, m/z): 350,12 $[M+H]^+$.

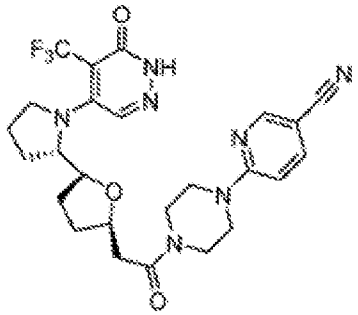
Etapa 7: Sinteză de 6-(4-[3-[(1R)-1-[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]etoxi]propanoil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril şi 6-(4-[3-[(1S)-1-[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]etoxi]propanoil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril.

O soluţie de acid 3-[1-[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]etoxi]propanoic (117 mg, 0,33 mmol, 1 echiv), Int-A4 (66,2 mg, 0,35 mmol, 1,05 echiv), HATU (127,4 mg, 0,33 mmol, 1 echiv), DIEA (129,9 mg, 1,01 mmol, 3,00 echiv), a fost plasată în DMF (10mL) şi a fost agitată timp de 1 oră peste noapte la temperatura camerei. Reacţia a fost apoi stinsă prin adăugarea a 10 mL de apă. Soluţia rezultată a fost extrasă cu 3x10 ml de EtOAc concentrată. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu cu EtOAc/eter de petrol (1/2). Apoi reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC şi Chiral-Prep-HPLC rezultând (după atribuirea arbitrară a stereochimiei) compuşii din titlu, respectiv, izomerul A (15,3 mg, 8,79%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z):520,10 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (Metanol-*d*4, 300 MHz) δ 8,44 (dd, *J* = 2,3, 0,8 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,78 (dd, *J* = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 6,88 (dd, *J* = 9,1, 0,8 Hz, 1H), 4,36 (q, *J*= 7,9 Hz, 1H), 3,90 (dt, *J*= 9,1, 6,1 Hz, 1H), 3,78~3,63 (m, 7H), 3,67 - 3,48 (m, 3H), 3,37 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 2,49 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 2,21 (dt, *J* = 13,3, 6,6 Hz, 1H), 1,98 (q, *J* = 5,1, 4,7 Hz, 1H), 1,81 - 1,52 (m, 2H), 1,20 (d, J = 6,1 Hz, 3H). tR = 3,117 min (ID-3 CHIRALPAK, 0,46*10cm;3um, MtBE(0,1%DEA):EtOH=70:30, 1,0mL/min) şi izomerul B (4,6 mg, 2,64 %) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 520,10 $[M+H]^+$, ^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-d_4) δ 8,44 (dd, *J* = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,78 (dd, *J* = 9,1, 2,3 Hz, 1H), 6,88 (dd, *J* = 9,1, 0,9 Hz, 1H), 4,52 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,91 - 3,60 (m, 12H), 3,42 (s, 2H), 2,65 (td, *J* = 6,0, 2,4 Hz, 2H), 2,23 - 2,07 (m, 1H), 2,09 - 1,82 (m, 2H), 1,70 (dt, *J* = 14,3, 7,4 Hz, 1H), 1,16 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H).tR = 3,770 min (ID-3 CHIRALPAK, 0,46*10cm;3um, MtBE(0,1%DEA):EtOH=70:30, 1,0mL/min).

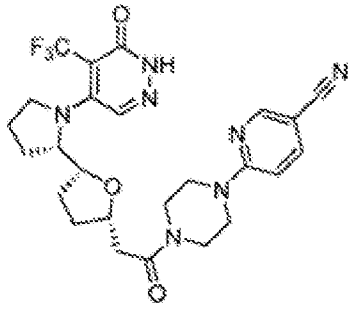
Exemplul 141: 6-(4-[2-[(2S,5S)-5-[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]oxolan-2-il]acetil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril, 6-(4-[2-[(2R,SS)-5-[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]oxolan-2-il]acetil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril, 6-(4-[2-[(2S,SR)-5-[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]oxolan-2-il]acetil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril şi 6-(4-[2-[(2R,5R)-5-[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]oxolan-2-il]acetil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril



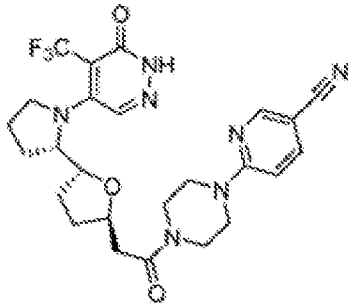
Izomer A



Izomer B



Izomer C



Izomer D

Etapa 1: Sinteză de (2S)-2-(1-hidroxipent-4-en-1-il)pirolidin-1-carboxilat de terţ-butil

Sub menţinerea cu o atmosferă inertă de azot, o soluţie de (2S)-2-formilpirolidin-1-carboxilat de terţ-butil (10 g, 50,19 mmol, 1,00 echiv) în THF (50 mL), apoi bromo(but-3-en-1-il)magneziu în THF (120 mL) (1M, 1,20 echiv) a fost adăugată la soluţia rezultată la -10°C, apoi soluţia rezultată a fost agitată peste noapte la tempertura camerei. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu DCM pentru a da 7 g (55%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 256,18[M+H]$^+$.

Etapa 2: Sinteză de (2S)-2-[(4E)-1-hidroxi-6-oxohex-4-en-1-il]pirolidin-1-carboxilat de terţ-butil

O soluţie de (2S)-2-(1-hidroxipent-4-en-1-il)pirolidin-1-carboxilat de terţ-butil (5,1 g, 19,97 mmol, 1,00 echiv), catalizator Grubbs de a 2-a generaţie (0,85 g, 0,05 echiv), (2E)-but-2-enal (7 g, 99,87 mmol, 5,00 echiv) în DCM (30 mL) a fost agitată peste noapte la 50°C într-o baie cu ulei. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid şi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu DCM. Acest lucru a condus la 2,85 g (50%)de compus din titlu ca ulei galben deschis. LCMS (ESI, m/z): 284,18 [M+H]$^+$.

Etapa 3: Sinteză de (2S)-2-[5-(2-oxoetil)oxolan-2-il]pirolidin-1-carboxilat de terţ-butil

O soluţie de (2S)-2-[(4E)-1-hidroxi-6-oxohex-4-en-1-il]pirolidin-1-carboxilat de terţ-butil (2,83 g, 9,99 mmol, 1,00 echiv), hidrură de sodiu (40 mg, 1,67 mmol, 0,10 echiv) în THF (30 mL) a fost agitată peste noapte la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid pentru a da 2,83 g de compus (brut) din titlu ca ulei galben deschis. LCMS (ESI, m/z): 284,18 [M+H]$^+$.

Etapa 4: Sinteză de acid 2-[5-[(2S)-1-[(terţ-butoxi)carbonil]pirolidin-2-il]oxolan-2-il]acetic

O soluţie de (2S)-2-[5-(2-oxoetil)oxolan-2-il]pirolidin-1-carboxilat de terţ-butil (2,83 g, 9,99 mmol, 1,00 echiv), AgNO3 (7,2 g, 4,00 echiv), hidroxid de sodiu (1,6 g, 40,00 mmol, 4,00 echiv) în metanol (20 mL) şi apă (40 mL) a fost agitată timp de 2 zile la temperatura camerei. Solidele au fost filtrate. Valoarea pH-ului soluţiei a fost ajustată la 4 cu acid clorhidric apos (2M). Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Amestecul rezultat a fost extras cu 100 mLx3 de DCM şi straturile organice au fost combinate. Acest lucru a condus la 0,75 g (25%) de compus din titlu ca solid. LCMS (ESI, m/z): 300,17 [M+H]$^+$.

Etapa 5: Sinteză de (2S)-2-(5-[2-[4-(5-cianopiridin-2-il)piperazin-1-il]-2-oxoetil] oxolan-2-il)pirolidin-1-carboxilat de terţ-butil

O soluţie de acid 2-[5-[(2S)-1-[(terţ-butoxi)carbonil]pirolidin-2-il]oxolan-2-il] acetic (300 mg, 1,00 mmol, 1,00 echiv), DIEA (645 mg, 4,99 mmol, 5,00 echiv), HATU (260 mg, 0,68 mmol, 2,00 echiv), Int-A4 (450 mg, 2,00 mmol, 2,00 echiv) în DMF (10 mL), a fost agitată peste noapte la

temperatura camerei. Reacţia a fost apoi stinsă prin adăugarea a 100 mL de apă. Soluţia rezultată a fost extrasă cu 3x50 mL de EtOAc şi straturile organice au fost combinate şi concentrate sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu DCM pentru a oferi 200 mg (43%) de compus din titlu ca ulei galben deschis. LCMS (ESI, m/z): 470,27 $[M+H]^+$.

Etapa 6: Sinteză de clorhidrat de 6-[4-(2-[5-[(2S)-pirolidin-2-il]oxolan-2-il]acetil) piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de (2S)-2-(5-[2-[4-(5-cianopiridin-2-il)piperazin-1-il]-2-oxoetil]oxolan-2-il)pirolidin-1-carboxilat de terţ-butil (1,1 g, 2,34 mmol, 1,00 echiv) în acid clorhidric/dioxan (20 mL) a fost agitată peste noapte la 25°C. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid pentru a da 0,9 g (95%) de compus din titlu ca solid galben. LCMS (ESI, m/z): 370,22 $[M-Cl]^+$.

Etapa 7: Sinteză de 6-[4-(2-[5-[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]oxolan-2-il]acetil)piperazin-1-il] piridin-3-carbonitril

O soluţie de clorhidrat de 6-[4-(2-[5-[(2S)-pirolidin-2-il]oxolan-2-il]acetil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril (900 mg, 2,22 mmol, 1,00 echiv), TEA (670 mg, 6,62 mmol, 3,00 echiv), Int-A6 (880 mg, 2,68 mmol, 1,20 echiv) în etanol (20 mL) a fost agitată timp de 2 ore la 80°C într-o baie cu ulei. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu DCM pentru a da 650 mg (44%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 662,30 [M+H].

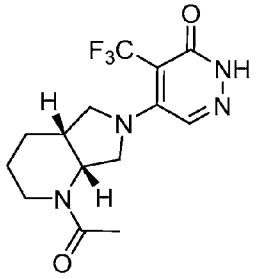
Etapa 8: Sinteză de 6-(4-[2-[(2S,5S)-5-[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]oxolan-2-il]acetil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril, 6-(4-[2-[(2R,5S)-5-[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]oxolan-2-il]acetil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril, 6-(4-[2-[(2S,5R)-5-[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]oxolan-2-il]acetil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril şi 6-(4-[2-[(2R,5R)-5-[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]oxolan-2-il]acetil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril

O soluţie de 6-[4-(2-[5-[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]oxolan-2-il]acetil)piperazin -1-il]piridin-3-carbonitril (650 mg, 0,98 mmol, 1,00 echiv) în DCM (5 mL) şi TFA (5 mL) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/ACN. Reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC şi Chiral-Prep-HPLC rezultând compuşii din titlu. Stereochimia absolută a Izomerului B a fost atribuită pe baza unei structuri cristaline cu raze X a proteinei obţinute din Exemplul 141 Izomer B, care a confirmat stereochimia absolută a enentiomerului mai potent. Stereochimia absolută a diastereoizomerilor rămaşi A, C, şi D a fost atribuită arbitrar.

Izomerul A (29,2 mg, 19%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 532,30 $[M+H]^+$, HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,24 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,87 (dd, *J* = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,46 (q, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,35 - 4,23 (m, 1H), 3,82 (q, *J* = 7,4 Hz, 1H), 3,70 - 3,62 (m, 3H), 3,52 (d, *J* = 10,2 Hz, 4H), 3,23 - 3,14 (m, 1H), 2,66 (dd, *J* = 14,8, 6,5 Hz, 1H), 2,40 (dd, *J* = 14,8, 6,2 Hz, 1H), 2,19 - 2,01 (m, 1H), 2,02 (m, 2H), 1,90 - 1,81 (m, 1H), 1,71 - 1,40 (m, 4H). tR = 6,92 min ID-3 CHIRALPAK, 0,46*10cm;3um, MtBE(0,1%DEA):EtOH=80:20, 1,0mL/min)

Izomerul B (26,9 mg, 18 %) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 532,30 $[M+H]^+$, HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ12,29 (s, 1H), 8,51 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,89 (dd, *J* = 9,1, 2,3 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,48 (q, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,19 (p, *J* = 6,3 Hz, 1H), 3,72 (dd, *J* = 13,0, 6,0 Hz, 5H), 3,54 (d, *J* = 6,3 Hz, 7H), 3,25 - 3,15 (m, 1H), 2,70 (dd, *J* = 15,4, 6,1 Hz, 1H), 2,51 - 2,43 (m, 1H), 2,13 - 1,95 (m, 2H), 1,90 (tt, *J* = 9,4, 4,6 Hz, 2H), 1,71 - 1,47 (m, 4H).. tR = 3,95 min ID-3 CHIRALPAK, 0,46* 10cm;3um, MtBE(0,1%DEA):EtOH=80:20, 1,0mL/min), izomerul C (0,6 mg) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 532,30 $[M+H]^+$, HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ12,29 (s, 1H), 8,51 (d, *J*= 2,4 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,89 (dd, *J* = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,48 (q, *J*= 7,5 Hz, 1H), 4,19 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H), 3,72 (d, *J* = 9,6 Hz, 3H), 3,65 (s, 2H), 3,54 (s,5H), 3,19 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 2,75 - 2,67 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,08 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,01 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 1,89 (dd, *J* = 13,1, 5,4 Hz, 2H), 1,64 (s, 3H), 1,64 - 1,50 (m, 1H). tR = 8,23 min ID-3 CHIRALPAK, 0,46*10cm;3um, MtBE(0,1%DEA):EtOH=80:20, 1,0mL/min) şi izomerul D (1,6 mg) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 532,30 $[M+H]^+$, HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ12,37 (s, 1H), 8,52 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,89 (dd, *J* = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,71 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,20 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,01 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 3,64 -3,46 (m, 9H), 3,24 (s, 1H), 2,42 (dd, *J* = 15,5, 6,7 Hz, 1H), 2,26 (dd, *J* = 15,5, 6,1 Hz, 1H), 2,06 - 1,86 (m, 4H), 1,63-1,44 (m, 4H). tR = 4,27 min ID-3 CHIRALPAK, 0,46*10cm;3um, MtBE(0,1%DEA):EtOH=80:20, 1,0mL/min).

Exemplul 142: 5-[(4aR,7aR)-1-acetil-octahidro-1H-pirolo[3,4-b]piridin-6-il]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă



Etapa 1: Sinteză de (4aR,7aR)-6-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-octahidro-1H-pirolo[3,4-b]piridin-1-carboxilat de terţ-butil

O soluţie de (4aR,7aR)-octahidro-1H-pirolo[3,4-b]piridin-1-carboxilat de terţ-butil (500 mg, 2,21 mmol, 1 echiv), Cs_2CO_3 (1439,6 mg, 4,42 mmol, 2,0 echiv) şi Int-A6 (1086,3 mg, 3,31 mmol, 1,50 echiv) în MeCN (30 mL) a fost agitată timp de 2 ore la 60°C, şi apoi soluţia rezultată a fost diluată cu 50 ml de H_2O, extrasă cu 3x50 ml de EtOAc, straturile organice au fost spălate cu 1x50 ml de saramură, uscate pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrate sub vid, şi apoi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (16/84) pentru a da (85,96%) compusul din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z):518,25 $[M+H]^+$.

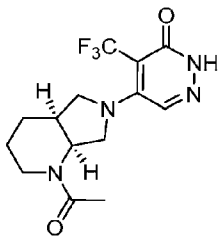
Etapa 2: Sinteză de 5-[(4aR,7aR)-octahidro-1H-pirolo[3,4-b]piridin-6-il]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de (4aR,7aR)-6-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-octahidro-1H-pirolo[3,4-b]piridin-1-carboxilat de terţ-butil (500 mg, 0,96mmol, 1,00 echiv) şi TFA (2 mL) în DCM (10 mL) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei, şi apoi soluţia rezultată a fost concentrată sub vid pentru a da 200mg de compus din titlu ca solid alb brut. LCMS (ESI, m/z): 289,12$[M+H]^+$.

Etapa 3: Sinteză de 5-[(4aR,7aR)-1-acetil-octahidro-1H-pirolo[3,4-b]piridin-6-il]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de 5-[(4aR,7aR)-octahidro-1H-pirolo[3,4-b]piridin-6-il]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă (190 mg, 0,66 mmol, 1 echiv), Ac_2O (134,6 mg, 1,32 mmol, 2,00 echiv) şi TEA (200,1 mg, 1,98 mmol, 3,0 echiv) în DCM (30 mL) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei, şi apoi soluţia rezultată a fost diluată cu 30 mL de DCM, spălată cu 3 x30 ml de H_2O, straturile organice au fost combinate şi spălate cu 1x30 ml de saramură, uscate pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrate sub vid, şi apoi reziduul a fost purificat prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (86,4 mg, 39,69%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 331,20 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (DMSO-d_6, 300 MHz,) δ 7,87 (s, 1H), 4,84-4,71 (m, 1H), 3,84 (d, *J*= 5,4 Hz, 2H), 3,64 (d, *J*= 9,9 Hz, 2H), 3,53-3,20 (m, 2H), 2,28-2,19 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,78 -1,35 (m, 4H).

Exemplul 143: 5-[(4aS,7aS)-1-acetil-octahidro-1H-pirolo[3,4-b]piridin-6-il]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă



Etapa 1: Sinteză de (4aS,7aS)-6-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-octahidro-1H-pirolo[3,4-b] piridin-1-carboxilat de terţ-butil

O soluţie de (4aS,7aS)-octahidro-1H-pirolo[3,4-b]piridin-1-carboxilat de terţ-butil (500 mg, 2,21 mmol, 1 echiv), Int-A6 (726,4 mg, 2,21 mmol, 1,00 echiv) şi TEA (670,7 mg, 6,63 mmol, 3,00 echiv) în EtOH (10 mL) a fost agitată timp de 2 ore la 60°C, şi apoi soluţia rezultată a fost concentrată sub vid, şi apoi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1:5) pentru a da 678 mg (59,17%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 519,26$[M+H]^+$.

Etapa 2: Sinteză de 5-[(4aS,7aS)-octahidro-1H-pirolo[3,4-b]piridin-6-il]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă

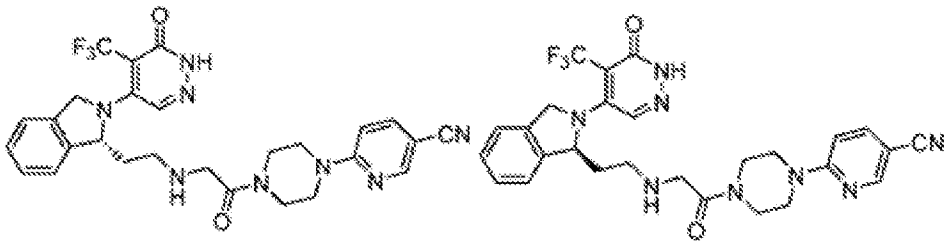
O soluţie de (4aS,7aS)-6-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilslly1)etoxi]metil]-1,6-dlhidropiridazin-4-il]-octahidro-1H-pirolo[3,4-b]piridin-1-carboxilat de terţ-butil (300 mg, 0,58 mmol, 1 echiv) în HCl/dioxan (9 mL, 4M) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei, şi apoi soluţia

rezultată a fost concentrată sub vid pentru a da 190 mg (63,33%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 289,12 [M+H]+.

Etapa 3: Sinteză de 5-[(4aS,7aS)-1-acetil-octahidro-1H-pirolo[3,4-b]piridin-6-il]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de 5-[(4aS,7aS)-octahidro-1H-pirolo[3,4-b]piridin-6-il]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă (729 mg, 2,53 mmol, 1 echiv), Ac_2O (516,3 mg, 5,06 mmol, 2,0 echiv) şi TEA (767,7 mg, 7,59 mmol, 3,00 echiv) în DCM (10 mL, 0,12 mmol) a fost agitată timp de 1,5 ore la temperatura camerei, şi apoi soluţia rezultată a fost concentrată sub vid, şi apoi reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN, după concentrare, reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (41,9mg, 5,02%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 331,15 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (DMSO-d_6,300 MHz) δ 7,80 (s, 1H), 4,84-4,71 (m, 1H), 3,82 -3,20 (m, 6H), 2,32-2,19 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,76 -1,27 (m, 4H).

Exemplul 144: 6-[4-[2-([2-[(1R)-2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]etil]amino)acetil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril şi 6-[4-[2-([2-[(1S)-2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il] etil]amino)acetil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril



Etapa 1: Sinteză de 5-[1-(2-aminoetil)-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de 5-[1-(2-azidoetil)-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (370 mg, 0,77 mmol, 1 echiv), PPh_3 (242,3 mg, 0,92 mmol, 1,2 echiv) în THF (15 mL) şi H_2O (5 mL) a fost agitată timp de 1 oră la 60°C. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu DCM/metanol (94/6) pentru a da 217 mg (62,00%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 455,20 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Sinteză de 6-[4-(2-cloroacetil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril

La o soluţie de Int-A4 (1100 mg, 4,90 mmol, 1 echiv), TEA (1486,2 mg, 14,69 mmol, 3 echiv) în DCM (10 mL), s-a adăugat clorură de 2-cloroacetil (663,5 mg, 5,87 mmol, 1,2 echiv) la 0^0C. Soluţia rezultată a fost agitată timp de 1 oră la 0^0C. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (56/44) pentru a da 752 mg (58,03%) de compus din titlu ca solid galben. LCMS (ESI, m/z): 265,08$[M+H]^+$.

Etapa 3: Sinteză de 6-(4-[2-[(2-[2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]etil)amino] acetil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril

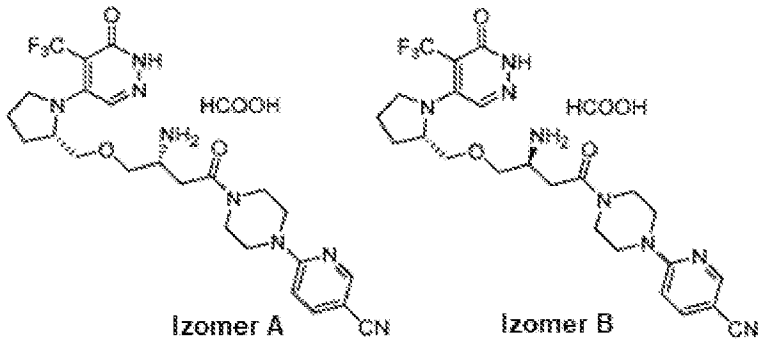
O soluţie de 5-[1-(2-aminoetil)-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (200 mg, 0,44 mmol, 1 echiv), TEA (89,0 mg, 0,88 mmol, 2 echiv), 6-[4-(2-cloroacetil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril (116,5 mg, 0,44 mmol, 1 echiv) în EtOH (10 mL) a fost agitată timp de 25 ore la 80^0C. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu DCM/metanol (97/3). După concentrare, reziduul a fost purificat prin Cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN pentru a da 96 mg (31,95%) de compus din titlu ca solid galben. LCMS (ESI, m/z): 683,30 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Sinteză de 6-[4-[2-([2-[(1S)-2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]etil]amino)acetil]piperazin-1-il] piridin-3-carbonitril şi 6-[4-[2-([2-[(1R)-2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]etil]amino)acetil]piperazin-1-il] piridin-3-carbonitril

O soluţie de 6-(4-[2-[(2-[2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]etil)amino]acetil]piperazin-1-il) piridin-3-carbonitril (80 mg, 0,12 mmol, 1 echiv) în DCM (1 mL) şi TFA (0,05 mL) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. Reacţia a fost apoi stinsă prin adăugarea a 5 mL de bicarbonat de sodiu saturat apos. Soluţia rezultată a fost extrasă cu 3×30 ml de DCM şi straturile organice combinate. După concentrare, reziduul a

fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN. Apoi reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC şi Chiral-Prep-HPLC rezultând (după atribuirea arbitrară a stereochimiei) compuşii din titlu, respectiv, izomerul A: (10,2 mg, 15,76%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 553,22 $[M+H]^+$,^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ: 8,52 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 7,45 - 7,27 (m, 4H), 6,94 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,88 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,73 - 3,62 (m, 8H), 3,53 (d, J = 15,1 Hz, 2H), 2,47 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 1,99 (d, J = 14,4 Hz, 2H). tR = 3,565 min (IG-3 Chiralpak, 2* 25cm, 5um, MtBE(0,1%TEA):MeOH=70:30, 1,0mL/min) şi izomerul B: (10,0 mg, 15,45%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 553,22 $[M+H]^+$, tR = 4,753 min (IG-3 Chiralpak, 2* 25cm, 5um, MtBE(0,1%TEA):MeOH=70:30, 1,0mL/min).

Exemplul 145: 6-[4-[(3R)-3-amino-4-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]butanoil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril; acid formic şi 6-[4-[(3S)-3-amino-4-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]butanoil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril; acid formic



Etapa 1: Sinteză de (2E)-4-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]but-2-enoat de metil

Sub o atmosferă de N_2 (g), o soluţie de 5-[(2S)-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (2,0 g, 5,08 mmol, 1,00 echiv), $Pd[(alil)Cl]_2$ (93,0 mg, 0,25 mmol, 0,05 echiv), Rockphos (239 mg, 0,51 mmol, 0,10 echiv), Cs_2CO_3(2,0 g, 6,14 mmol, 1,30 echiv), (2E)-4-bromobut-2-enoat de metil (4,6 mg, 0,03 mmol, 5,00 echiv) în toluen (5 mL) a fost agitată peste noapte la 80°C într-o baie cu ulei. După concentrare, reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (27:73) pentru a da 800 mg (32%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 492,21 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Sinteză de 3-(benzilamino)-4-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]butanoat de metil

O soluţie de (2E)-4-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]but-2-enoat de metil (650 mg, 1,32 mmol, 1,00 echiv), 1-fenilmetanamină (700 mg, 6,53 mmol, 5,00 echiv) în n-BuOH (15 mL) a fost agitată timp de 3 ore la 100°C într-o baie cu ulei. După concentrare, reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (61:39) pentru a da 630 mg (80%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 599,28 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Sinteză de 3-[[(terţ-butoxi)carbonil]amino]-4-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]butanoat de metil

Sub H_2, o soluţie de 3-(benzilamino)-4-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]butanoat de metil (600 mg, 1,00 mmol, 1,00 echiv), paladiu carbon (200 mg), $(Boc)_2O$ (700 mg, 3,21 mmol, 3,00 echiv) în metanol (30 mL) a fost agitată peste noapte la 25°C. Solidele au fost filtrate. După concentrare, reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (30:70) pentru a da 200 mg (33%) de compus din titlu ca ulei galben deschis. LCMS (ESI, m/z): 609,29 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Sinteză de acid 3-[[(terţ-butoxi)carbonil]amino]-4-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]butanoic

O soluţie de 3-[[(terţ-butoxi)carbonil]amino]-4-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]butanoat de metil (190 mg, 0,31 mmol, 1,00 echiv), $LiOH.H_2O$ (26 mg, 0,62 mmol, 2,00 echiv) în metanol (1 mL) şi apă(1 mL) a fost agitată timp de 6 ore la 25°C. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid pentru a da 180 mg (97%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 595,27 $[M+H]^+$.

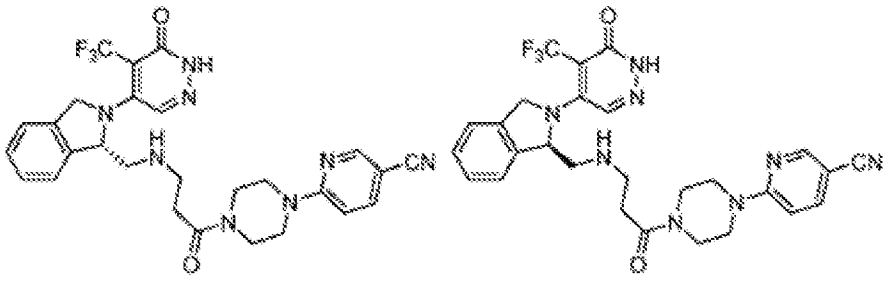
Etapa 5: Sinteză de N-[4-[4-(5-cianopiridin-2-il)piperazin-1-il]-4-oxo-1-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il] pirolidin-2-il]metoxi]butan-2-il]carbamat de terţ-butil

O soluţie de acid 3-[[(terţ-butoxi)carbonil]amino]-4-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il] metoxi]butanoic (180 mg, 0,30 mmol, 1,00 echiv), DIEA (40 mg, 0,31 mmol, 1,00 echiv), HATU (115 mg, 0,30 mmol, 1,00 echiv), Int-A4 (59 mg, 0,31 mmol, 1,00 echiv) în DMF (4 mL) a fost agitată timp de 1 oră peste noapte la 25°C. După concentrare, reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (98:2) pentru a da 200 mg (86%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 766,37 $[M+H]^+$.

Etapa 6: Sinteză de 6-[4-[(3R)-3-amino-4-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metoxi]butanoil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril; acid formic şi 6-[4-[(3S)-3-amino-4-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]metho)xy]butanoil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril; acid formic

O soluţie de N-[4-[4-(5-cianopiridin-2-il)piperazin-1-il]-4-oxo-1-[[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il] metoxi]butan-2-il]carbamat de terţ-butil (200 mg, 0,26 mmol, 1,00 echiv), o soluţie de TFA/DCM (12 mL) în DCM (10 mL) a fost agitată timp de 1 oră la 25°C. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Apoi s-a ajustat pH-ul său la 8 cu $NH_2CH_2CH_2OH$. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN şi Chiral-Prep-HPLC rezultând (după atribuirea arbitrară a stereochimiei) compuşii din titlu, resepectiv, izomerul A (10,5 mg 16%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 535,35 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (Metanol-d_4, 300 MHz) δ: 8,55 (s, 1H), 8,47 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,81(dd, J = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,70 (dr, 1H), 3,81-3,74 (m, 10H), 3,69 - 3,61 (m, 1H), 3,59 - 3,40 (m, 4H), 2,68-2,67 (m, 1H), 2,58-2,55 (m, 1H), 2,30-2,28 (m, 1H), 2,04-2,02(m, 1H), 1,84-1,72 (m, 2H). tR = 4,088 min (ID-3 CHIRALPAK, 0,46* 10cm;3um, MtBE(0,1%DEA):EtOH=70:30, 1,0mL/min) şi izomerul B (20,9 mg 32%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 535,30 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (Metanol-d_4,300 MHz) 68,53(s, 1H),8,46(d, J=1,8Hz,1H), 8,18 (s, 1H), 7,82-7,78 (dd, J = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 6,93-6,90 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,66 (dr, 1H), 3,84 - 3,60 (m, 11H), 3,58-3,40(m, 3H),3,45-3,38(m,1H), 2,85-2,79 (m, 1H), 2,69-2,61 (m, 1H),2,30-2,28 (m, 1H), 2,04-2,02 (m, 1H), 1,84-1,72 (m, 2H). tR = 6,124 min (ID-3 CHIRALPAK, 0,46*10cm;3um, MtBE(0,1%DEA):EtOH=70:30, 1,0mL/min).

Exemplul 146: 6-[4-[3-([[(1S)-2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metil]amino)propanoil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril şi 6-[4-[3-([[(1R)-2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metil]amino)propanoil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril



Etapa 1: Sinteză de 5-[1-(azidometil)-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

La o soluţie agitată de 5-[1-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (900 mg, 2,04 mmol, 1,00 echiv) în toluen (15 mL), s-au adăugat DBU (0,8 mL) şi DPPA (1 mL). Soluţia rezultată a fost agitată timp de 10 ore la 80°C. Soluţia rezultată a fost diluată cu 200 mL de EtOAc. Amestecul rezultat a fost spălat cu 1x50 mL de NH_4Cl şi 1×50 mL de $NaHCO_3$. Amestecul rezultat a fost spălat cu 1x50 mL de saramură. Straturile organice au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrate sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu cu EtOAc/eter de petrol (1:4). Acest lucru a condus la 700 mg de compus (brut) din titlu ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 467,18 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Sinteză de 5-[1-(aminometil)-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de 5-[1-(azidometil)-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (700 mg, 1,50 mmol, 1,00 echiv) şi paladiu carbon (100 mg) în EtOAc (50 mL) a fost agitată timp de 3 ore la temperatura camerei sub hidrogen. Solidele au fost filtrate. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Acest lucru a condus la 500 mg de compus (brut) din titlu ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 441,19 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Sinteză de 3-[([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metil)amino]propanoat de terţ-butil

O soluţie de 5-[1-(aminometil)-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (500 mg, 1,13 mmol, 1,00 echiv) şi prop-2-enoat de terţ-butil (0,5 mL) în etanol (10 mL) a fost agitată peste noapte la 100°C. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu cu EtOAc/eter de petrol (1:1). Acest lucru a condus la 200 mg (31%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 569,28 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Sinteză de acid 3-[([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metil)amino]propanoic

O soluţie de 3-[([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metil)amino]propanoat de terţ-butil (110 mg, 0,19 mmol, 1,00 echiv) în acid clorhidric/dioxan (10 mL) a fost agitată peste noapte la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Acest lucru a condus la 90 mg de compus (brut) din titlu ca solid. LCMS (ESI, m/z): 383,13 $[M+H]^+$.

Etapa 5: Sinteză de acid 3-[[(terţ-butoxi)carbonil]([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metil)amino]propanoic

La o soluţie agitată de acid 3-[([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metil)amino]propanoic (90 mg, 0,24 mmol, 1,00 echiv) în THF (5 mL) şi apă(5 mL), s-au adăugat bicarbonat de sodiu (50 mg, 0,60 mmol, 2,53 echiv) şi Boc_2O (50 mg, 0,23 mmol, 0,97 echiv). Soluţia rezultată a fost agitată peste noapte la temperatura camerei. Valoarea pH-ului soluţiei a fost ajustată la 2 cu acid clorhidric (1 M). Soluţia rezultată a fost diluată cu 100 mL de EtOAc. Amestecul rezultat a fost spălat cu 1×20 mL de apă şi 1×20 mL de saramură. Straturile organice au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrate sub vid. Acest lucru a condus la 100 mg de compus (brut) din titlu ca solid. LCMS (ESI, m/z): 483,18 $[M+H]^+$.

Etapa 6: Sinteză de N-[3-[4-(5-cianopiridin-2-il)piperazin-1-il]-3-oxopropil]-N-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il] metil)carbamat de terţ-butil

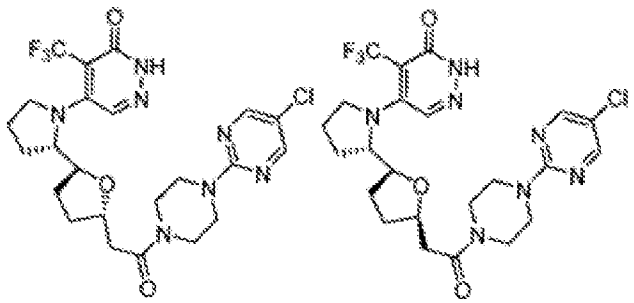
La o soluţie agitată de acid 3-[[(terţ-butoxi)carbonil]([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metil)amino]propanoic (100 mg, 0,21 mmol, 1,00 echiv) în DMF (5 mL), s-au adăugat Int-A4 (39 mg, 0,21 mmol, 1,0 echiv), DIPEA (0,3 mL) şi HATU (79 mg, 0,21 mmol, 1,0 echiv). Soluţia rezultată a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN. Acest lucru a condus la 70 mg (52%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 653,28 $[M+H]^+$.

Etapa 7: Sinteză de 6-[4-[3-([[(1S)-2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metil]amino)propanoil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril şi 6-[4-[3-([[(1R)-2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metil]amino)propanoil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril

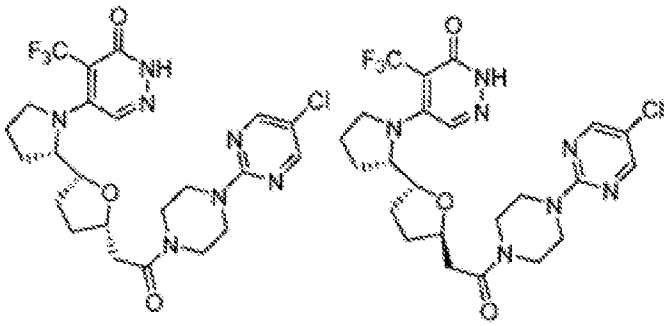
La o soluţie agitată de N-[3-[4-(5-cianopiridin-2-il)piperazin-1-il]-3-oxopropil]-N-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]metil) carbamat de terţ-butil (70 mg, 0,11 mmol, 1,00 echiv) în DCM (5 mL), s-a adăugat TFA (1,5 mL). Soluţia rezultată a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN. Apoi reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC şi Chiral-Prep-HPLC rezultând (după atribuirea arbitrară a stereochimiei) compuşii din titlu, respectiv, izomerul A (3,1 mg, 25%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 553,30 $[M+H]^+$. ^{1}HNMR (Metanol-d_4,400 MHz) δ 8,44 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 6,3, 3,4 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 3,0 Hz, 3H), 6,87 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,79 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 5,23 (d, J= 14,7 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 3,80 - 3,57 (m, 8H), 3,15 (dd, J = 13,0, 4,8 Hz, 1H), 2,99 (dd, J = 13,0, 5,8 Hz, 1H), 2,94 - 2,83 (m, 2H), 2,55 (t, J = 6,4 Hz, 2H). Rt = 2,778 min (IF-3 CHIRELPAK, 0,46* 10cm; 3um, MtBE(0,1%DEA):EtOH=70:30, 1,0mL/min) şi izomerul B (4,1 mg, 33%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 553,30 $[M+H]^+$. Rt = 3,698 min (IF-3 CHIRALPAK, 0,46* 10cm; 3um, MtBE(0,1%DEA):EtOH=70:30, 1,0mL/min).

Exemplul 147: 5-[(2S)-2-[(2S,5S)-5-[2-[4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il]-2-oxoetil]oxolan-2-il]pirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă, 5-[(2S)-2-[(2S,5R)-5-[2-[4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il]-2-oxoetil]oxolan-2-il] pirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-

2,3-dihidropiridazin-3-onă, 5-[(2S)-2-[(2R,5S)-5-[2-[4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il]-2-oxoetil]oxolan-2-il]pirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă şi 5-[(2S)-2-[(2R,5R)-5-[2-[4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il]-2-oxoetil]oxolan-2-il]pirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă



Izomer A Izomer B



Izomer C Izomer D

Etapa 1: Sinteză de 5-[(2S)-2-(5-[2-[4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il]-2-oxoetil]oxolan-2-il)pirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

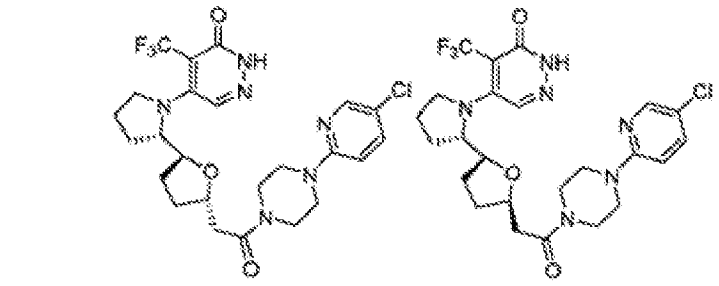
O soluţie de acid 2-[5-[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]oxolan-2-il]acetic (400 mg, 0,81 mmol, 1 echiv), Int-A3 (161 mg, 0,81 mmol, 1,00 echiv), HATU (370,7 mg, 0,97 mmol, 1,20 echiv), DIEA (211,4 mg, 1,64 mmol, 2,01 echiv) în DMF (4 mL) a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN pentru a da 450 mg (82,27%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 672,26$[M+H]^+$.

Etapa 2: Sinteză de 5-[(2S)-2-[(2S,5S)-5-[2-[4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il]-2-oxoetil]oxolan-2-il]pirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă, 5-[(2S)-2-[(2S,5R)-5-[2-[4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il]-2-oxoetil]oxolan-2-il]pirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă, 5-[(2S)-2-[(2R,5S)-5-[2-[4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il]-2-oxoetil]oxolan-2-il]pirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă şi 5-[(2S)-2-[(2R,5R)-5-[2-[4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il]-2-oxoetil]oxolan-2-il]pirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de 5-[(2S)-2-(5-[2-[4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il]-2-oxoetil] oxolan-2-il)pirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (450 mg, 0,67 mmol, 1 echiv), TFA (1 mL) în DCM (10 mL) a fost agitată timp de 4 ore la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN. Apoi reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC şi Chiral-Prep-HPLC rezultând (după atribuirea arbitrară a stereochimiei) compuşii din titlu, respectiv, izomerul A (14,4 mg, 3,97%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 542,95 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 12,23 (s, 1H), 8,46 (s, 2H), 8,13 - 8,03 (m, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,32 - 3,91 (m, 2H), 3,78 - 3,35 (m, 9H), 3,28 - 3,18 (m, 1H), 2,72 - 2,60 (m, 1H), 2,41 - 2,38 (m, 1H), 2,16 - 1,85 (m, 4H), 1,72 - 1,37 (m, 4H). tR = 3,467 min (IG-3 CHIRALPAK, 0,46* 10cm;3um, MtBE(0,1%DEA):MeOH=80:20, 1,0mL/min), izomerul B (71,1 mg, 19,60%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 542,95 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 12,23 (s, 1H), 8,44 (s, 2H), 8,05 (s, 1H), 4,50 - 4,39 (m, 1H), 4,35 - 4,25 (m, 1H), 3,83 (q, J = 7,5 Hz, 1H), 3,78 - 3,66 (m, 2H), 3,63 - 3,40 (m, 7H) , 3,20 (m, 1H), 2,67 (dd, J = 14,7, 6,6 Hz, 1H), 2,40 (dd, J = 14,7, 6,1 Hz,

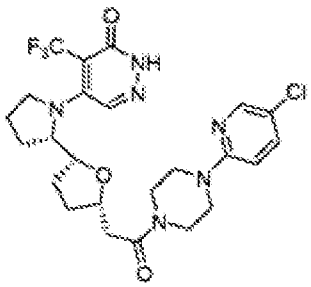
1H),2,22 - 1,97 (m, 3H), 1,93 - 1,80 (m, 1H), 1,72 - 1,44 (m, 4H). tR = 4,847 min (IG-3 CHIRALPAK, 0,46* 10cm;3um, MtBE(0,1%DEA):MeOH=80:20, 1,0mL/min), izomerul C (6,8 mg, 1,87%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 542,95 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ: 12,23 (s, 1H), 8,44 (s, 2H), 8,05 (s, 1H), 4,46 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,30 (s, 1H), 3,88 - 3,63 (m, 3H), 3,62 - 3,41 (m, 7H),3,24 - 3,13 (m, 1H), 2,67 (dd, J = 14,7, 6,6 Hz, 1H), 2,40 (dd, J = 14,7, 6,3 Hz, 1H), 2,23 - 1,97 (m, 3H), 1,93 - 1,80 (m, 1H),1,71 - 1,47 (m, 4H). tR = 5,783 min (IG-3 CHIRALPAK, 0,46* 10cm;3um, MtBE(0,1%DEA):MeOH=80:20, 1,0mL/min) şi izomerul D (23,5mg, 6,48%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 542,95 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d6) δ: 12,28 (s, 1H), 8,46 (s, 2H), 8,16 (s, 1H), 4,48 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,20 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 3,77 - 3,66 (m, 5H), 3,61 - 3,45 (m, 5H), 3,26 - 3,14 (m, 1H), 2,71 (dd, J = 15,4, 6,1 Hz, 1H), 2,49 - 2,43 (m, 1H), 2,13 - 1,96 (m, 2H), 1,93 - 1,80 (m, 2H), 1,72 - 1,50 (m, 4H).tR = 6,854min (IG-3 CHIRALPAK, 0,46* 10cm;3um, MtBE(0,1%DEA):MeOH=80:20, 1,0mL/min).

Exemplul 148: 5-[(2S)-2-[(2S,5S)-5-[2-[4-(5-cloropiridin-2-il)piperazin-4-(5-cloropiridin-2-il)piperazin-1-il]-2-oxoetil]oxolan-2-il]pirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă, 5-[(2S)-2-[(2R,5S)-5-[2-[4-(5-cloropiridin-2-il)piperazin-1-il]-2-oxoetil]oxolan-2-il]pirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă, 5-[(2S)-2-[(2R,5R)-5-[2-[4-(5-cloropiridin-2-il)piperazin-1-il]-2-oxoetil]oxolan-2-il]pirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă şi 5-[(2S)-2-[(2S,5R)-5-[2-[4-(5-cloropiridin-2-il)piperazin-1-il]-2-oxoetil]oxolan-2-il]pirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă

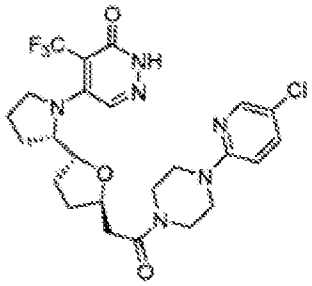


Izomer A

Izomer B



Izomer C



Izomer D

Etapa 1: Sinteză de acid 2-[5-[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]oxolan-2-il]acetic

O soluţie de acid 2-[5-[(2S)-pirolidin-2-il]oxolan-2-il]acetic (980 mg, 4,92 mmol, 1,00 echiv), TEA (900 mg, 8,89 mmol, 3,00 echiv) şi Int-A6 (600 mg, 1,82 mmol, 1,00 echiv) în metanol (20 mL) a fost agitată timp de 3 ore la 60°C, şi apoi soluţia rezultată a fost concentrată sub vid, şi apoi reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/ CH_3CN pentru a da 1,0 g (41%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 492,21 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Sinteză de 5-[(2S)-2-(5-[2-[4-(5-cloropiridin-2-il)piperazin-1-il]-2-oxoetil] oxolan-2-il)pirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

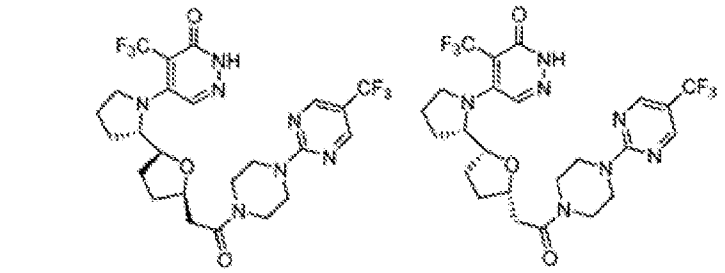
O soluţie de acid 2-[5-[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]pirolidin-2-il]oxolan-2-il]acetic (400 mg, 0,81 mmol, 1,00 echiv), HATU (310 mg, 0,82 mmol, 1,00 echiv), DIEA (421 mg, 3,26 mmol, 4,00 echiv) şi Int-A5 (219 mg, 0,81 mmol, 1,00 echiv) în DMF (6 mL) a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei, şi apoi soluţia rezultată a fost diluată cu 10 mL de EtOAc, spălată cu 3×8 mL de H_2O, straturile organice au fost combinate, uscate pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrate sub vid, şi apoi reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază

inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN pentru a da 450 mg (82%) de compus din titlu ca solid maro deschis. LCMS (ESI, m/z): 671,27$[M+H]^+$.

Etapa 3: Sinteză de 5-[(2S)-2-[(2S,5S)-5-[2-[4-(5-cloropiridin-2-il)piperazin-1-il]-2-oxoetil]oxolan-2-il]pirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă şi 5-[(2S)-2-[(2R,5S)-5-[2-[4-(5-cloropiridin-2-il)piperazin-1-il]-2-oxoetil]oxolan-2-il] pirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă şi 5-[(2S)-2-[(2R,5R)-5-[2-[4-(5-cloropiridin-2-il)piperazin-1-il]-2-oxoetil]oxolan-2-il]pirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă şi 5-[(2S)-2-[(2S,5R)-5-[2-[4-(5-cloropiridin-2-il)piperazin-1-il]-2-oxoetil]oxolan-2-il]pirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă

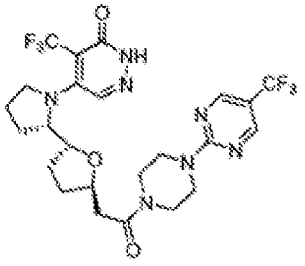
O soluţie de 5-[(2S)-2-(5-[2-[4-(5-cloropiridin-2-il)piperazin-1-il]-2-oxoetil]oxolan -2-il)pirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (450 mg, 0,67 mmol, 1,00 echiv) şi TFA (1 mL) în DCM (5 mL) a fost agitată timp de 1,5 ore la temperatura camerei, şi apoi soluţia rezultată a fost concentrată sub vid şi apoi reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN după concentrare, şi reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC şi Chiral-Prep-HPLC rezultând (după atribuirea arbitrară a stereochimiei) compuşii din titlu, respectiv, izomerul A (7,7 mg 2,10%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z):541,10$[M+H]^+$, ^{1}HNMR (Metanol-d_4,400 MHz) δ 8,21 (s, 1H), 8,08 (d, J = 2,4Hz, 1H), 7,56 (dd, J =10,4, 2,8 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 8,8, 0,8 Hz, 1H), 4,73 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,34-4,31 (m, 1H), 4,12 (dd, J = 8,6, 4,5 Hz, 1H), 3,81-3,52 (m, 9H), 3,39 (dd, J = 11,0, 5,9 Hz, 1H), 2,73 (dd, J = 14,2, 7,9 Hz, 1H), 2,57 (dd, J = 14,2, 4,4 Hz, 1H), 2,26-2,13(m, 3H), 2,05-1,94 (m, 1H), 1,82-1,64 (m, 4H). tR = 4,786min (IG-3 CHIRALPAK, 0,46*10cm; 3um, MtBE(0,3%IPAmină): EtOH = 80:20, 1,0mL/min), izomerul B (4,8 mg 1,32%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 541,10 $[M+H]^+$. ^{1}HNMR (Metanol-d4, 400 MHz) δ 8,20 (s, 1H), 8,06 (d, J = 2,7Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 9,2, 2,8Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 9,2, 0,7 Hz, 1H), 4,78 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,34-4,31 (m, 1H), 4,12 (dd, J = 8,6, 4,5 Hz, 1H), 3,81-3,36 (m, 10H), 2,48 (dd, J = 15,6, 7,6 Hz, 1H), 2,39 (dd, J = 15,2, 4,8 Hz, 1H), 2,27-2,20 (m, 1H), 2,10-2,03 (m, 1H), 2,00-1,91 (m, 2H), 1,81-1,63 (m, 3H), 1,59-1,46 (m, 1H). tR =5,588 min (IG-3 CHIRALPAK, 0,46* 10cm; 3um, MtBE(0,1%DEA): EtOH = 80:20, 1,0mL/min), izomerul C (67,1mg 18,5%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 541,10 $[M+H]^+$. ^{1}HNMR (Metanol-d4, 400 MHz) δ 8,13 (s, 1H), 8,06(d, J = 2,4Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,44-4,33 (m, 2H), 4,00-3,92 (m, 1H), 3,71-3,35(m, 10H), 2,81 (dd, J = 14,0, 8,0 Hz, 1H), 2,53 (dd, J = 14,0, 4,4 Hz, 1H), 2,25-2,16 (m, 3H), 1,98-1,91 (m, 1H), 1,82-1,58 (m, 4H). tR =2,182 min (IA-3 reparat, 0,46* 10cm; 5um, (Hex:DCM=3:1)(10mmol NH3): MeOH=70:30, 1,0mL/min) şi izomerul D (25,1mg 6,90%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 541,10 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (Metanol-d4, 400 MHz) δ 8,27 (s, 1H), 8,09 (d, J = 2,4,1H), 7,57 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,8, 1H), 4,51-4,44 (m, 1H), 4,36-4,25 (m, 1H), 3,82-3,32 (m, 11H), 2,88 (dd, J = 14,8, 7,2 Hz, 1H), 2,59 (dd, J = 14,8, 5,2 Hz, 1H), 2,28-1,94 (m, 4H), 1,82-1,59 (m, 4H). tR =2,755 min (IA-3 reparat, 0,46* 10cm; 5um, (Hex:DCM=3:1)(10mmol NH3): MeOHOH = 70:30, 1,0mL/min).

Exemplul 149: 5-[(2S)-2-[(2S,5S)-5-(2-oxo-2-[4-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il] piperazin-1-il]etil)oxolan-2-il]pirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă, 5-[(2S)-2-[(2S,5R)-5-(2-oxo-2-[4-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperazin-1-il]etil)oxolan-2-il]pirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă, 5-[(2S)-2-[(2R,5S)-5-(2-oxo-2-[4-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperazin-1-il]etil) oxolan-2-il]pirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă şi 5-[(2S)-2-[(2R,5R)-5-(2-oxo-2-[4-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il] piperazin- 1-il] etil)oxolan-2-il]pirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă

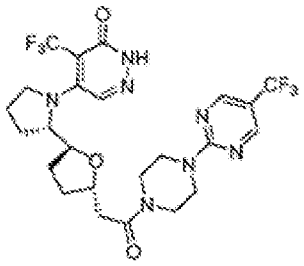


Izomer A

Izomer B



Izomer C



Izomer D

Etapa 1: Sinteză de (2S)-2-[5-(2-oxo-2-[4-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperazin -1-il]etil)oxolan-2-il]pirolidin-1-carboxilat de terţ-butil

O soluţie de acid 2-[5-[(2S)-1-[(terţ-butoxi)carbonil]pirolidin-2-il]oxolan-2-il] acetic (1,1 g, 3,67 mmol, 1,00 echiv), DEIA (1,42 g, 3,00 echiv), Int-A2 (1,12 g, 3,67 mmol, 1,10 echiv), HATU (1,54 g, 4,05 mmol, 1,10 echiv) în DMF (15 mL) a fost agitată timp de 1 oră la 25°C. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN pentru a da 1,08 g (57%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 514,26 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Sinteză de clorhidrat de 2-[5-[(2S)-pirolidin-2-il]oxolan-2-il]-1-[4-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperazin-1-il]etan-1-onă

O soluţie de (2S)-2-[5-(2-oxo-2-[4-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperazin-1-il] etil)oxolan-2-il]pirolidin-1-carboxilat de terţ-butil (1,08 g, 2,10 mmol, 1,00 echiv) în dioxan/HCl (50 mL, 4 M) a fost agitată timp de 2 ore la 25°C. Soluţia rezultată a fost concentrată sub vid pentru a da 900 mg (95%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 414,20$[M+H]^+$.

Etapa 3: Sinteză de 5-[(2S)-2-[5-(2-oxo-2-[4-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il] piperazin-1-il]etil)oxolan-2-il]pirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

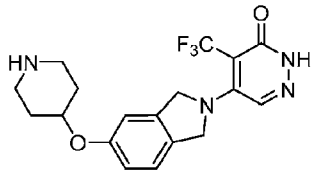
O soluţie de clorhidrat de 2-[5-[(2S)-pirolidin-2-il]oxolan-2-il]-1-[4-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperazin-1-il]etan-1-onă (870 mg, 1,93 mmol, 1,00 echiv), TEA (637 mg, 6,30 mmol, 3,00 echiv), Int-A6 (920 mg, 2,80 mmol, 1,00 echiv) în EtOH (20 mL) a fost agitată timp de 2 ore la 60°C. După concentrare, reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu cu EtOAc/eter de petrol (3/2) pentru a da 1,23 g (90%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 706,29 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Sinteză de 5-[(2S)-2-[(2S,5S)-5-(2-oxo-2-[4-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperazin-1-il]etil)oxolan-2-il]pirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă, 5-[(2S)-2-[(2S,5R)-5-(2-oxo-2-[4-[5-(trifluorometil) pirimidin-2-il]piperazin-1-il]etil)oxolan-2-il]pirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă, 5-[(2S)-2-[(2R,5S)-5-(2-oxo-2-[4-[5-(trifluorometil) pirimidin-2-il]piperazin-1-il]etil)oxolan-2-il]pirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă şi 5-[(2S)-2-[(2R,5R)-5-(2-oxo-2-[4-[5-(trifluorometil) pirimidin-2-il]piperazin-1-il]etil)oxolan-2-il]pirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de 5-[(2S)-2-[5-(2-oxo-2-[4-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperazin-1-il]etil)oxolan-2-il]pirolidin-1-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (1 g, 1,42 mmol, 1,00 echiv), TFA (4 mL) în DCM (20 mL) a fost agitată timp de 2 ore la 25°C. Valoarea pH-ului soluţiei a fost ajustată la 8 cu etanolamină. Solventul a fost concentrat sub vid şi reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN. Apoi reziduul a fost purificat suplimentar prin Chiral-Prep-HPLC rezultând (după atribuirea arbitrară a stereochimiei) compuşii din titlu, respectiv, izomerul A (381,1 mg, 46,70%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 576,21 $[M+H]^+$, ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 10,80(s, 1H), 8,71 (s, 2H), 8,05 (s, 1H), 4,45 (q, J = 8,0 Hz, 1H), 4,30 (p, J = 6,4 Hz, 1H), 3,95 - 3,77 (m, 3H), 3,72 - 3,43 (m, 7H), 3,22 - 3,13 (m, 1H), 2,68 (dd, J = 14,7, 6,8 Hz, 1H), 2,40

(dd, *J* = 14,7, 6,0 Hz, 1H), 2,20 - 2,11 (m, 1H), 2,04 (t, *J* = 10,2 Hz, 2H), 1,86 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 1,71 - 1,62 (m, 4H). tR = 4,347 min (ID-3 CHIRALPAK, 0,46* 10cm;3um, MtBE (0,1%DEA):EtOH=80:20, 1,0mL/min, izomerul B (9,5 mg, 1,16%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 576,21 $[M+H]^+$, ^1H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 12,34 (s, 1H), 8,73 (d, *J* = 0,9 Hz, 2H), 8,10 (s, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,17 (s, 1H), 4,09 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 3,90 - 3,71 (m, 4H), 3,52 (d, *J* = 31,6 Hz, 5H), 3,23 (s, 1H), 2,66 (dd, *J* = 15,0, 6,8 Hz, 1H), 2,43 (dd, *J* = 14,9, 5,8 Hz, 1H), 2,04 (d, *J* = 14,8 Hz, 3H), 1,89 (s, 1H), 1,63 - 1,54 (m, 4H). tR = 3,343 min (ID-3 CHIRALPAK, 0,46* 10cm;3um, MtBE (0,1%DEA):EtOH=80:20, 1,0mL/min, izomerul C (75,2 mg, 9,21%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 576,21 $[M+H]^+$, ^1H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 12,30 (s, 1H), 8,74 (d, *J* = 0,9 Hz, 2H), 8,16 (s, 1H), 4,48 (q, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,20 (p, *J* = 6,3 Hz, 1H), 3,86 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,80 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,72 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 3,54 (q, *J* = 6,1, 5,7 Hz, 5H), 3,20 (dd, *J* = 10,5, 6,6 Hz, 1H), 2,72 (dd, *J* = 15,4, 6,2 Hz, 1H), 2,50 - 2,42 (m, 1H), 2,11 - 1,97 (m, 2H), 1,90 (ddt, *J* = 17,2, 10,5, 4,7 Hz, 2H), 1,63 - 1,54 (m, 4H). 1,60 (ddt, *J* = 34,2, 13,3, 6,5 Hz, 4H). tR = 8,697 min (ID-3 CHIRALPAK, 0,46* 10cm;3um, MtBE (0,1%DEA):EtOH=80:20, 1,0mL/min şi izomerul D (11,2 mg, 1,37%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 576,21 $[M+H]^+$, ^1H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 12,25 (s, 1H), 8,71 (d, *J* = 0,9 Hz, 2H), 8,05 (s, 1H), 4,46 (q, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,30 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,91 - 3,77 (m, 3H), 3,70 - 3,39 (m, 7H), 3,18 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 2,68 (dd, *J* = 14,7, 6,8 Hz, 1H), 2,40 (dd, *J* = 14,6, 6,0 Hz, 1H), 2,15 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 2,04 (dd, *J* = 12,4, 7,7 Hz, 2H), 1,86 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 1,71 - 1,62 (m, 4H). tR = 5,195 min (ID-3 CHIRALPAK, 0,46* 10cm;3um, MtBE (0,1%DEA):EtOH=80:20, 1,0mL/min.

Exemplul 150: 5-[5-(Piperidin-4-iloxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă



Etapa 1: 5-(5-Hidroxi-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il)-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de Int-A6 (2,8 g, 8,52 mmol, 1,00 echiv), bromhidrat de 2,3-dihidro-1H-izoindol-5-ol (4,27 g, 19,76 mmol, 1,00 echiv), şi TEA (10 mL) în etanol (40 mL) a fost agitată timp de 1 oră la 60°C. Soluţia rezultată a fost extrasă cu 2 × 100 mL de EtOAc şi straturile organice au fost combinate şi concentrate sub presiune redusă pentru a da 4,5 g de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 428,23.

Etapa 2: 4-([2-[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]oxi)piperidin-1-carboxilat de terţ-butil

O soluţie de 5-(5-hidroxi-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il)-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (4,5 g, 10,53 mmol, 1,00 echiv), 4-iodopiperidin-1-carboxilat de *terţ-butil* (20 g, 64,28 mmol, 8,00 echiv), carbonat de potasiu (15 g, 108,53 mmol, 10,00 echiv), şi DMF (50 mL) a fost agitată timp de 2 zile la 80°C. Soluţia rezultată a fost extrasă cu 2 × 200 mL de EtOAc şi straturile organice au fost combinate şi concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol pentru a da compusul din titlu (2 g, 31%) ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 611,15.

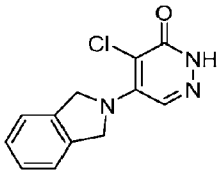
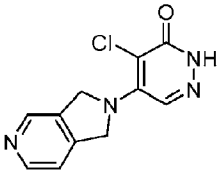
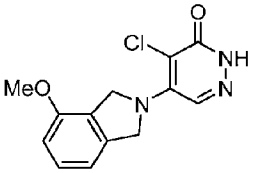
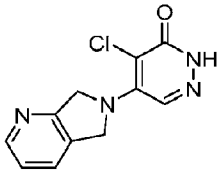
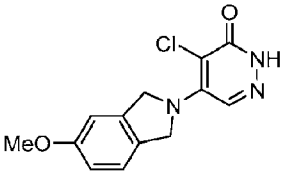
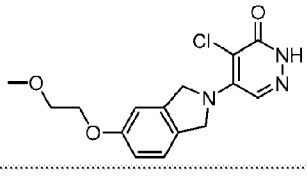
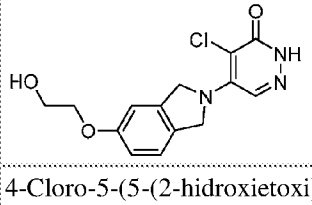
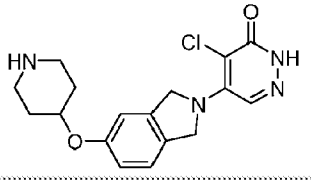
Etapa 3: 5-[5-(Piperidin-4-iloxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă

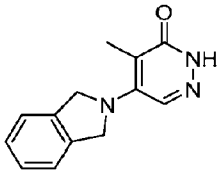
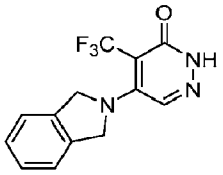
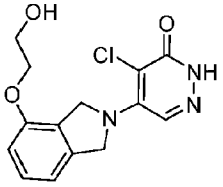
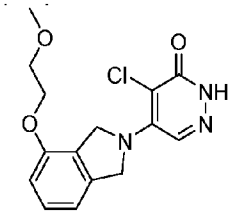
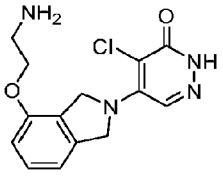
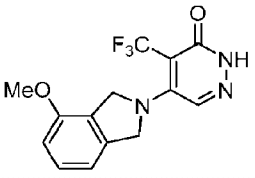
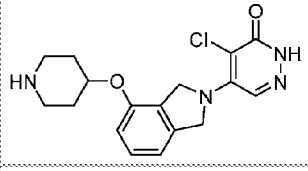
O soluţie de 4-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]oxi)piperidin-1-carboxilat de *terţ-butil* (150 mg, 0,25 mmol, 1,00 echiv) în HCl/dioxan (5 mL) a fost agitată peste noapte la 45°C. Amestecul rezultat a fost concentrat sub presiune redusă şi produsul brut a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN pentru a da compusul din titlu ca solid alb LCMS: $[M+H]^+$ 381,28. ^1H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,05 (s, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,02 - 6,91 (m, 2H), 5,00 (d, *J* = 10,6 Hz, 4H), 4,61 - 4,48 (m, 1H), 3,21 - 3,10 (m, 2H), 2,89 - 2,78 (m, 2H), 2,11 - 2,08 (m, 2H), 1,82 - 1,69 (m, 2H).

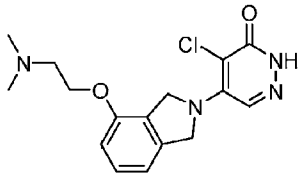
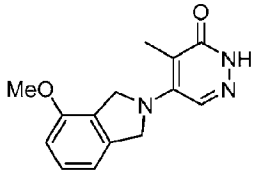
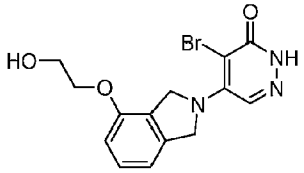
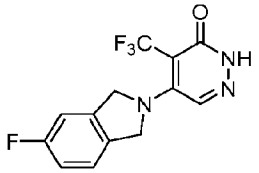
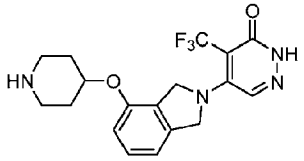
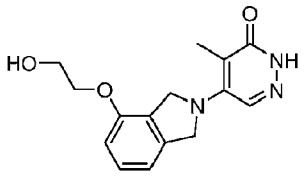
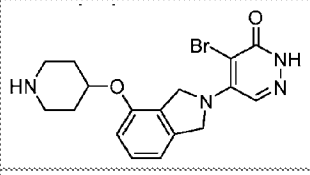
Exemple suplimentare de compuşi ai invenţiei preparaţi prin metodele descrise aici sunt furnizate în Tabelul E1.

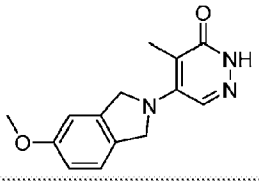
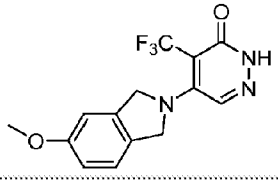
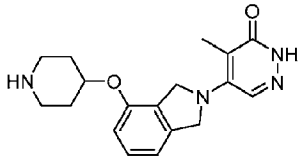
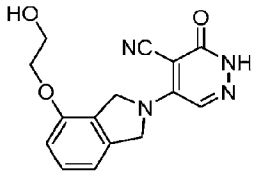
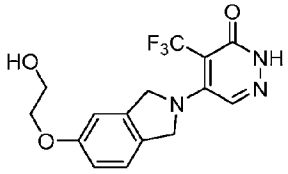
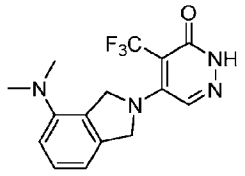
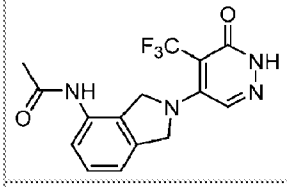
Tabelul E1

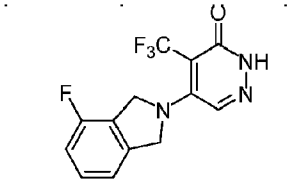
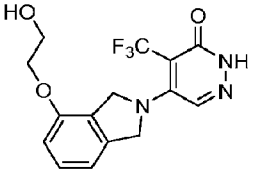
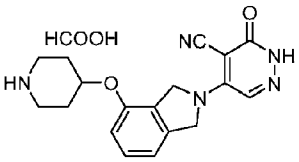
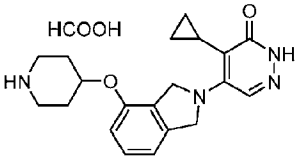
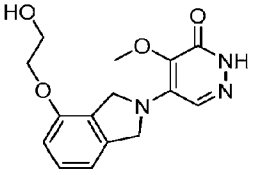
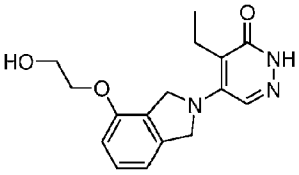
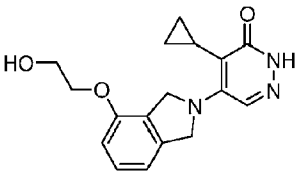
# exemplu	Structură	MS $(M+H)^+$

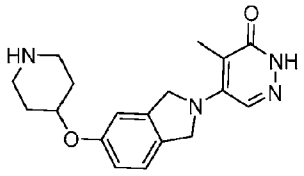
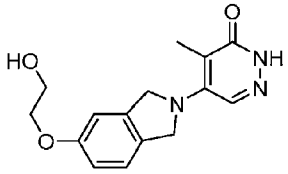
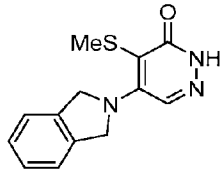
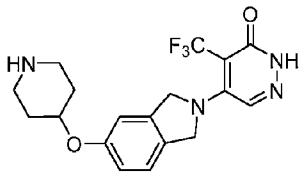
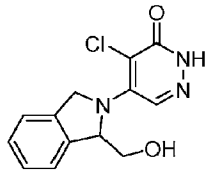
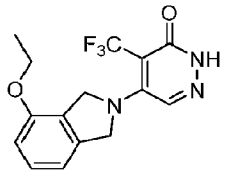
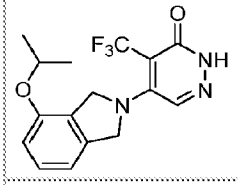
# exemplu	Structură	MS (M+H)+
151		247,90
	4-Cloro-5-(izoindolin-2-il)piridazin-3(2H)-onă	
152		249,05
	4-Cloro-5-(1,3-dihidro-2H-pirolo[3,4-c]piridin-2-il)piridazin-3(2H)-onă	
153		277,65
	4-Cloro-5-(4-metoxiizoindolin-2-il)piridazin-3(2H)-onă	
154		249,10
	4-Cloro-5-(5,7-dihidro-6H-pirolo[3,4-b]piridin-6-il)piridazin-3(2H)-onă	
155		278,05
	4-Cloro-5-(5-metoxiizoindolin-2-il)piridazin-3(2H)-onă	
156		322,35
	4-Cloro-5-(5-(2-metoxietoxi)izoindolin-2-il)piridazin-3(2H)-onă	
157		308,30
	4-Cloro-5-(5-(2-hidroxietoxi)izoindolin-2-il)piridazin-3(2H)-onă	
158		347,35

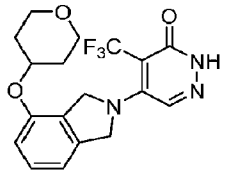
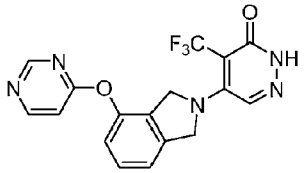
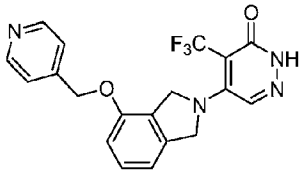
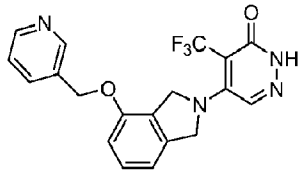
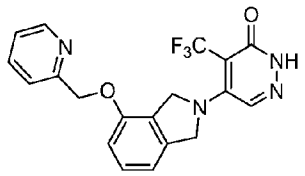
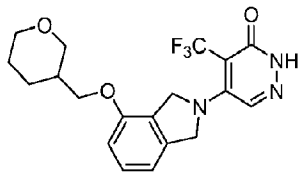
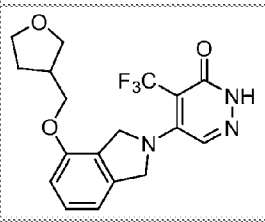
# exemplu	Structură	MS (M+H)+
	4-Cloro-5-(5-(piperidin-4-iloxi)izoindolin-2-il)piridazin-3(2H)-onă	
159		228,20
	5-(Izoindolin-2-il)-4-metilpiridazin-3(2H)-onă	
160		282,05
	5-(Izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
161		308,00
	4-Cloro-5-(4-(2-hidroxietoxi)izoindolin-2-il)piridazin-3(2H)-onă	
162		322,20
	4-Cloro-5-(4-(2-metoxietoxi)izoindolin-2-il)piridazin-3(2H)-onă	
163		307,20
	5-(4-(2-Aminoetoxi)izoindolin-2-il)-4-cloropiridazin-3(2H)-onă	
164		312,10
	5-(4-Metoxiizoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
165		347,40
	4-Cloro-5-(4-(piperidin-4-iloxi)izoindolin-2-il)piridazin-3(2H)-onă	

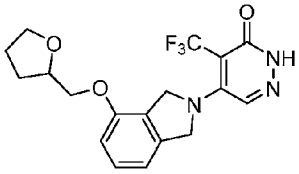
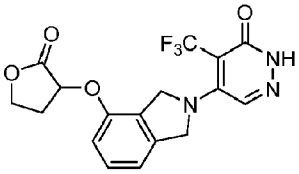
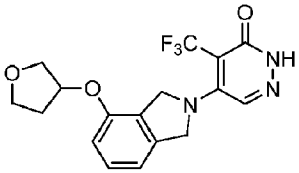
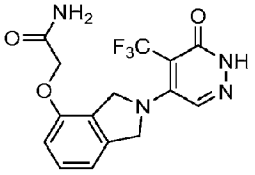
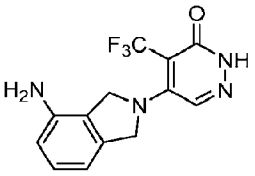
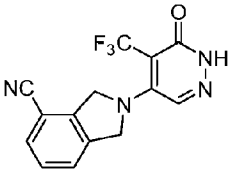
# exemplu	Structură	MS (M+H)+
166		335,35
	4-Cloro-5-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)izoindolin-2-il)piridazin-3(2H)-onă	
167		258,20
	5-(4-Metoxiizoindolin-2-il)-4-metilpiridazin-3(2H)-onă	
168		354,00
	4-Bromo-5-(4-(2-hidroxietoxi)izoindolin-2-il)piridazin-3(2H)-onă	
169		300,1
	5-(5-Fluoroizoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
170		381,15
	5-(4-(Piperidin-4-iloxi)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
171		288,20
	5-(4-(2-Hidroxietoxi)izoindolin-2-il)-4-metilpiridazin-3(2H)-onă	
172		391,00
	4-Bromo-5-(4-(piperidin-4-iloxi)izoindolin-2-il)piridazin-3(2H)-onă	

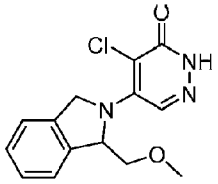
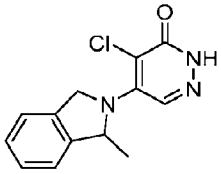
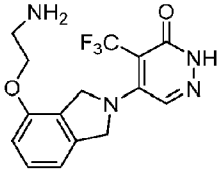
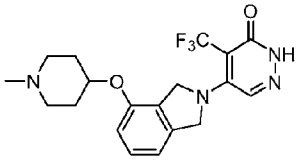
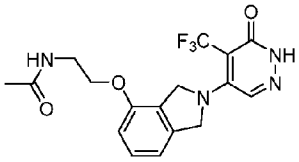
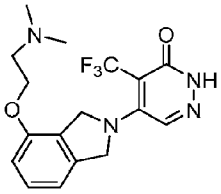
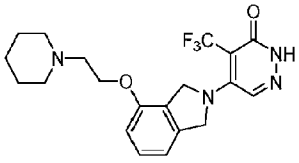
# exemplu	Structură	MS (M+H)+
173		258,20
	5-(5-Metoxiizoindolin-2-il)-4-metilpiridazin-3(2H)-onă	
174		312,05
	5-(5-Metoxiizoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
175		327,25
	4-Metil-5-(4-(piperidin-4-iloxi)izoindolin-2-il)piridazin-3(2H)-onă	
176		299,20
	5-(4-(2-Hidroxietoxi)izoindolin-2-il)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-carbonitril	
177		342,20
	5-(5-(2-Hidroxietoxi)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
178		325,25
	5-(4-(Dimetilamino)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
179		339,00
	N-(2-(6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il) izoindolin-4-il)acetamidă	

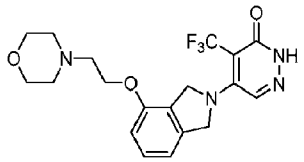
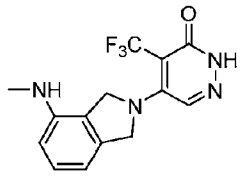
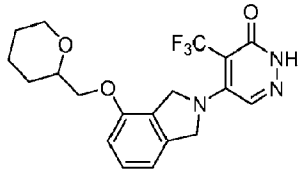
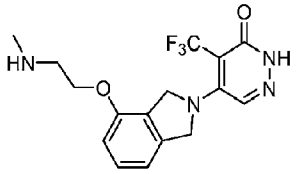
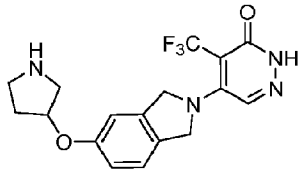
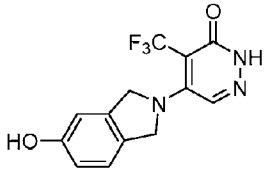
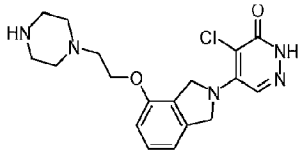
# exemplu	Structură	MS (M+H)+
180		300,0
	5-(4-Fluoroizoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
181		342,00
	5-(4-(2-Hidroxietoxi)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
182		338,40
	3-Oxo-5-(4-(piperidin-4-iloxi)izoindolin-2-il)-2,3-dihidropiridazin-4-carbonitril acid formic	
183		353,40
	4-Ciclopropil-5-(4-(piperidin-4-iloxi)izoindolin-2-il)piridazin-3(2H)-onă acid formic	
184		304,20
	5-(4-(2-Hidroxietoxi)izoindolin-2-il)-4-metoxipiridazin-3(2H)-onă	
185		302,05
	4-Etil-5-(4-(2-hidroxietoxi)izoindolin-2-il)piridazin-3(2H)-onă	
186		314,40
	4-Ciclopropil-5-(4-(2-hidroxietoxi)izoindolin-2-il)piridazin-3(2H)-onă	

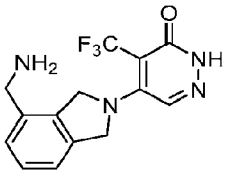
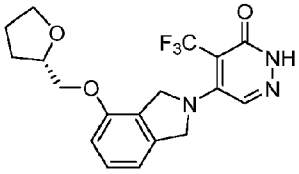
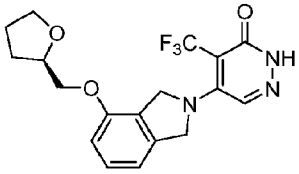
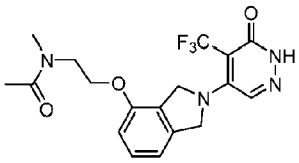
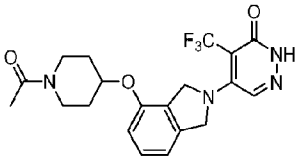
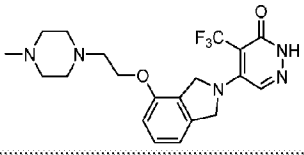
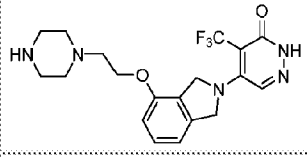
# exemplu	Structură	MS (M+H)+
187		327,40
	4-Metil-5-(5-(piperidin-4-iloxi)izoindolin-2-il)piridazin-3(2H)-onă	
188		288,20
	5-(5-(2-Hidroxietoxi)izoindolin-2-il)-4-metilpiridazin-3(2H)-onă	
189		260,10
	5-(Izoindolin-2-il)-4-(metiltio)piridazin-3(2H)-onă	
190		381,40
	5-(5-(Piperidin-4-iloxi)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
191		278,15
	4-Cloro-5-(1-(hidroximetil)izoindolin-2-il)piridazin-3(2H)-onă	
192		326,20
	5-(4-Etoxiizoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
193		340,20
	5-(4-Izopropoxiizoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	

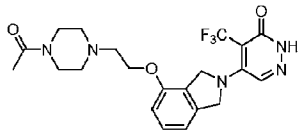
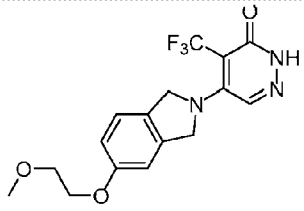
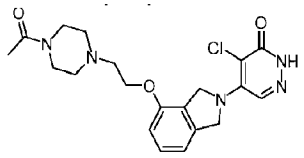
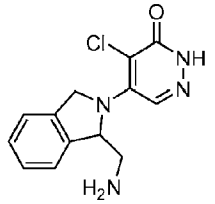
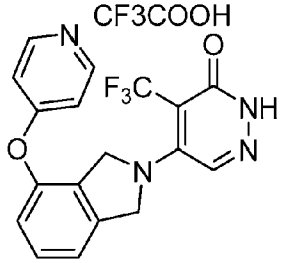
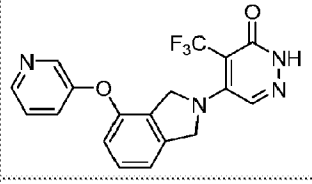
# exemplu	Structură	MS (M+H)+
194		382,20
	5-(4-((Tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
195		376,15
	5-(4-(Pirimidin-4-iloxi)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
196		389,15
	5-(4-(Piridin-4-ilmetoxi)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil) piridazin-3(2H)-onă	
197		389,20
	5-(4-(Piridin-3-ilmetoxi)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil) piridazin-3(2H)-onă	
198		389,15
	5-(4-(Piridin-2-ilmetoxi)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil) piridazin-3(2H)-onă	
199		396,20
	5-(4-((Tetrahidro-2H-piran-3-il)metoxi)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
200		382,10

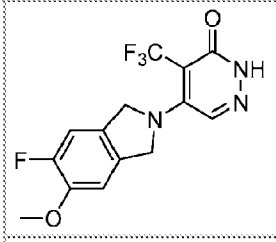
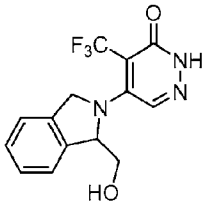
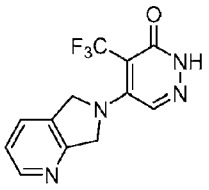
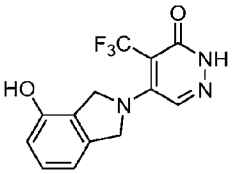
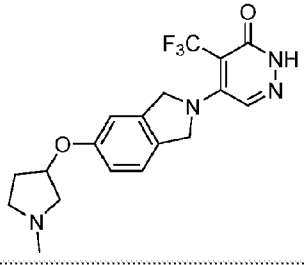
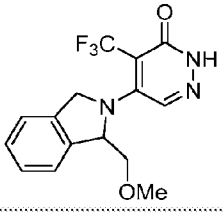
# exemplu	Structură	MS (M+H)+
	5-(4-((Tetrahidrofuran-3-il)metoxi)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
201		382,05
	5-(4-((Tetrahidrofuran-2-il)metoxi)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
202		382,15
	5-(4-((2-Oxotetrahidrofuran-3-il)oxi)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
203		367,95
	5-(4-((Tetrahidrofuran-3-il)oxi)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil) piridazin-3(2H)-onă	
204		355,10
	2-((2-(6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il) izoindolin-4-il)oxi)acetamidă	
205		297,10
	5-(4-Aminoizoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
206		307,10
	2-(6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)izoindolin-4-carbonitril	

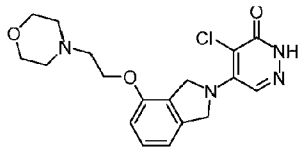
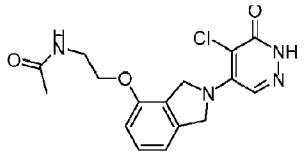
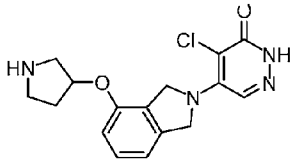
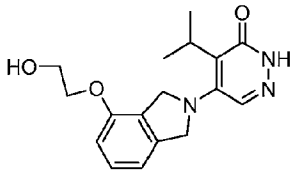
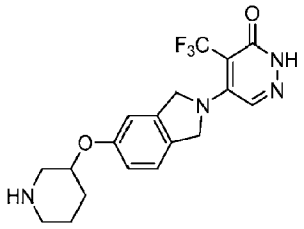
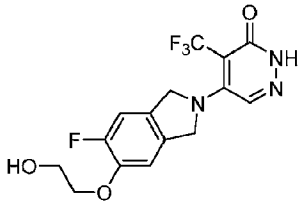
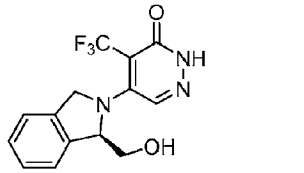
# exemplu	Structură	MS (M+H)+
207		292,05
	4-Cloro-5-(1-(metoximetil)izoindolin-2-il)piridazin-3(2H)-onă	
208		262,00
	4-Cloro-5-(1-metilizoindolin-2-il)piridazin-3(2H)-onă	
209		341,15
	5-(4-(2-Aminoetoxi)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
210		395,15
	5-(4-((1-Metilpiperidin-4-il)oxi)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil) piridazin-3(2H)-onă	
211		383,15
	N-(2-((2-(6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il) izoindolin-4-il)oxi)etil)acetamidă	
212		369,20
	5-(4-(2-(Dimetilamino)etoxi)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil) piridazin-3(2H)-onă	
213		409,15
	5-(4-(2-(Piperidin-1-il)etoxi)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil) piridazin-3(2H)-onă	

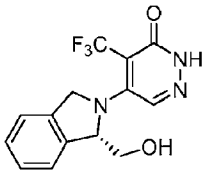
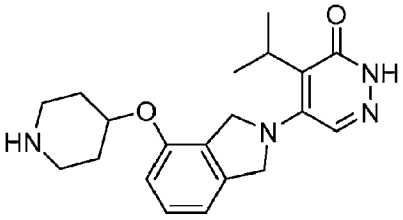
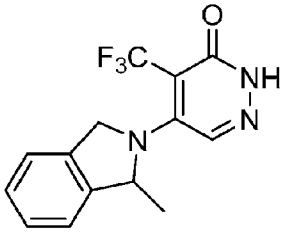
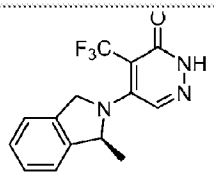
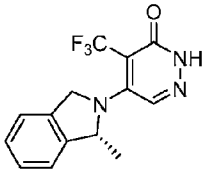
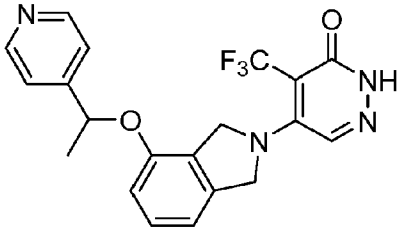
# exemplu	Structură	MS (M+H)+
214		411,45
	5-(4-(2-Morfolinoetoxi)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
215		311,15
	5-(4-(Metilamino)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
216		396,20
	5-(4-((Tetrahidro-2H-piran-2-il)metoxi)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
217		355,15
	5-(4-(2-(Metilamino)etoxi)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil) piridazin-3(2H)-onă	
218		367,15
	5-(5-(Pirolidin-3-iloxi)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
219		298,15
	5-(5-Hidroxiizoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
220		376,2
	4-Cloro-5-(4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)izoindolin-2-il)piridazin-3(2H)-onă	

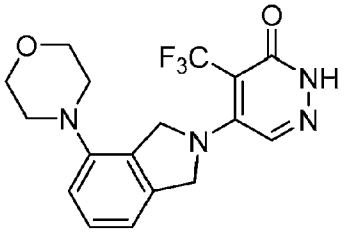
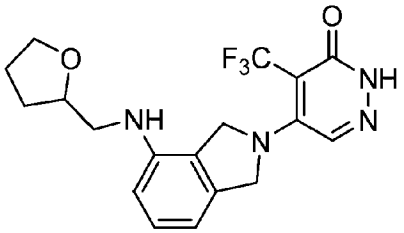
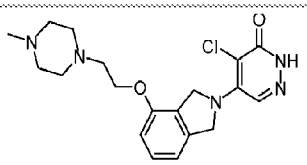
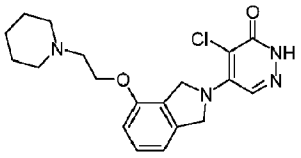
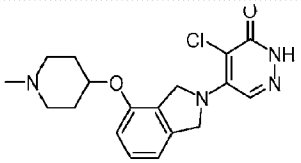
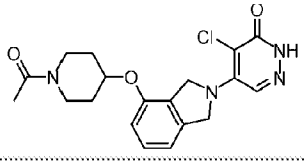
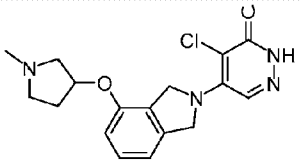
# exemplu	Structură	MS (M+H)+
221		311,15
	5-(4-(Aminometil)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
222#		382,10
	(*S*)-5-(4-((Tetrahidrofuran-2-il)metoxi)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
223#		382,10
	(*R*)-5-(4-((Tetrahidrofuran-2-il)metoxi)lsoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
224		397,15
	N-Metil-N-(2-((2-(6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)izoindolin-4-il)oxi)etil)acetamidă	
225		422,95
	5-(4-((1-Acetilpiperidin-4-il)oxi)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil) piridazin-3(2H)-onă	
226		424,15
	5-(4-(2-(4-Metilpiperazin-1-il)etoxi)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
227		410,40
	5-(4-(2-(Piperazin-1-il)etoxi)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil) piridazin-3(2H)-onă	

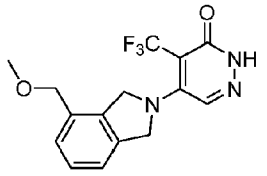
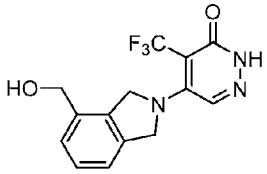
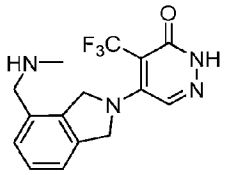
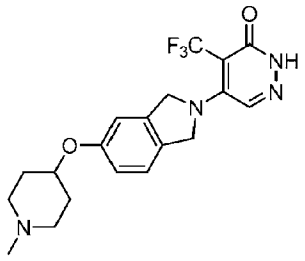
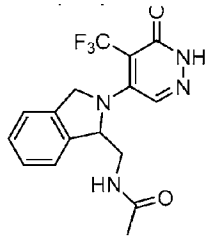
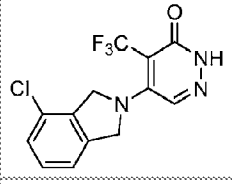
# exemplu	Structură	MS (M+H)+
228		452,15
	5-(4-(2-(4-Acetilpiperazin-1-il)etoxi)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
229		356,1
	5-(5-(2-Metoxietoxi)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
230		418,2
	5-(4-(2-(4-Acetilpiperazin-1-il)etoxi)izoindolin-2-il)-4-cloropiridazin-3(2H)-onă	
231		277,10
	5-(1-(Aminometil)izoindolin-2-il)-4-cloropiridazin-3(2H)-onă	
232		375,20
	5-(4-(piridin-4-iloxi)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă acid trifluoroacetic	
233		375,20
	5-(4-(Piridin-3-iloxi)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	

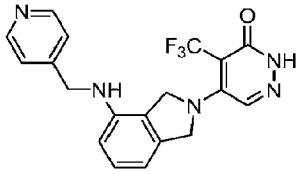
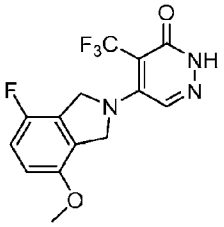
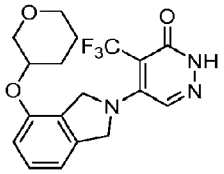
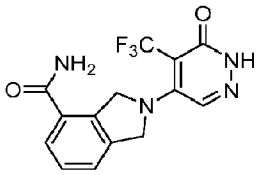
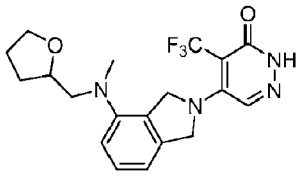
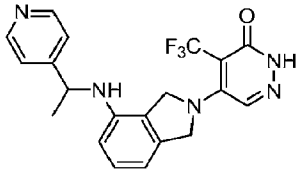
# exemplu	Structură	MS (M+H)+
234		330,05
	5-(5-Fluoro-6-metoxiizoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
235		311,95
	5-(1-(Hidroximetil)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
236		282,9
	5-(5,7-Dihidro-6H-pirolo[3,4-b]piridin-6-il)-4-(trifluorometil) piridazin-3(2H)-onă	
237		297,25
	5-(4-Hidroxiizoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
238		381,40
	5-(5-((1-Metilpirolidin-3-il)oxi)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil) piridazin-3(2H)-onă	
239		326,10
	5-(1-(Metoximetil)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	

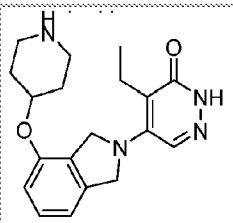
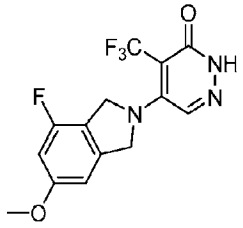
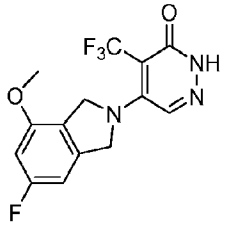
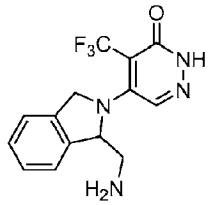
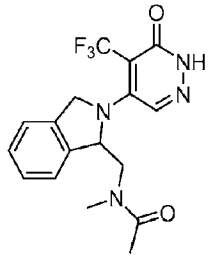
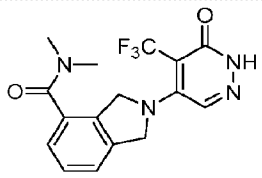
# exemplu	Structură	MS (M+H)+
240		377,2
	4-Cloro-5-(4-(2-morfolinoetoxi)izoindolin-2-il)piridazin-3(2H)-onă	
241		349,1
	N-(2-((2-(5-Cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)izoindolin-4-il) oxi)etil)acetamidă	
242		333,1
	4-Cloro-5-(4-(pirolidin-3-iloxi)izoindolin-2-il)piridazin-3(2H)-onă	
243		316,15
	5-(4-(2-Hidroxietoxi)izoindolin-2-il)-4-izopropilpiridazin-3(2H)-onă	
244		381,15
	5-(5-(Piperidin-3-iloxi)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
245		360,05
	5-(5-Fluoro-6-(2-hidroxietoxi)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil) piridazin-3(2H)-onă	
246#		312,05
	(*R*)-5-(1-(Hidroximetil)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	

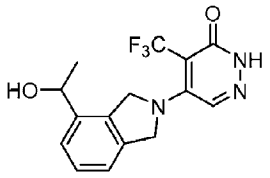
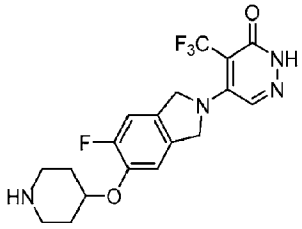
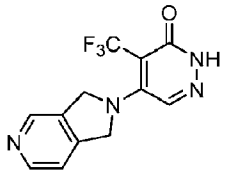
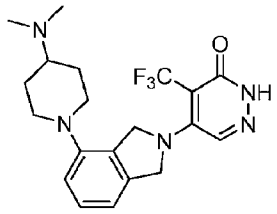
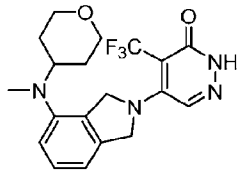
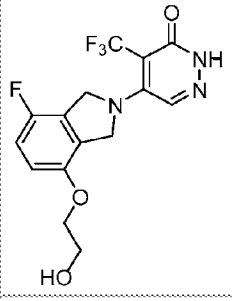
# exemplu	Structură	MS (M+H)+
247#		312,05
	(*S*)-5-(1-(Hidroximetil)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
248		355,20
	4-Izopropil-5-(4-(piperidin-4-iloxi)izoindolin-2-il)piridazin-3(2H)-onă	
249		296,05
	5-(1-Metilizoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
250#		296,05
	(*S*)-5-(1-Metilizoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
251#		296,05
	(*R*)-5-(1-Metilizoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
252		403,10
	5-(4-(1-(Piridin-4-il)etoxi)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil) piridazin-3(2H)-onă	

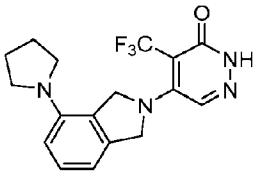
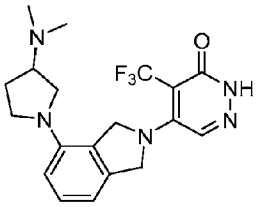
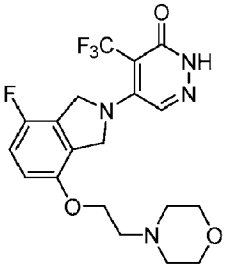
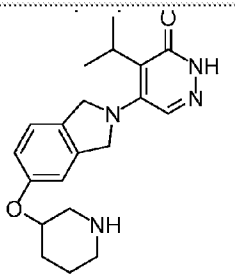
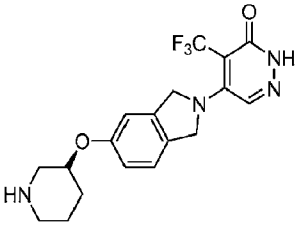
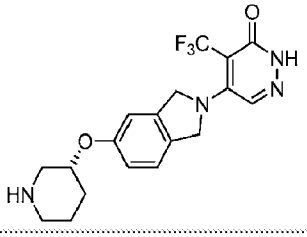
# exemplu	Structură	MS (M+H)+
253		367,15
	5-(4-Morfolinoizoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
254		381,13
	5-(4-(((Tetrahidrofuran-2-il)metil)amino)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
255		390,2
	4-Cloro-5-(4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)izoindolin-2-il) piridazin-3(2H)-onă	
256		375,1
	4-Cloro-5-(4-(2-(piperidin-1-il)etoxi)izoindolin-2-il)piridazin-3(2H)-onă	
257		361,1
	4-Cloro-5-(4-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)izoindolin-2-il)piridazin-3(2H)-onă	
258		389,1
	5-(4-((1-Acetilpiperidin-4-il)oxi)izoindolin-2-il)-4-cloropiridazin-3(2H)-onă	
259		347,1
	4-Cloro-5-(4-((1-metilpirolidin-3-il)oxi)izoindolin-2-il)piridazin-3(2H)-	

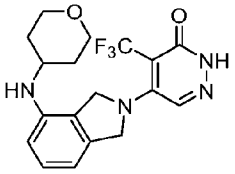
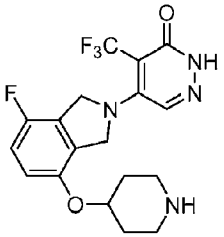
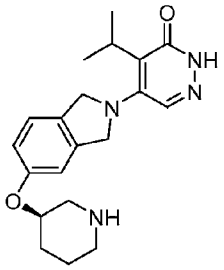
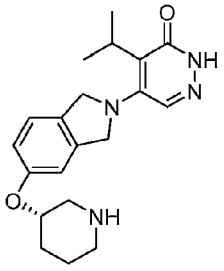
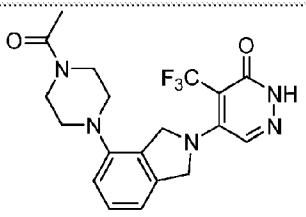
# exemplu	Structură	MS (M+H)+
	onă	
260		326,25
	5-(4-(Metoximetil)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
261		312,05
	5-(4-(Hidroximetil)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
262		325,10
	5-(4-((Metilamino)metil)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil) piridazin-3(2H)-onă	
263		395,10
	5-(5-((1-Metilpiperidin-4-il)oxi)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil) piridazin-3(2H)-onă	
264		353,15
	N-((2-(6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il) izoindolin-1-il)metil)acetamidă	
265		315,85
	5-(4-Cloroizoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	

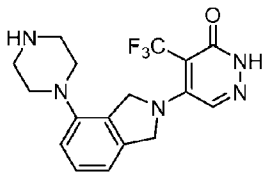
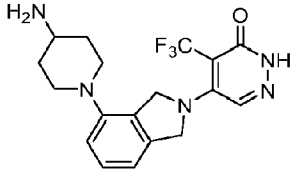
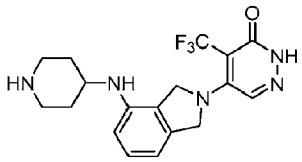
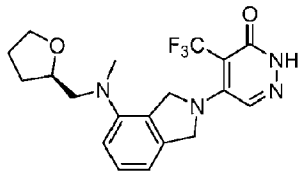
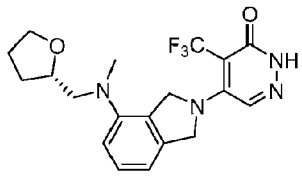
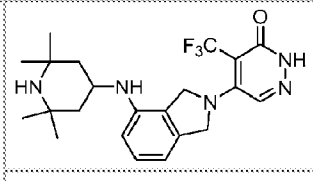
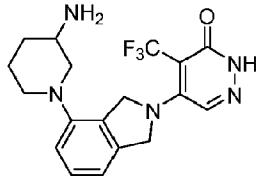
# exemplu	Structură	MS (M+H)+
266		388,15
	5-(4-((Piridin-4-ilmetil)amino)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil) piridazin-3(2H)-onă	
267		330,05
	5-(4-Fluoro-7-metoxiizoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
268		382,20
	5-(4-((Tetrahidro-2H-piran-3-il)oxi)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
269		325,15
	2-(6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)izoindolin-4-carboxamidă	
270		395,15
	5-(4-(Metil((tetrahidrofuran-2-il)metil)amino)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
271		402,10
	5-(4-((1-(Piridin-4-il)etil)amino)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil) piridazin-3(2H)-onă	

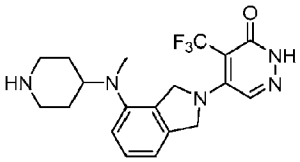
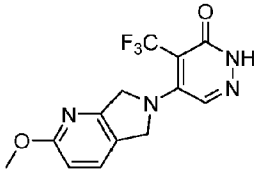
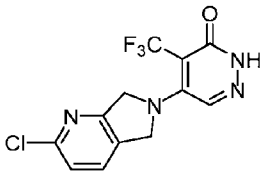
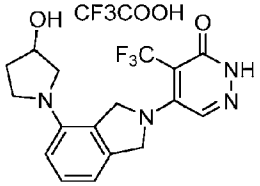
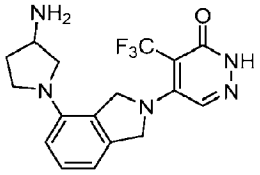
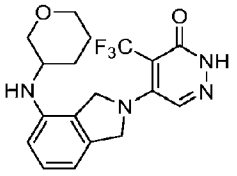
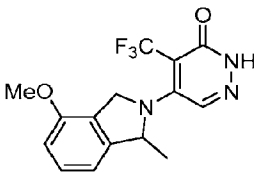
# exemplu	Structură	MS (M+H)+
272		341,20
	4-Etil-5-(4-(piperidin-4-iloxi)izoindolin-2-il)piridazin-3(2H)-onă	
273		330,10
	5-(4-Fluoro-6-metoxiizoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
274		330,10
	5-(6-Fluoro-4-metoxiizoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
275		311,10
	5-(1-(Aminometil)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
276		367,10
	N-Metil-N-((2-(6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il) izoindolin-1-il)metil)acetamidă	
277		353,10
	N,N-Dimetil-2-(6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il) izoindolin-4-carboxamidă	

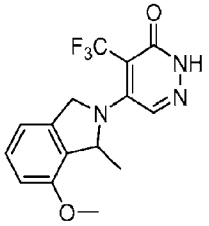
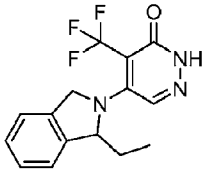
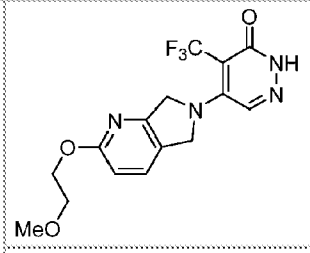
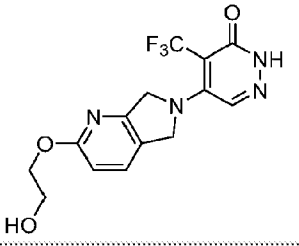
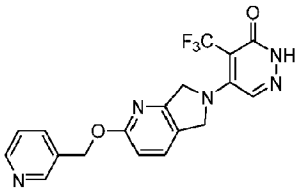
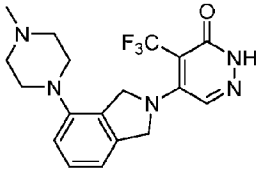
# exemplu	Structură	MS (M+H)+
278		326,15
	5-(4-(1-Hidroxietil)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
279		399,25
	5-(5-Fluoro-6-(piperidin-4-iloxi)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil) piridazin-3(2H)-onă	
280		283,00
	5-(1,3-Dihidro-2H-pirolo[3,4-c]piridin-2-il)-4-(trifluorometil) piridazin-3(2H)-onă	
281		408,30
	5-(4-(4-(Dimetilamino)piperidin-1-il)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
282		395,15
	5-(4-(Metil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
283		360,15
	5-(4-Fluoro-7-(2-hidroxietoxi)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil) piridazin-3(2H)-onă	

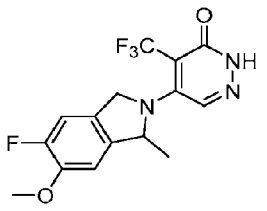
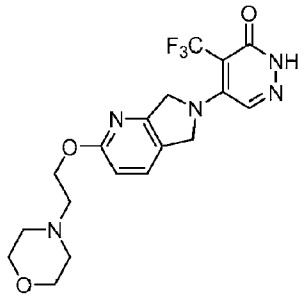
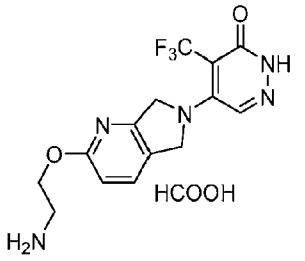
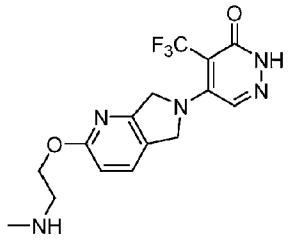
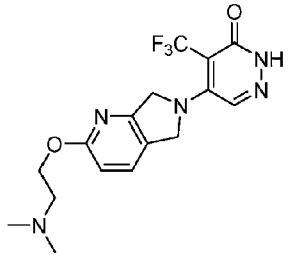
# exemplu	Structură	MS (M+H)+
284		351,15
	5-(4-(Pirolidin-1-il)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
285		394,20
	5-(4-(3-(Dimetilamino)pirolidin-1-il)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
286		429,15
	5-(4-Fluoro-7-(2-morfolinoetoxi)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil) piridazin-3 (2H)-onă	
287		355,15
	4-Izopropil-5-(5-(piperidin-3-iloxi)izoindolin-2-il)piridazin-3(2H)-onă	
288#		381,20
	(*R*)-5-(5-(Piperidin-3-iloxi)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil) piridazin-3(2H)-onă	
289#		381,20

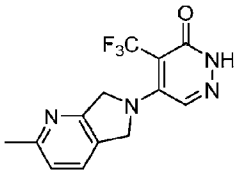
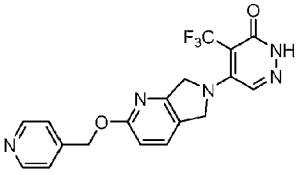
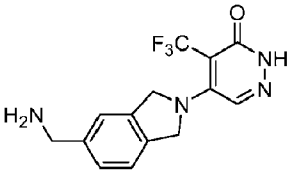
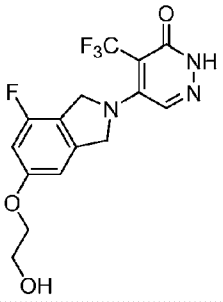
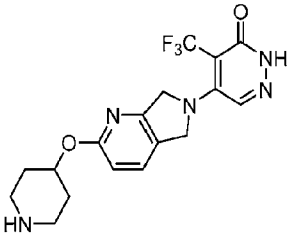
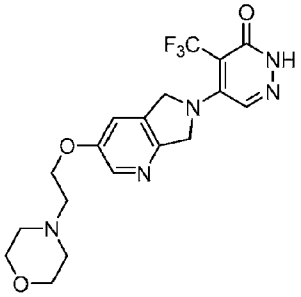
# exemplu	Structură	MS (M+H)+
	(*S*)-5-(5-(Piperidin-3-iloxi)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil) piridazin-3(2H)-onă	
290		381,15
	5-(4-((Tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
291		399,14
	5-(4-Fluoro-7-(piperidin-4-iloxi)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil) piridazin-3(2H)-onă	
292#		355,20
	(*R*)-4-Izopropil-5-(5-(piperidin-3-iloxi)izoindolin-2-il)piridazin-3(2H)-onă	
293#		355,20
	(*S*)-4-Izopropil-5-(5-(piperidin-3-iloxi)izoindolin-2-il)piridazin-3(2H)-onă	
294		407,90
	5-(4-(4-Acetilpiperazin-1-il)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil) piridazin-3(2H)-onă	

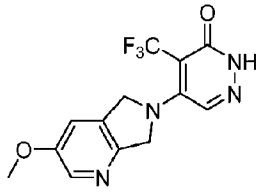
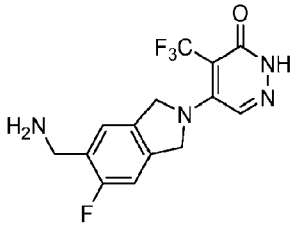
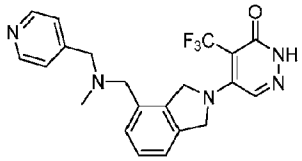
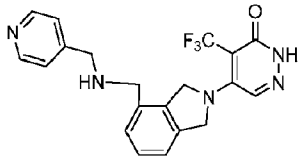
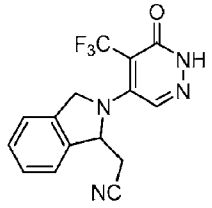
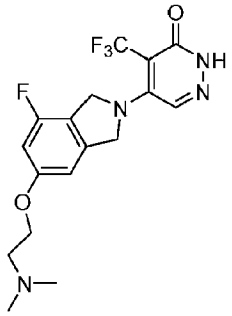
# exemplu	Structură	MS (M+H)+
295		365,95
	5-(4-(Piperazin-1-il)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
296		379,90
	5-(4-(4-Aminopiperidin-1-il)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil) piridazin-3(2H)-onă	
297		380,10
	5-(4-(Piperidin-4-ilamino)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil) piridazin-3(2H)-onă	
298#		394,10
	(*R*)-5-(4-(Metil((tetrahidrofuran-2-il)metil)amino)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
299#		394,10
	(*S*)-5-(4-(Metil((tetrahidrofuran-2-il)metil)amino)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
300		436,25
	5-(4-((2,2,6,6-Tetrametilpiperidin-4-il)amino)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
301		380,15
	5-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil) piridazin-3(2H)-onă	

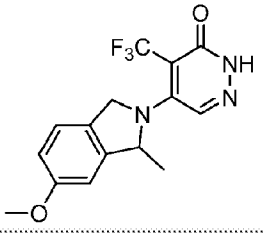
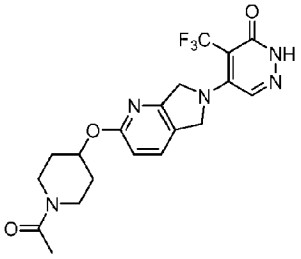
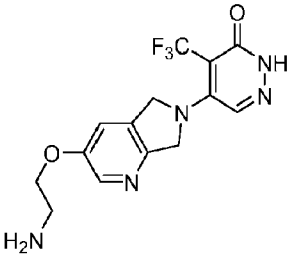
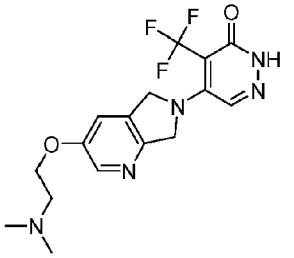
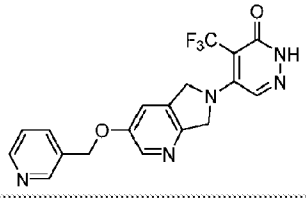
# exemplu	Structură	MS (M+H)+
302		394,20
	5-(4-(Metil(piperidin-4-il)amino)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil) piridazin-3(2H)-onă	
303		313,10
	5-(2-Metoxi-5,7-dihidro-6H-pirolo[3,4-b]piridin-6-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
304		317,05
	5-(2-Cloro-5,7-dihidro-6H-pirolo[3,4-b]piridin-6-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
305		367,10
	5-(4-(3-Hidroxipirolidin-1-il)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil) piridazin-3(2H)-onă 2,2,2-acid trifluoroacetic	
306		365,90
	5-(4-(3-Aminopirolidin-1-il)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil) piridazin-3(2H)-onă	
307		380,85
	5-(4-((Tetrahidro-2H-piran-3-il)amino)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
308		326,00

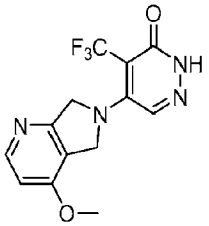
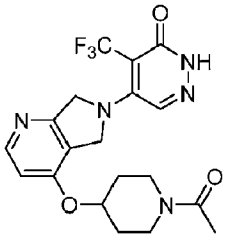
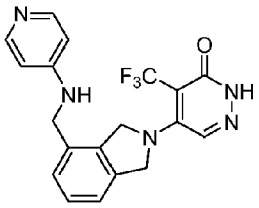
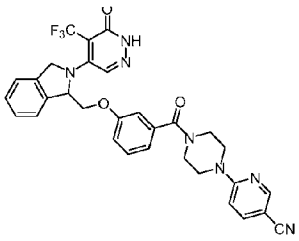
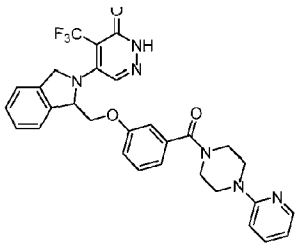
# exemplu	Structură	MS (M+H)+
	5-(4-Metoxi-1-metilizoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
309		326,00
	5-(7-Metoxi-1-metilizoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
310		310,10
	5-(1-Etilizoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
311		356,80
	5-(2-(2-Metoxietoxi)-5,7-dihidro-6H-pirolo[3,4-b]piridin-6-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
312		343,10
	5-(2-(2-Hidroxietoxi)-5,7-dihidro-6H-pirolo[3,4-b]piridin-6-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3 (2H)-onă	
313		390,05
	5-(2-(Piridin-3-ilmetoxi)-5,7-dihidro-6H-pirolo[3,4-b]piridin-6-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
314		379,85
	5-(4-(4-Metilpiperazin-1-il)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil) piridazin-3(2H)-onă	

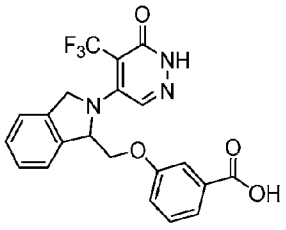
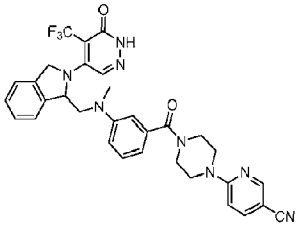
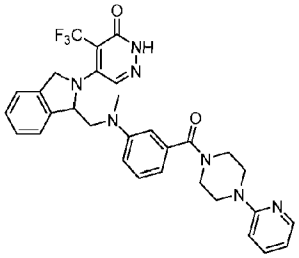
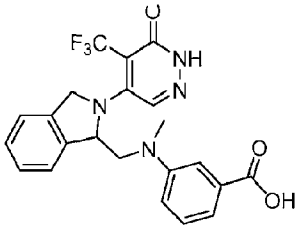
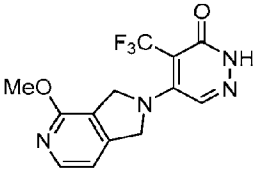
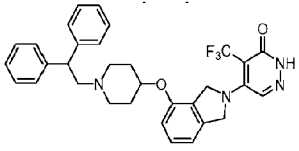
# exemplu	Structură	MS (M+H)+
315		344,10
	5-(5-Fluoro-6-metoxi-1-metilizoindolin-2-il)-4-(trifluorometil) piridazin-3(2H)-onă	
316		412,10
	5-(2-(2-Morfolinoetoxi)-5,7-dihidro-6H-pirolo[3,4-b]piridin-6-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
317		341,85
	5-(2-(2-Aminoetoxi)-5,7-dihidro-6H-pirolo[3,4-b]piridin-6-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă acid formic	
318		356,10
	5-(2-(2-(Metilamino)etoxi)-5,7-dihidro-6H-pirolo[3,4-b]piridin-6-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
319		369,80
	5-(2-(2-(Dimetilamino)etoxi)-5,7-dihidro-6H-pirolo[3,4-b]piridin-6-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	

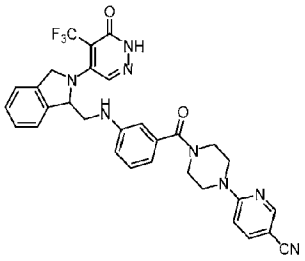
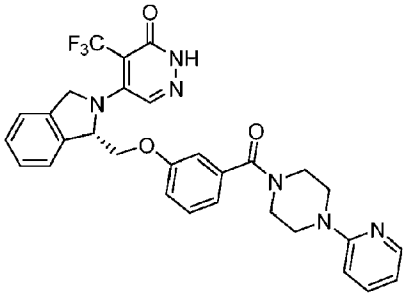
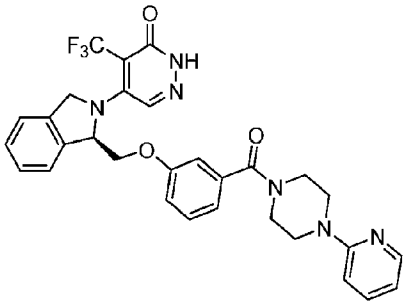
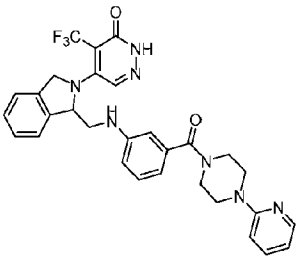
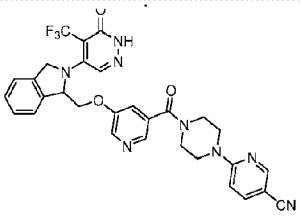
# exemplu	Structură	MS (M+H)+
320		297,05
	5-(2-Metil-5,7-dihidro-6H-pirolo[3,4-b]piridin-6-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
321		390,05
	5-(2-(Piridin-4-ilmetoxi)-5,7-dihidro-6H-pirolo[3,4-b]piridin-6-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
322		311,15
	5-(5-(Aminometil)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
323		359,85
	5-(4-Fluoro-6-(2-hidroxietoxi)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil) piridazin-3(2H)-onă	
324		381,85
	5-(2-(Piperidin-4-iloxi)-5,7-dihidro-6H-pirolo[3,4-b]piridin-6-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
325		412,10

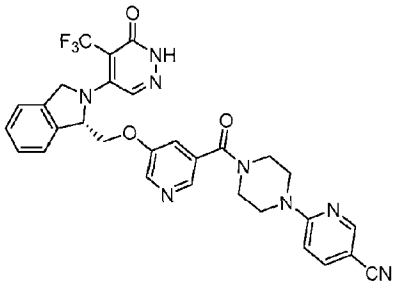
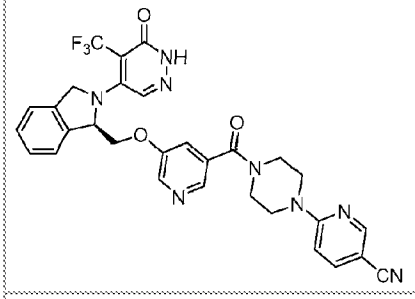
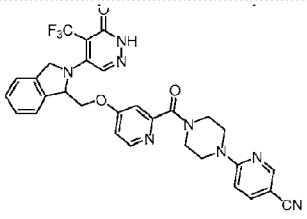
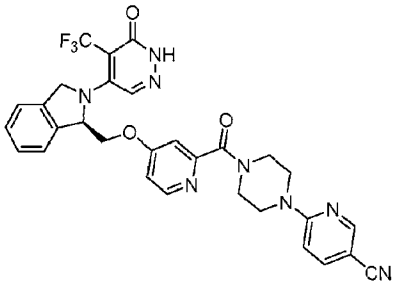
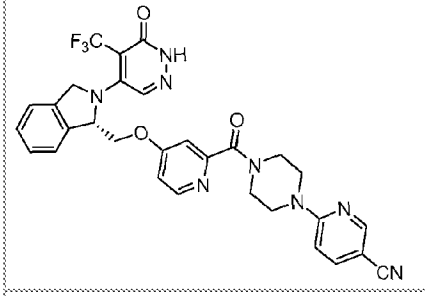
# exemplu	Structură	MS (M+H)+
	5-(3-(2-Morfolinoetoxi)-5,7-dihidro-6H-pirolo[3,4-b]piridin-6-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
326		313,05
	5-(3-Metoxi-5,7-dihidro-6H-pirolo[3,4-b]piridin-6-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
327		329,20
	5-(5-(Aminometil)-6-fluoroizoindolin-2-il)-4-(trifluorometil) piridazin-3(2H)-onă	
328		416,15
	5-(4-((Metil(piridin-4-ilmetil)amino)metil)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
329		402,15
	5-(4-(((Piridin-4-ilmetil)amino)metil)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
330		321,05
	2-(2-(6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il) izoindolin-1-il)acetonitril	
331		387,10

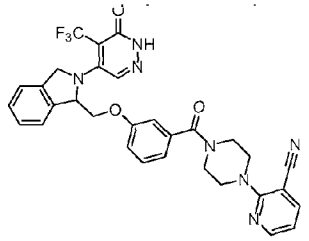
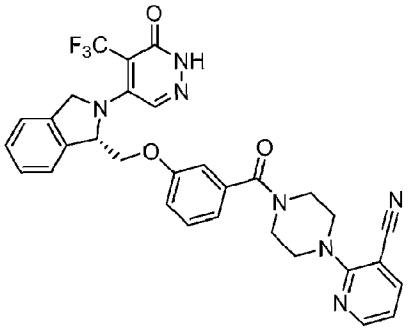
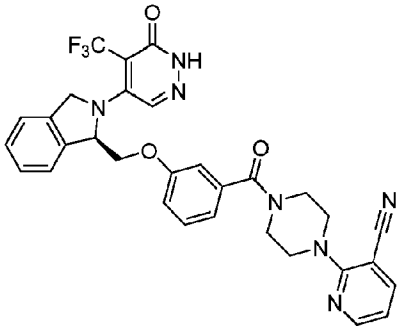
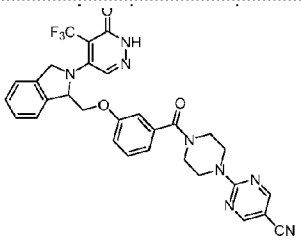
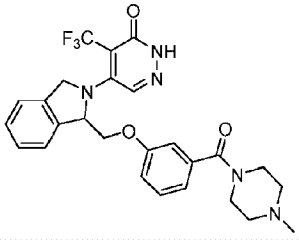
# exemplu	Structură	MS (M+H)+
	5-(6-(2-(Dimetilamino)etoxi)-4-fluoroizoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
332		326,20
	5-(6-Metoxi-1-metilizoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
333		424,10
	5-(2-((1-Acetilpiperidin-4-il)oxi)-5,7-dihidro-6H-pirolo[3,4-b] piridin-6-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
334		342,10
	5-(3-(2-Aminoetoxi)-5,7-dihidro-6H-pirolo[3,4-b]piridin-6-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
335		370,10
	5-(3-(2-(Dimetilamino)etoxi)-5,7-dihidro-6H-pirolo[3,4-b]piridin-6-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
336		390,05
	5-(3-(Piridin-3-ilmetoxi)-5,7-dihidro-6H-pirolo[3,4-b]piridin-6-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	

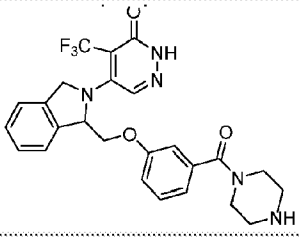
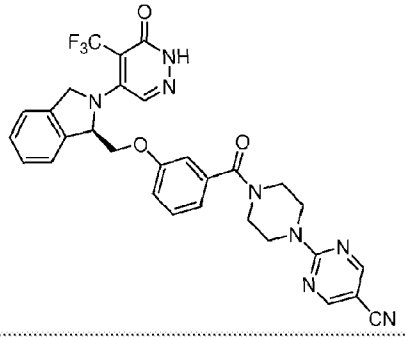
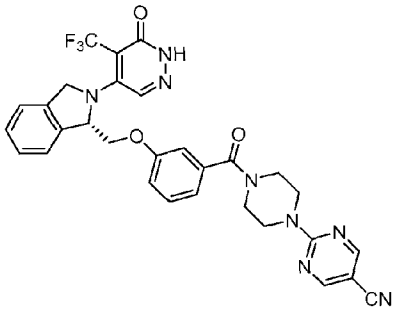
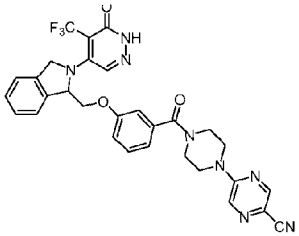
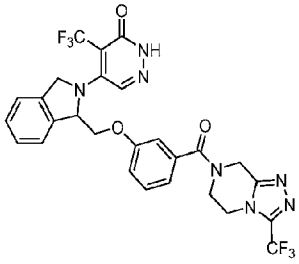
# exemplu	Structură	MS (M+H)+
337		313,05
	5-(4-Metoxi-5,7-dihidro-6H-pirolo[3,4-b]piridin-6-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
338		424,15
	5-(4-((1-Acetilpiperidin-4-il)oxi)-5,7-dihidro-6H-pirolo[3,4-b] piridin-6-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
339		388,10
	5-(4-((Piridin-4-ilamino)metil)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil) piridazin-3(2H)-onă	
340		602,05
	6-(4-(3-((2-(6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il) izoindolin-1-il)metoxi)benzoil)piperazin-1-il)nicotinonitril	
341		577,15
	5-(1-((3-(4-(Piridin-2-il)piperazin-1-carbonil)fenoxi)metil) izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	

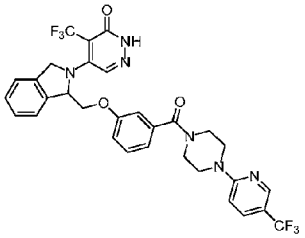
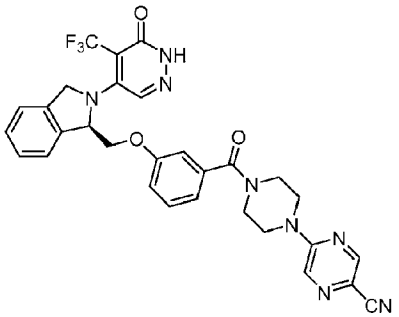
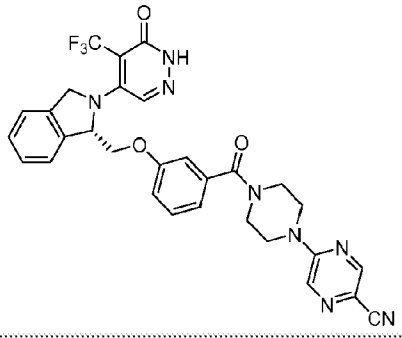
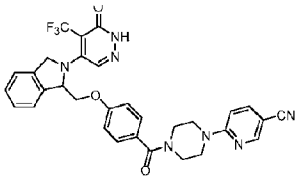
# exemplu	Structură	MS (M+H)+
342		432,00
	Acid 3-((2-(6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il) izoindolin-1-il)metoxi)benzoic	
343		614,85
	6-(4-(3-(Metil((2-(6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)izoindolin-1-il)metil)amino)benzoil)piperazin-1-il)nicotinonitril	
344		590,30
	5-(1-((Metil(3-(4-(piridin-2-il)piperazin-1-carbonil)fenil)amino) metil)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
345		445,05
	Acid 3-(metil((2-(6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)izoindolin-1-il)metil)amino)benzoic	
346		313,10
	5-(4-Metoxi-1,3-dihidro-2H-pirolo[3,4-c]piridin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
347		561,10
	5-(4-((1-(2,2-Difeniletil)piperidin-4-il)oxi)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3 (2H)-onă	

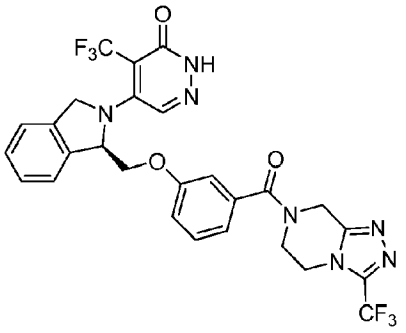
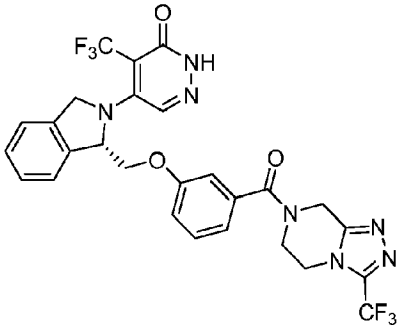
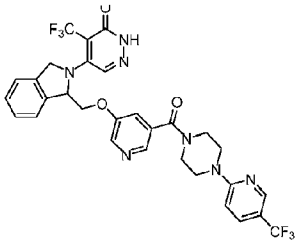
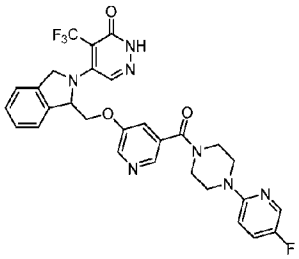
# exemplu	Structură	MS (M+H)+
348		601,10
	6-(4-(3-(((2-(6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il) izoindolin-1-il)metil)amino)benzoil)piperazin-1-il)nicotinonitril	
349*		557,10
	(*S*)-5-(1-((3-(4-(Piridin-2-il)piperazin-1-carbonil)fenoxi)metil) izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
350*		557,10
	(*R*)-5-(1-((3-(4-(Piridin-2-il)piperazin-1-carbonil)fenoxi)metil) izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
351		576,25
	5-(1-(((3-(4-(Piridin-2-il)piperazin-1-carbonil)fenil)amino)metil) izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
352		603,10
	6-(4-(5-((2-(6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il) izoindolin-1-il)metoxi)nicotinoil)piperazin-1-il)nicotinonitril	

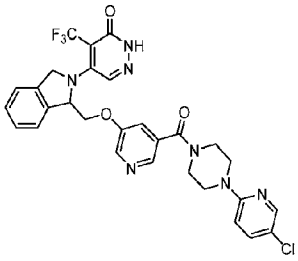
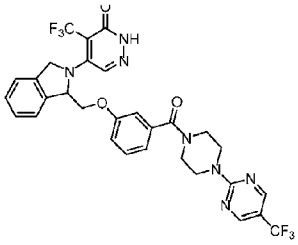
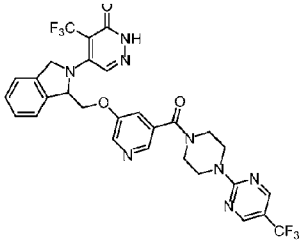
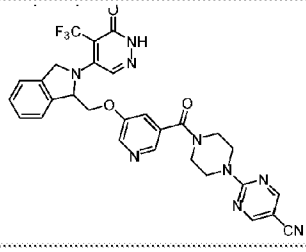
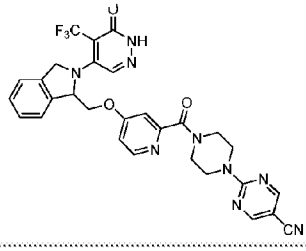
# exemplu	Structură	MS (M+H)+
353*		603,10
	(*S*)-6-(4-(5-((2-(6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)izoindolin-1-il)metoxi)nicotinoil)piperazin-1-il)nicotinonitril	
354*		603,10
	(*R*)-6-(4-(5-((2-(6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)izoindolin-1-il)metoxi)nicotinoil)piperazin-1-il)nicotinonitril	
355		603,10
	6-(4-(4-((2-(6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il) izoindolin-1-il)metoxi)picolinoil)piperazin-1-il)nicotinonitril	
356*		603,10
	(*R*)-6-(4-(4-((2-(6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)izoindolin-1-il)metoxi)picolinoil)piperazin-1-il)nicotinonitril	
357*		603,10
	(*S*)-6-(4-(4-((2-(6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)izoindolin-1-il)metoxi)picolinoil)piperazin-1-il)nicotinonitril	

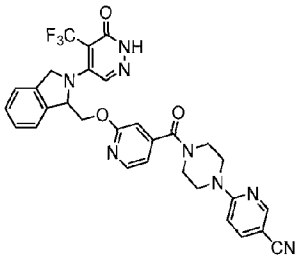
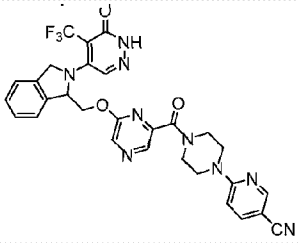
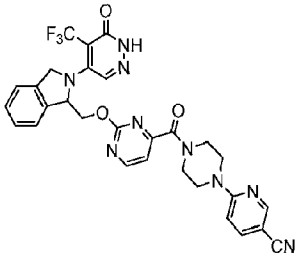
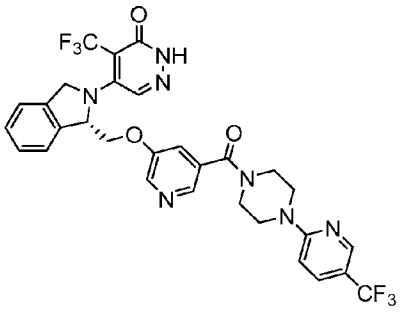
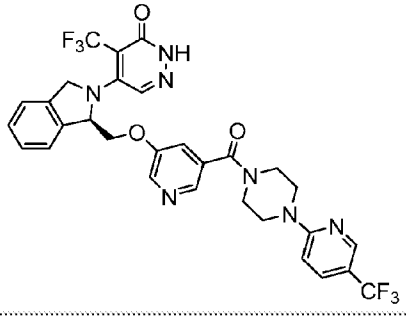
# exemplu	Structură	MS (M+H)+
358		602,10
	2-(4-(3-((2-(6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il) izoindolin-1-il)metoxi)benzoil)piperazin-1-il)nicotinonitril	
359*		602,10
	(*S*)-2-(4-(3-((2-(6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)izoindolin-1-il)metoxi)benzoil)piperazin-1-il)nicotinonitril	
360*		602,10
	(*R*>-2-(4-(3-((2-(6-oxo-s-(trifluorometnyl)-1,6-dihidropiridazin-4-il)izoindolin-1-il)metoxi)benzoil)piperazin-1-il)nicotinonitril	
361		603,00
	2-(4-(3-((2-(6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il) izoindolin-1-il)metoxi)benzoil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carbonitril	
362		514,10
	5-(1-((3-(4-Metilpiperazin-1-carbonil)fenoxi)metil)izoindolin-2-il)-4-	

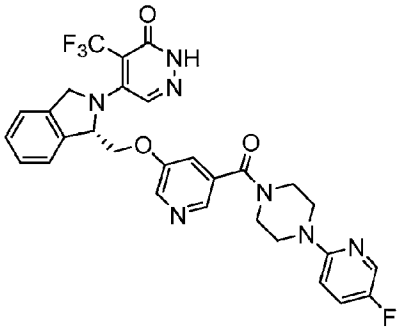
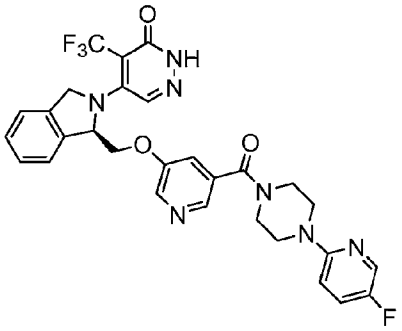
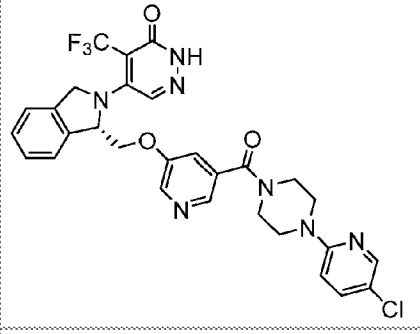
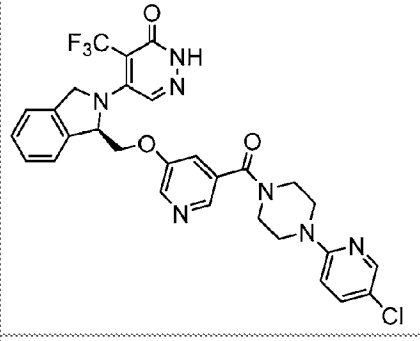
# exemplu	Structură	MS (M+H)+
	(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
363		500,10
	5-(1-((3-(Piperazin-1-carbonil)fenoxi)metil)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
364*		603,00
	(*R*)-2-(4-(3-((2-(6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il) izoindolin-1-il)metoxi)benzoil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carbonitril	
365*		603,00
	(*S*)-2-(4-(3-((2-(6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)izoindolin-1-il)metoxi)benzoil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carbonitril	
366		603,20
	5-(4-(3-((2-(6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il) izoindolin-1-il)metoxi)benzoil)piperazin-1-il)pirazin-2-carbonitril	
367		606,00

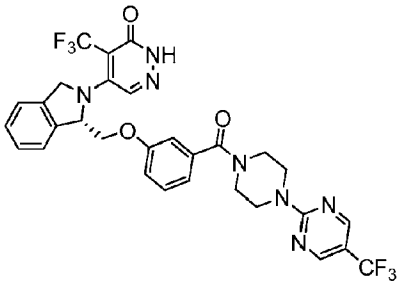
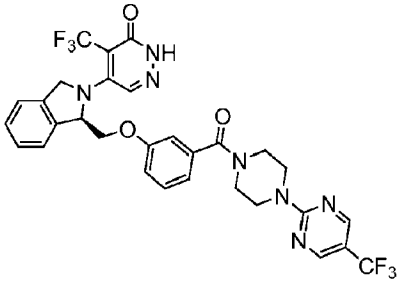
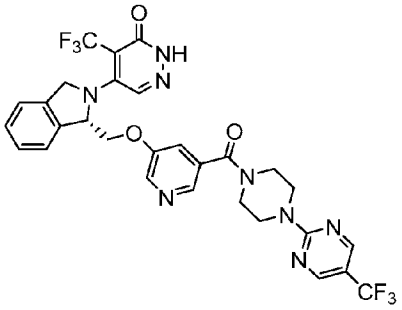
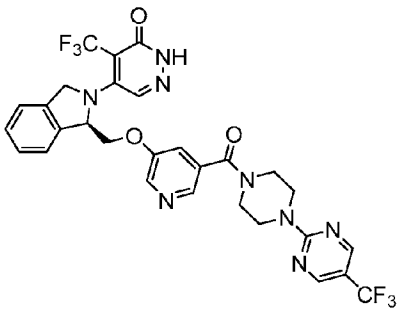
# exemplu	Structură	MS (M+H)+
	4-(Trifluorometil)-5-(1-((3-(3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-carbonil)fenoxi)metil)izoindolin-2-il)piridazin-3(2H)-onă	
368		645,20
	4-(Trifluorometil)-5-(1-((3-(4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il) piperazin-1-carbonil)fenoxi)metil)izoindolin-2-il)piridazin-3 (2H)-onă	
369*		603,20
	(*R*)-s-(4-(3-((2-(6-oxo-s-(trifluorometnyl)-1,6-dihidropiridazin-4-il)izoindolin-1-il)metoxi)benzoil)piperazin-1-il)pirazin-2-carbonitril	
370*		603,20
	(*S*)-5-(4-(3-((2-(6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)izoindolin-1-il)metoxi)benzoil)piperazin-1-il)pirazin-2-carbonitril	
371		602,20
	6-(4-(4-((2-(6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il) izoindolin-1-il)metoxi)benzoil)piperazin-1-il)nicotinonitril	

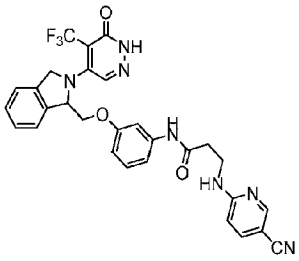
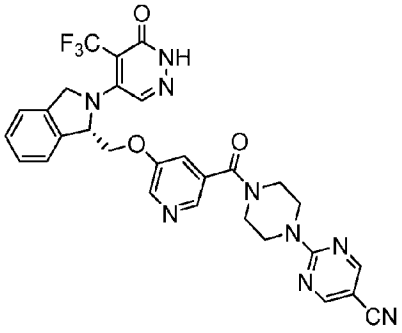
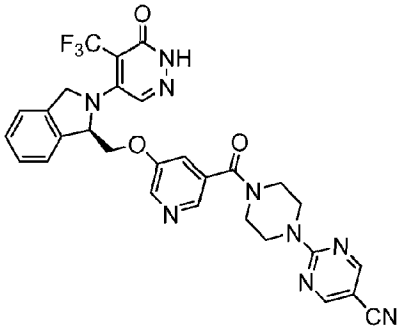
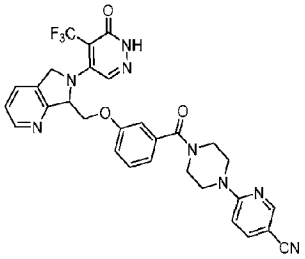
# exemplu	Structură	MS (M+H)+
372*		606,00
	(R)-4-(Trifluorometil)-5-(1-((3-(3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-carbonil)fenoxi)metil) izoindolin-2-il)piridazin-3(2H)-onă	
373*		606,00
	(*S*)-4-(Trifluorometil)-5-(1-((3-(3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-carbonil)fenoxi)metil) izoindolin-2-il)piridazin-3(2H)-onă	
374		646,15
	4-(Trifluorometil)-5-(1-(((5-(4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il) piperazin-1-carbonil)piridin-3-il)oxi)metil)izoindolin-2-il) piridazin-3(2H)-onă	
375		596,10
	5-(1-(((5-(4-(5-Fluoropiridin-2-il)piperazin-1-carbonil)piridin-3-il)oxi)metil)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	

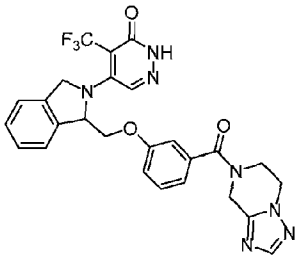
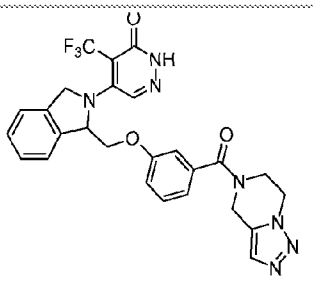
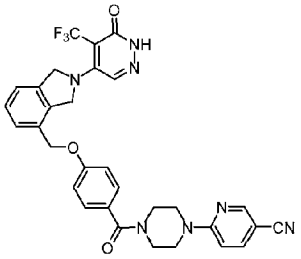
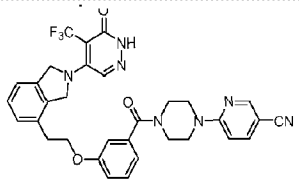
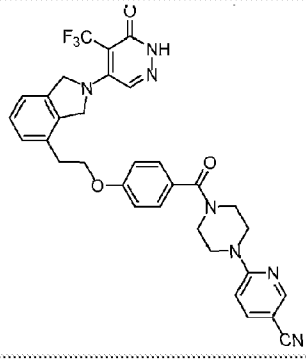
# exemplu	Structură	MS (M+H)+
376		612,05
	5-(1-(((5-(4-(5-Cloropiridin-2-il)piperazin-1-carbonil)piridin-3-il) oxi)metil)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
377		646,25
	4-(Trifluorometil)-5-(1-((3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il) piperazin-1-carbonil)fenoxi)metil)izoindolin-2-il)piridazin-3(2H)-onă	
378		647,05
	4-(Trifluorometil)-5-(1-(((5-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il) piperazin-1-carbonil)piridin-3-il)oxi)metil)izoindolin-2-il) piridazin-3(2H)-onă	
379		604,20
	2-(4-(5-((2-(6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il) izoindolin-1-il)metoxi)nicotinoil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carbonitril	
380		604,05
	2-(4-(4-((2-(6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il) izoindolin-1-il)metoxi)picolinoil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carbonitril	

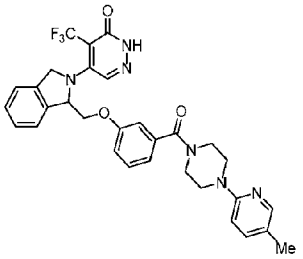
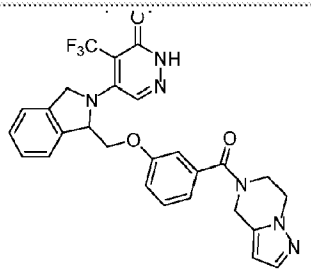
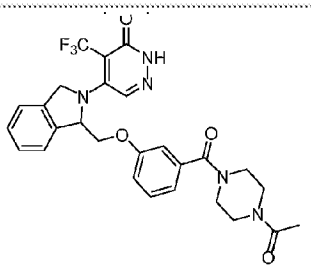
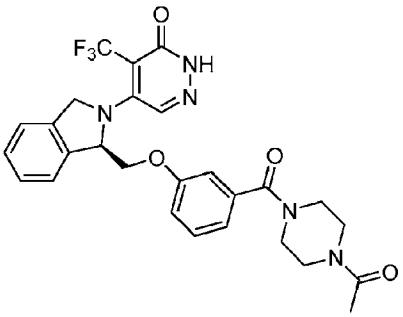
# exemplu	Structură	MS (M+H)+
381		603,10
	6-(4-(2-((2-(6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il) izoindolin-1-il)metoxi)izonicotinoil)piperazin-1-il)nicotinonitril	
382		604,55
	6-(4-(6-((2-(6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il) izoindolin-1-il)metoxi)pirazin-2-carbonil)piperazin-1-il) nicotinonitril	
383		604,20
	6-(4-(2-((2-(6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il) izoindolin-1-il)metoxi)pirimidin-4-carbonil)piperazin-1-il) nicotinonitril	
384*		646,05
	(*S*)-4-(Trifluorometil)-5-(1-(((5-(4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il) piperazine-1-carbonil)piridin-3-il)oxi)metil)izoindolin-2-il) piridazin-3(2H)-onă	
385*		646,05

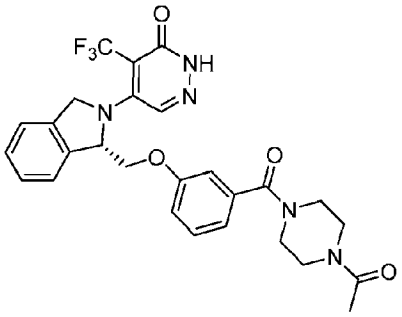
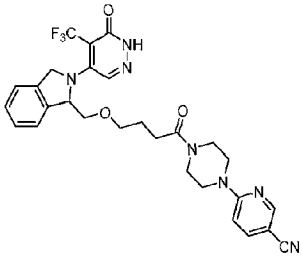
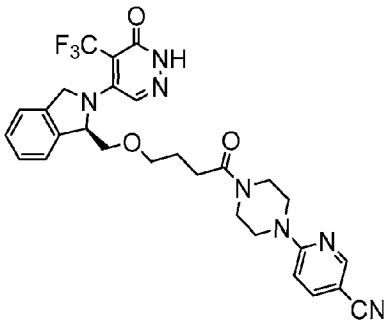
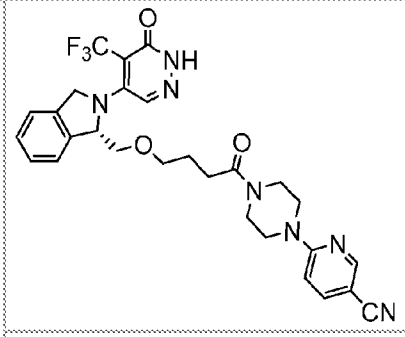
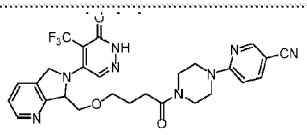
# exemplu	Structură	MS (M+H)+
	(*R*)-4-(Trifluorometil)-5-(1-(((5-(4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il) piperazin-1-carbonil)piridin-3-il)oxi)metil)izoindolin-2-il) piridazin-3(2H)-onă	
386*		596,50
	(*S*)-5-(1-(((5-(4-(5-Fluoropiridin-2-il)piperazin-1-carbonil) piridin-3-il)oxi)metil)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
387*		596,50
	(*R*)-5-(1-(((5-(4-(5-Fluoropiridin-2-il)piperazin-1-carbonil) piridin-3-il)oxi)metil)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
388*		612,05
	(*S*)-5-(1-(((5-(4-(5-Cloropiridin-2-il)piperazin-1-carbonil)piridin-3-il)oxi)metil)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
389*		612,05
	(*R*)-5-(1-(((5-(4-(5-Cloropiridin-2-il)piperazin-1-carbonil)piridin-3-il)oxi)metil)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	

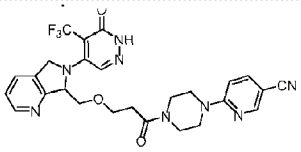
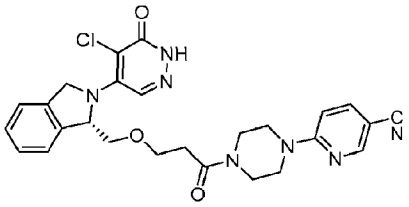
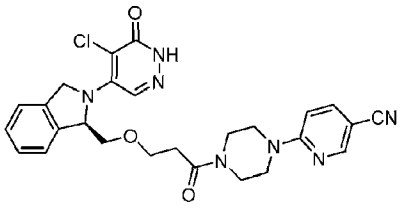
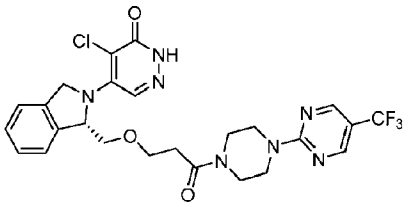
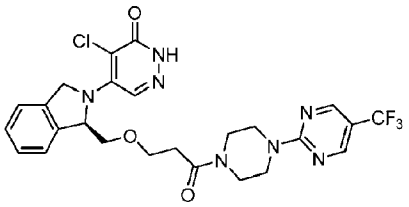
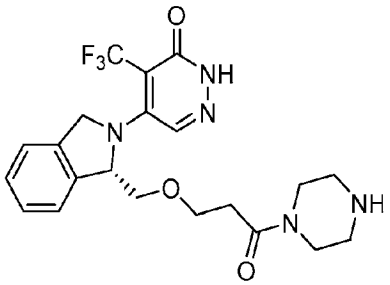
# exemplu	Structură	MS (M+H)+
390*		646,25
	(*S*)-4-(Trifluorometil)-5-(1-((3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il) piperazin-1-carbonil)fenoxi)metil)izoindolin-2-il)piridazin-3(2H)-onă	
391*		646,25
	(*R*)-4-(Trifluorometil)-5-(1-((3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il) piperazin-1-carbonil)fenoxi)metil)izoindolin-2-il)piridazin-3(2H)-onă	
392*		647,05
	(*S*)-4-(Trifluorometil)-5-(1-(((5-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-carbonil)piridin-3-il)oxi)metil)izoindolin-2-il) piridazin-3(2H)-onă	
393*		647,05
	(*R*)-4-(Trifluorometil)-5-(I-(((5-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-carbonil)piridin-3-il)oxi)metil)izoindolin-2-il) piridazin-3(2H)-onă	

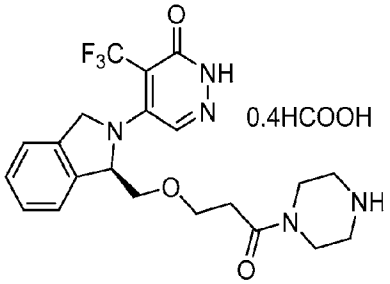
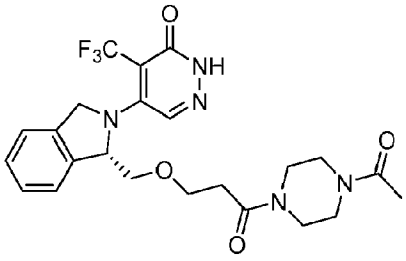
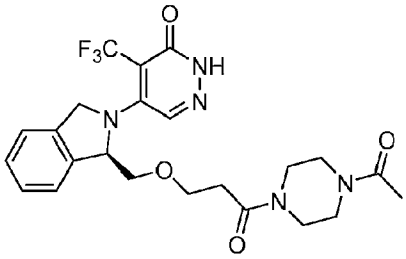
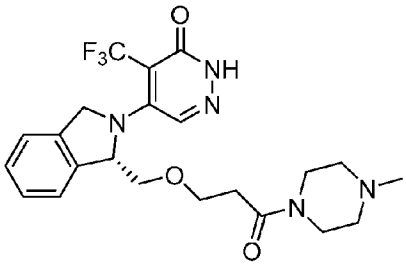
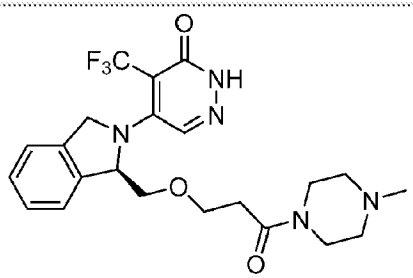
# exemplu	Structură	MS (M+H)+
394		576,20
	3-((5-Cianopiridin-2-il)amino)-N-(3-((2-(6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)izoindolin-1-il)metoxi)fenil) propanamidă	
395*		604,20
	(*S*)-2-(4-(5-((2-(6-0xo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il) izoindolin-1-il)metoxi)nicotinoil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carbonitril	
396*		604,20
	(*R*)-2-(4-(5-((2-(6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)izoindolin-1-il)metoxi)nicotinoil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carbonitril	
397		603,05
	6-(4-(3-((6-(6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirolo[3,4-b]piridin-7-il)metoxi)benzoil)piperazin -1-il)nicotinonitril	

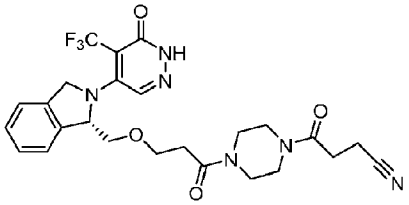
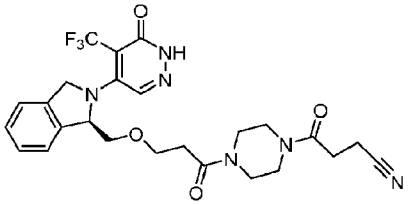
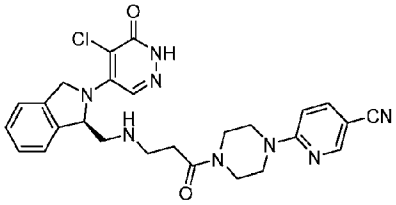
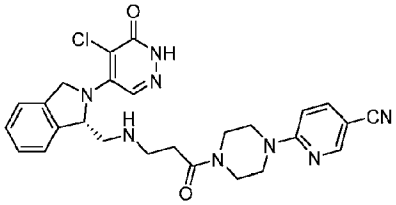
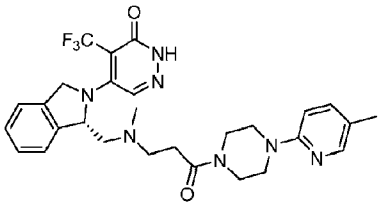
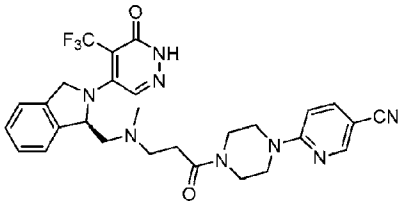
# exemplu	Structură	MS (M+H)+
398		538,10
	5-(1-((3-(5,6,7,8-Tetrahidro-[1,2,4]triazo1o[1,5-a]pirazin-7-carbonil)fenoxi)metil)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
399		538,10
	5-(1-((3-(4,5,6,7-Tetrahidro-[1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-5-carbonil)fenoxi)metil)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
400		602,60
	6-(4-(4-((2-(6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il) izoindolin-4-il)metoxi)benzoil)piperazin-1-il)nicotinonitril	
401		616,60
	6-(4-(3-(2-(2-(6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il) izoindolin-4-il)etoxi)benzoil)piperazin-1-il)nicotinonitril	
402		616,20
	6-(4-(4-(2-(2-(6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)	

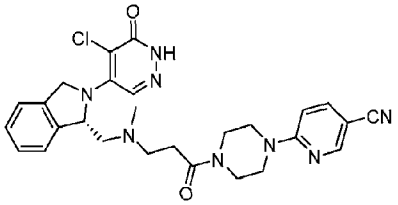
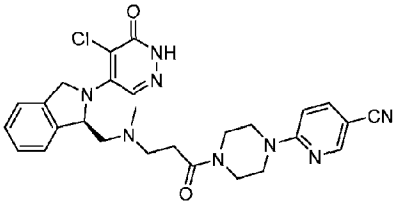
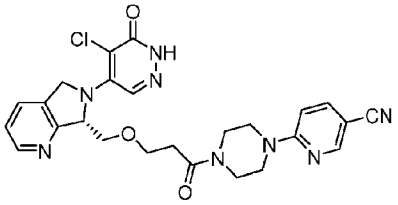
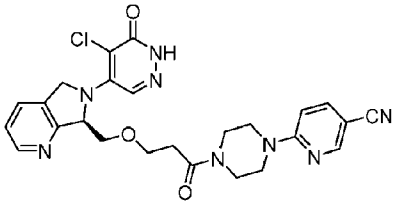
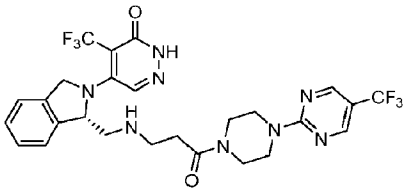
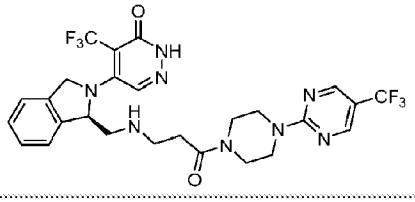
# exemplu	Structură	MS (M+H)+
	izoindolin-4-il)etoxi)benzoil)piperazin-1-il)nicotinonitril	
403		591,25
	5-(1-((3-(4-(5-Metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil)fenoxi)metil) izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
404		537,10
	5-(1-((3-(4,5,6,7-Tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-5-carbonil) fenoxi)metil)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
405		542,10
	5-(1-((3-(4-Acetilpiperazin-1-carbonil)fenoxi)metil)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
406*		542,10
	(R)-5-(1-((3-(4-Acetilpiperazin-1-carbonil)fenoxi)metil) izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	

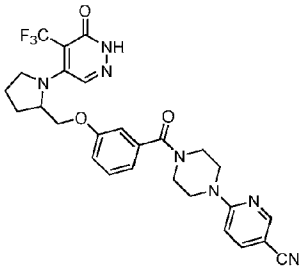
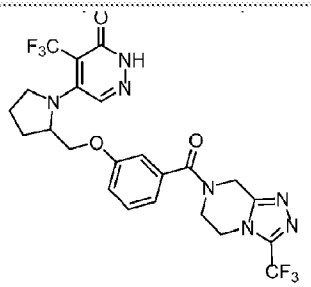
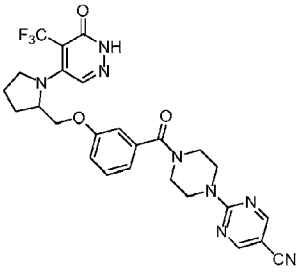
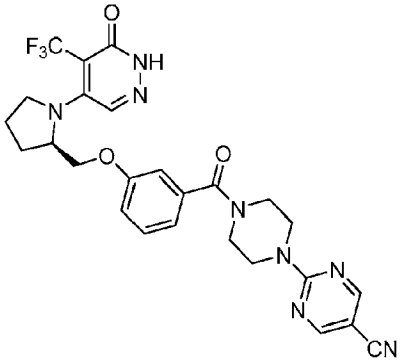
# exemplu	Structură	MS (M+H)+
407*		542,10
	(*S*)-5-(1-((3-(4-Acetilpiperazin-1-carbonil)fenoxi)metil) izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
408		568,20
	6-(4-(4-((2-(6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il) izoindolin-1-il)metoxi)butanoil)piperazin-1-il)nicotinonitril	
409*		568,20
	(*R*)-6-(4-(4-((2-(6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)izoindolin-1-il)metoxi)butanoil)piperazin-1-il)nicotinonitril	
410*		568,20
	(*S*)-6-(4-(4-((2-(6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)izoindolin-1-il)metoxi)butanoil)piperazin-1-il)nicotinonitril	
411		569,10
	6-(4-(4-((6-(6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirolo[3,4-b]piridin-7-il)metoxi)butanoil) piperazin-1-	

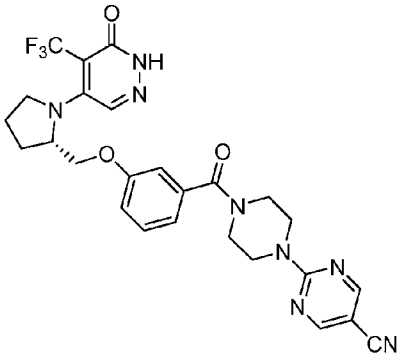
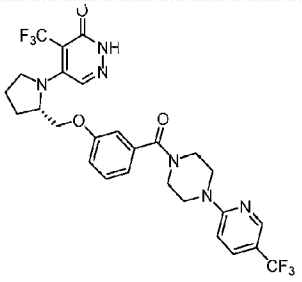
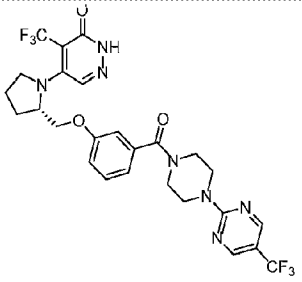
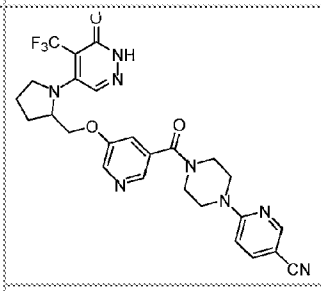
# exemplu	Structură	MS (M+H)+
	il)nicotinonitril	
412		555,10
	6-(4-(3-((6-(6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirolo[3,4-b]piridin-7-il)metoxi)propanoil) piperazin-1-il)nicotinonitril	
413*		520,10
	(*S*)-6-(4-(3-((2-(5-Cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il) izoindolin-1-il)metoxi)propanoil)piperazin-1-il)nicotinonitril	
414*		520,10
	(*R*)-6-(4-(3-((2-(5-Cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il) izoindolin-1-il)metoxi)propanoil)piperazin-1-il)nicotinonitril	
415*		564,10
	(*S*)-4-Cloro-5-(1-((3-oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il) piperazin-1-il)propoxi)metil)izoindolin-2-il)piridazin-3(2H)-onă	
416*		564,10
	(R)-4-Cloro-5-(1-((3-oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il) piperazin-1-il)propoxi)metil)izoindolin-2-il)piridazin-3(2H)-onă	
417*		452,05

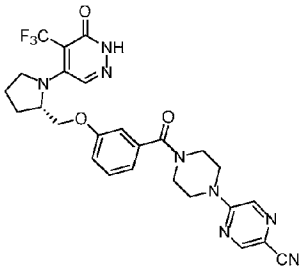
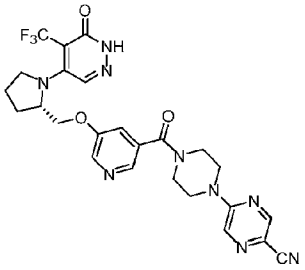
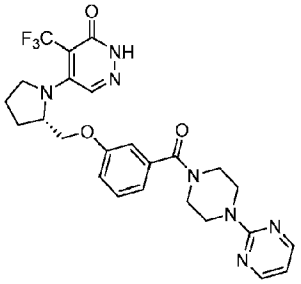
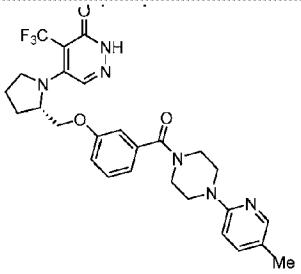
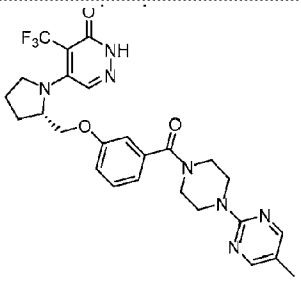
# exemplu	Structură	MS (M+H)+
	(*S*)-5-(1-((3-Oxo-3-(piperazin-1-il)propoxi)metil)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
418*		452,05
	(*R*)-5-(1-((3-Oxo-3-(piperazin-1-il)propoxi)metil)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă 0,4 acid formic	
419*		494,15
	(*S*)-5-(1-((3-(4-Acetilpiperazin-1-il)-3-oxopropoxi)metil) izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
420*		494,15
	(*R*)-5-(1-((3-(4-Acetilpiperazin-1-il)-3-oxopropoxi)metil) izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
421*		466,15
	(*S*)-5-(1-((3-(4-Metilpiperazin-1-il)-3-oxopropoxi)metil) izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
422*		466,15

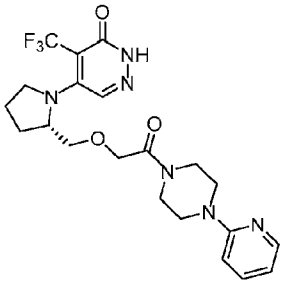
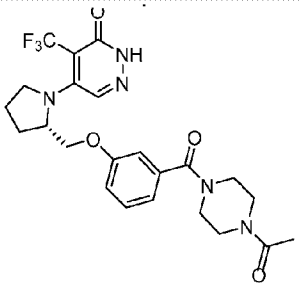
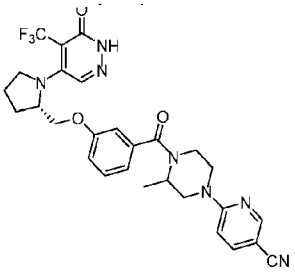
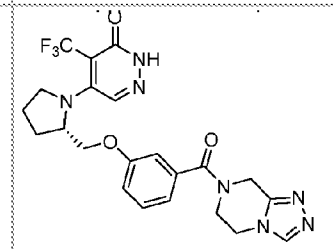
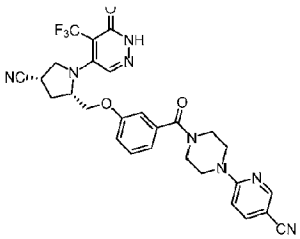
# exemplu	Structură	MS (M+H)+
	(*R*)-5-(1-((3-(4-Metilpiperazin-1-il)-3-oxopropoxi)metil) izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
423*		533,20
	(*S*)-4-Oxo-4-(4-(3-((2-(6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)izoindolin-1-il)metoxi)propanoil)piperazin-1-il)butanenitril	
424*		533,20
	(*R*)-4-Oxo-4-(4-(3-((2-(6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)izoindolin-1-il)metoxi)propanoil)piperazin-1-il)butanenitril	
425*		519,10
	(*R*)-6-(4-(3-(((2-(5-Cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il) izoindolin-1-il)metil)amino)propanoil)piperazin-1-il)nicotinonitril	
426*		519,10
	(*S*)-6-(4-(3-(((2-(5-Cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il) izoindolin-1-il)metil)amino)propanoil)piperazin-1-il)nicotinonitril	
427*		567,30
	(*S*)-6-(4-(3-(Metil((2-(6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)izoindolin-1-il)metil)amino)propanoil) piperazin-1-il)nicotinonitril	
428*		567,30

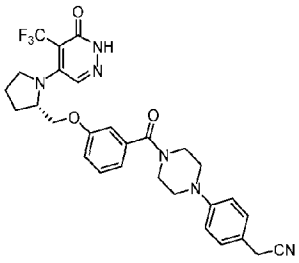
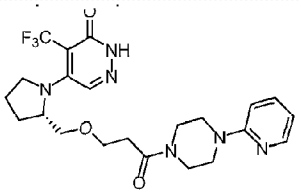
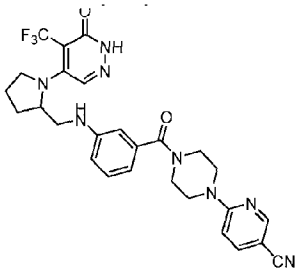
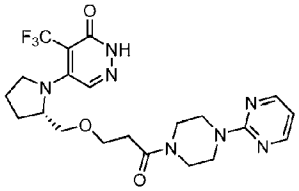
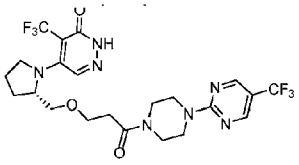
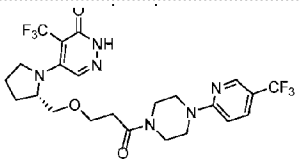
# exemplu	Structură	MS (M+H)+
	(*R*)-6-(4-(3-(Metil((2-(6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)izoindolin-1-il)metil)amino)propanoil) piperazin-1-il)nicotinonitril	
429*		533,20
	(*S*)-6-(4-(3-(((2-(5-Cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il) izoindolin-1-il)metil)(metil)amino)propanoil)piperazin-1-il) nicotinonitril	
430*		533,20
	(*R*)-6-(4-(3-(((2-(5-Cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il) izoindolin-1-il)metil)(metil)amino)propanoil)piperazin-1-il) nicotinonitril	
431*		521,15
	(*S*)-6-(4-(3-((6-(5-Cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirolo[3,4-b]piridin-7-il)metoxi)propanoil)piperazin-1-il)nicotinonitril	
432*		521,15
	(*R*)-6-(4-(3-((6-(5-Cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirolo[3,4-b]piridin-7-il)metoxi)propanoil)piperazin-1-il)nicotinonitril	
433*		597,25
	(*S*)-5-(1-(((3-Oxo-3-(4-(5-(trifl uorometil)pirimi din-2-il)pip erazin-1-il)propil)amino)metil)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil) piridazin-3(2H)-onă	
434*		597,25

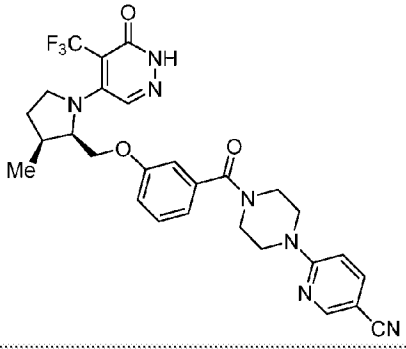
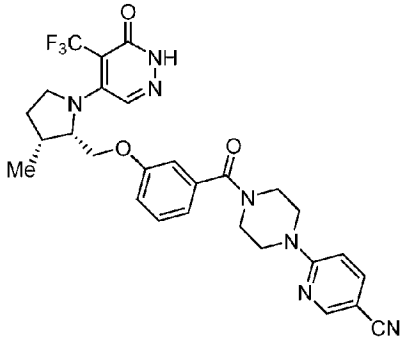
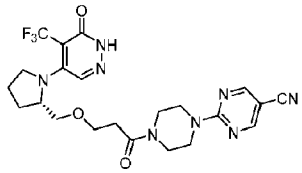
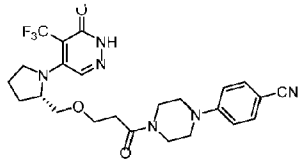
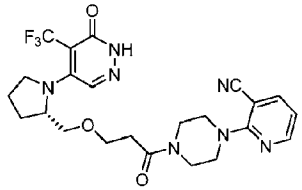
# exemplu	Structură	MS (M+H)+
	(R)-5-(1-(((3-Oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il) piperazin-1-il)propil)amino)metil)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
435		554,45
	6-(4-(3-((1-(6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il) pirolidin-2-il)metoxi)benzoil)piperazin-1-il)nicotinonitril	
436		558,05
	4-(Trifluorometil)-5-(2-((3-(3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-carbonil)fenoxi)metil)pirolidin-1-il)piridazin-3(2H)-onă	
437		555,05
	2-(4-(3-((1-(6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il) pirolidin-2-il)metoxi)benzoil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carbonitril	
438*		555,10
	(*R*)-2-(4-(3-((1-(6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)pirolidin-2-il)metoxi)benzoil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carbonitril	

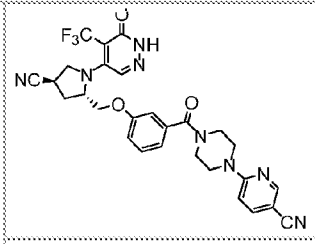
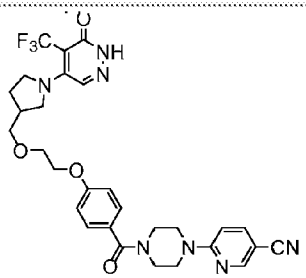
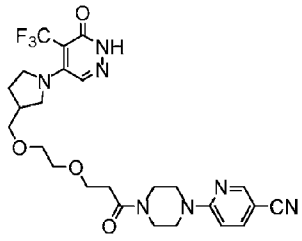
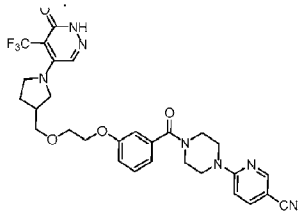
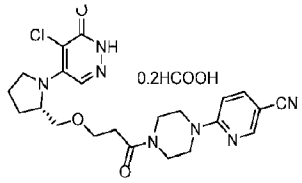
# exemplu	Structură	MS (M+H)+
439*		555,10
	(*S*)-2-(4-(3-((1-(6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)pirolidin-2-il)metoxi)benzoil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carbonitril	
440		597,05
	(S)-4-(Trifluorometil)-5-(2-((3-(4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il) piperazin-1-carbonil)fenoxi)metil)pirolidin-1-il)piridazin-3(2H)-onă	
441		598,10
	(*S*)-4-(Trifluorometil)-5-(2-((3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il) piperazin-1-carbonil)fenoxi)metil)pirolidin-1-il)piridazin-3(2H)-onă	
442		555,40
	6-(4-(5-((1-(6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il) pirolidin-2-il)metoxi)nicotinoil)piperazin-1-il)nicotinonitril	

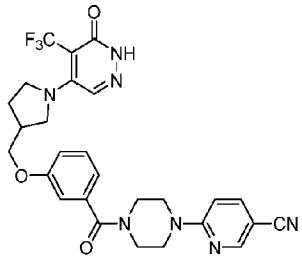
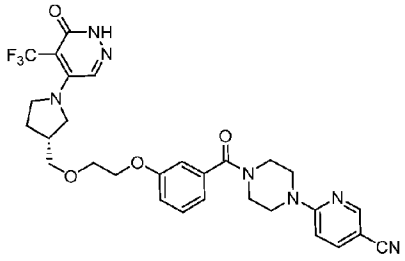
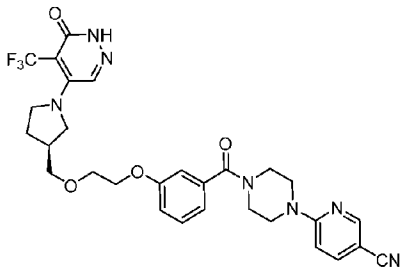
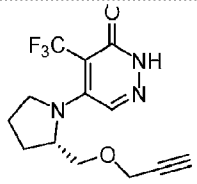
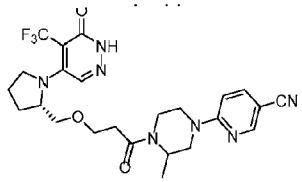
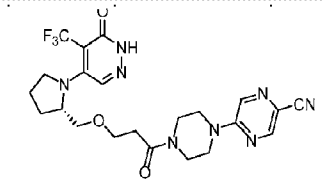
# exemplu	Structură	MS (M+H)+
443		555,05
	(*S*)-5-(4-(3-((1-(6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)pirolidin-2-il)metoxi)benzoil)piperazin-1-il)pirazin-2-carbonitril	
444		556,05
	(*S*)-5-(4-(5-((1-(6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)pirolidin-2-il)metoxi)nicotinoil)piperazin-1-il)pirazin-2-carbonitril	
445		530,10
	(*S*)-5-(2-((3-(4-(Pirimidin-2-il)piperazin-1-carbonil)fenoxi)metil) pirolidin-1-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3 (2H)-onă	
446		543,15
	(*S*)-5-(2-((3-(4-(5-Metilyridin-2-il)piperazin-1-carbonil)fenoxi) metil)pirolidin-1-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
447		544,15
	(*S*)-5-(2-((3-(4-(5-Metilpirimidin-2-il)piperazin-1-carbonil)	

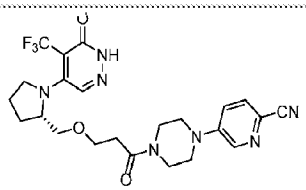
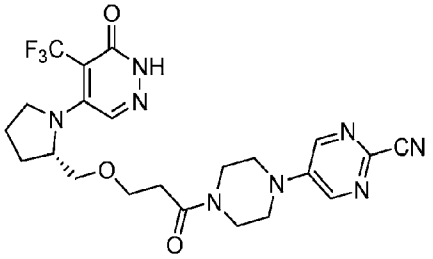
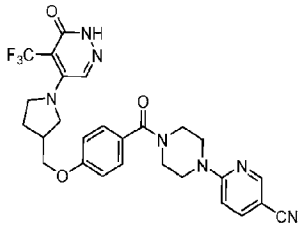
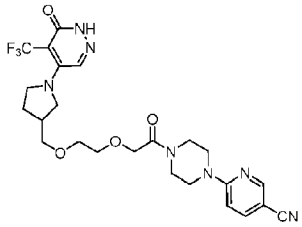
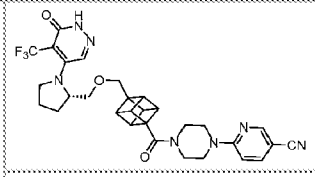
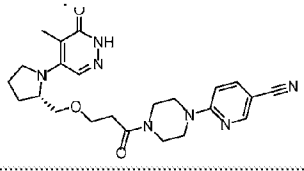
# exemplu	Structură	MS (M+H)+
	fenoxi)metil)pirolidin-1-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
448		467,10
	(S)-5-(2-((2-Oxo-2-(4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)etoxi)metil) pirolidin-1-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
449		494,20
	(*S*)-5-(2-((3-(4-Acetilpiperazin-1-carbonil)fenoxi)metil)pirolidin-1-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
450		568,15
	6-(3-metil-4-(3-(((S)-1-(6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)pirolidin-2-il)metoxi)benzoil)piperazin-1-il) nicotinonitril	
451		490,20
	(*S*)-5-(2-((3-(5,6,7,8-Tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-carbonil)fenoxi)metil)pirolidin-1-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
452		579,25
	6-(4-(3-(((2*S*,4*S*)-4-Ciano-1-(6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-	

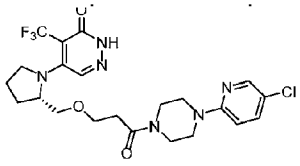
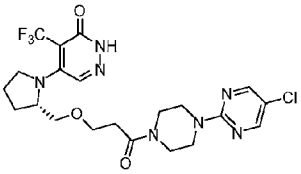
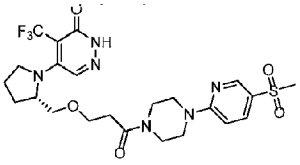
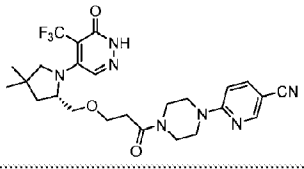
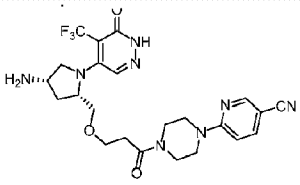
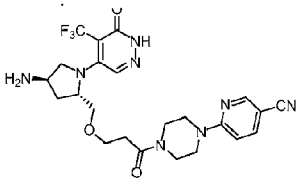
# exemplu	Structură	MS (M+H)+
	dihidropiridazin-4-il)pirolidin-2-il)metoxi)benzoil)piperazin-1-il) nicotinonitril	
453		567,20
	(*S*)-2-(4-(4-(3-((1-(6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)pirolidin-2-il)metoxi)benzoil)piperazin-1-il)fenil)acetonitril	
454		481,10
	(*S*)-5-(2-((3-Oxo-3-(4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)propoxi)metil) pirolidin-1-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3 (2H)-onă	
455		553,10
	6-(4-(3-(((1-(6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il) pirolidin-2-il)metil)amino)benzoil)piperazin-1-il)nicotinonitril	
456		482,05
	(*S*)-5-(2-((3-Oxo-3-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)propoxi) metil)pirolidin-1-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
457		550,25
	(*S*)-5-(2-((3-Oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)propoxi)metil)pirolidin-1-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
458		549,20

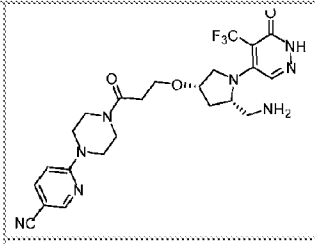
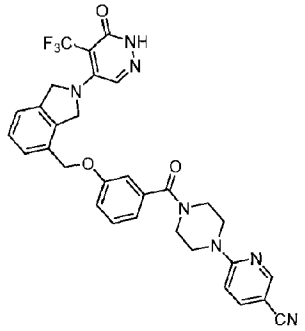
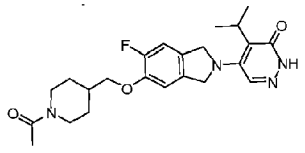
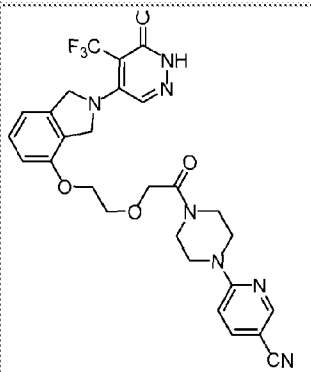
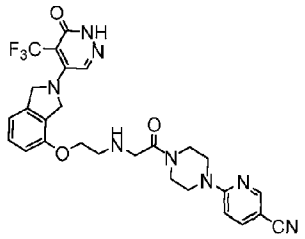
# exemplu	Structură	MS (M+H)+
	(*S*)-5-(2-((3-Oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperazin-1-il)propoxi)metil)pirolidin-1-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
459*		568,25
	6-(4-(3-(((2*R*,3*S*)-3-metil-1-(6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)pirolidin-2-il)metoxi)benzoil)piperazin-1-il) nicotinonitril	
460*		568,25
	6-(4-(3-(((2S,3*R*)-3-metil-1-(6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)pirolidin-2-il)metoxi)benzoil)piperazin-1-il) nicotinonitril	
461		507,10
	(*S*)-2-(4-(3-((1-(6-0xo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il) pirolidin-2-il)metoxi)propanoil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carbonitril	
462		505,15
	(*S*)-4-(4-(3-((1-(6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)pirolidin-2-il)metoxi)propanoil)piperazin-1-il)benzonitril	
463		506,10
	(*S*)-2-(4-(3-((1-(6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)pirolidin-2-il)metoxi)propanoil)piperazin-1-il)nicotinonitril	

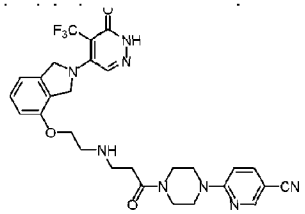
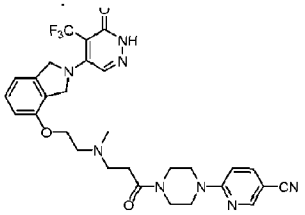
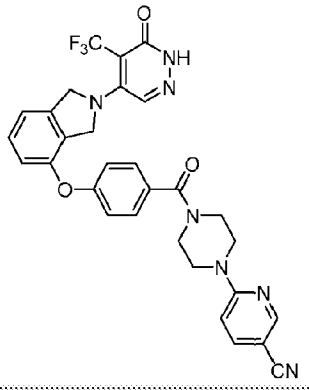
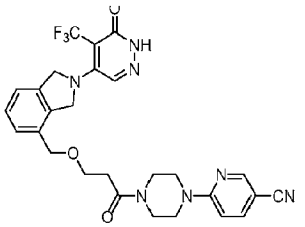
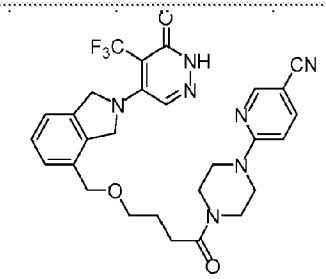
# exemplu	Structură	MS (M+H)+
464		579,15
	6-(4-(3-(((2*S*,4*R*)-4-Ciano-1-(6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)pirolidin-2-il)metoxi)benzoil)piperazin-1-il) nicotinonitril	
465		598,30
	6-(4-(4-(2-((1-(6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)pirolidin-3-il)metoxi)etoxi)benzoil)piperazin-1-il)nicotinonitril	
466		550,10
	6-(4-(3-(2-((1-(6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il) pirolidin-3-il)metoxi)etoxi)propanoil)piperazin-1-il)nicotinonitril	
467		598,20
	6-(4-(3-(2-((1-(6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il) pirolidin-3-il)metoxi)etoxi)benzoil)piperazin-1-il)nicotinonitril	
468		472,10
	(*S*)-6-(4-(3-((1-(5-Cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)pirolidin-2-il)metoxi)propanoil)piperazin-1-il)nicotinonitril	

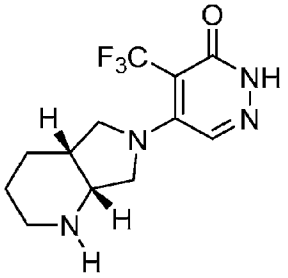
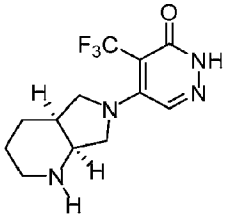
# exemplu	Structură	MS (M+H)+
469		554,10
	6-(4-(3-((1-(6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il) pirolidin-3-il)metoxi)benzoil)piperazin-1-il)nicotinonitril	
470*		598,20
	(*R*)-6-(4-(3-(2-((1-(6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)pirolidin-3-il)metoxi)etoxi)benzoil)piperazin-1-il) nicotinonitril	
471*		598,20
	(*S*)-6-(4-(3-(2-((1-(6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)pirolidin-3-il)metoxi)etoxi)benzoil)piperazin-1-il) nicotinonitril	
472		302,10
	(*S*)-5-(2-((prop-2-in-1-iloxi)metil)pirolidin-1-il)-4-(trifluorometil) piridazin-3(2H)-onă	
473		520,30
	6-(3-Metil-4-(3-(((*S*)-1-(6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)pirolidin-2-il)metoxi)propanoil)piperazin-1-il)nicotinonitril	
474		507,30

# exemplu	Structură	MS (M+H)+
	(*S*)-5-(4-(3-((1-(6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)pirolidin-2-il)metoxi)propanoil)piperazin-1-il)pirazin-2-carbonitril	
475		506,15
	(*S*)-5-(4-(3-((1-(6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)pirolidin-2-il)metoxi)propanoil)piperazin-1-il)picolinonitril	
476		507,20
	(*S*)-5-(4-(3-((1-(6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)pirolidin-2-il)metoxi)propanoil)piperazin-1-il)pirimidin-2-carbonitril	
477		554,15
	6-(4-(4-((1-(6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il) pirolidin-3-il)metoxi)benzoil)piperazin-1-il)nicotinonitril	
478		536,10
	6-(4-(2-(2-((1-(6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il) pirolidin-3-il)metoxi)etoxi)acetil)piperazin-1-il)nicotinonitril	
479		594,10
	(*S*)-6-(4-(4-(((1-(6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)pirolidin-2-il)metoxi)metil)cubane-1-carbonil)piperazin-1-il) nicotinonitril	
480		452,15

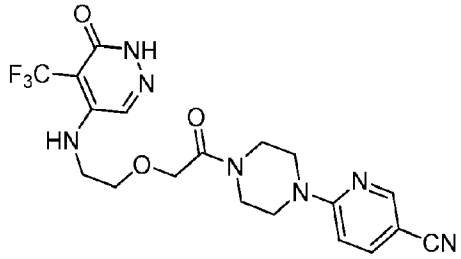
# exemplu	Structură	MS (M+H)+
	(*S*)-6-(4-(3-((1-(5-Metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)pirolidin-2-il)metoxi)propanoil)piperazin-1-il)nicotinonitril	
481		515,25
	(*S*)-5-(2-((3-(4-(5-Cloropiridin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi)metil)pirolidin-1-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
482		516,10
	(*S*)-5-(2-((3-(4-(5-Cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi)metil)pirolidin-1-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
483		559,05
	(*S*)-5-(2-((3-(4-(5-(Metilsulfonil)piridin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi)metil)pirolidin-1-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
484		534,15
	(*S*)-6-(4-(3-((4,4-Dimetil-1-(6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)pirolidin-2-il)metoxi)propanoil)piperazin-1-il)nicotinonitril	
485		521,25
	6-(4-(3-(((2*S*,4*S*)-4-Amino-1-(6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)pirolidin-2-il)metoxi)propanoil)piperazin-1-il)nicotinonitril	
486		521,25
	6-(4-(3-(((2*S*,4*R*)-4-Amino-1-(6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)pirolidin-2-il)metoxi)propanoil)piperazin-1-il)nicotinonitril	

# exemplu	Structură	MS (M+H)+
487		521,25
	6-(4-(3-(((3*S*,5*S*)-5-(Aminometil)-1-(6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)pirolidin-3-il)oxi)propanoil)piperazin-1-il)nicotinonitril	
488		602,10
	6-(4-(3-((2-(6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il) izoindolin-4-il)metoxi)benzoil)piperazin-1-il)nicotinonitril	
489		429,2
	5-(5-((1-Acetilpiperidin-4-il)metoxi)-6-fluoroizoindolin-2-il)-4-izopropilpiridazin-3(2H)-onă	
490		570,15
	6-(4-(2-(2-((2-(6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il) izoindolin-4-il)oxi)etoxi)acelyl)piperazin-1-il)nicotinonitril	
491		569,05
	6-(4-((2-((2-(6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il) izoindolin-4-il)oxi)etil)glicil)piperazin-1-il)nicotinonitril	

# exemplu	Structură	MS (M+H)+
492		583,25
	6-(4-(3-((2-((2-(6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)izoindolin-4-il)oxi)etil)amino)propanoil)piperazin-1-il) nicotinonitril	
493		597,05
	6-(4-(3-(Metil(2-((2-(6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)izoindolin-4-il)oxi)etil)amino)propanoil) piperazin-1-il)nicotinonitril	
494		588,15
	6-(4-(4-((2-(6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il) izoindolin-4-il)oxi)benzoil)piperazin-1-il)nicotinonitril	
495		554,30
	6-(4-(3-((2-(6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il) izoindolin-4-il)metoxi)propanoil)piperazin-1-il)nicotinonitril	
496		568,30
	6-(4-(4-((2-(6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il) izoindolin-4-il)metoxi)butanoil)piperazin-1-il)nicotinonitril	

# exemplu	Structură	MS (M+H)+
497		289,20
	5-((4aR,7aR)-Octahidro-6H-pirolo[3,4-b]piridin-6-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
498		289,20
	5-((4a*S*,7a*S*)-Octahidro-6H-pirolo[3,4-b]piridin-6-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
# Stereochimie absolută atribuită arbitrar. * Stereochimia absolută a fost atribuită pe baza unei structuri cristaline cu raze X a proteinei obţinute din Exemplul 18, izomer B care a confirmat stereochimia absolută (S) şi a fost observată ca fiind enantiomerul mai potent.		

Exemplul 499: 6-[4-[2-(2-[[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] amino]etoxi)acetil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril



Etapa 1: 5-[(2-Hidroxietil)amino]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de Int-A6 (10 g, 30,4 mmol, 1 echiv), TEA (9,2 g, 90,9 mmol, 2,989 echiv), 2-aminoetan-1-ol (2,1 g, 34,38 mmol, 1,130 echiv) în EtOH (100 mL) a fost agitată timp de 2 ore la RT. Amestecul rezultat a fost concentrat sub presiune redusă şi reziduul brut a fost purificat prin coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (60/40) pentru a da 8,7 g (81%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 354,14.

Etapa 2: 2-(2-[[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]etoxi)acetat de etil

O soluţie de 5-[(2-hidroxietil)amino]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (3 g, 8,49 mmol, 1 echiv), Cs_2CO_3 (8,3 g, 25,47 mmol, 3,00 echiv), 2-bromoacetat de etil (4,2 g, 25,15 mmol, 2,96 echiv) în DMF (30 mL) a fost agitată timp de 12 ore la temperatura camerei. Reacţia a fost apoi stinsă prin adăugarea a 20 mL de apă. Soluţia rezultată a fost extrasă cu 3 x 30 mL de EtOAc şi straturile organice au fost combinate şi uscate pe sulfat de sodiu anhidru. Straturile organice au fost concentrate sub presiune redusă şi purificate prin cromatografie pe gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (20/80) pentru a da 1 g (27%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 440,18.

Etapa 3: Acid 2-(2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]etoxi)acetic

O soluţie de 2-(2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]etoxi)acetat de etil (1 g, 2,28 mmol, 1 echiv), $LiOH \cdot F_2O$ (286 mg, 6,82 mmol, 3,00 echiv) în MeOH (20 mL) a fost agitată timp de 2 ore la RT. Soluţia rezultată a fost extrasă cu 3 x 30 mL de acetat de etil. Valoarea pH-ului soluţiei a fost ajustată la 6 cu HCl (35%) şi solidele au fost colectate prin filtrare pentru a da 160 mg de compus din titlu (17%) ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 412,14.

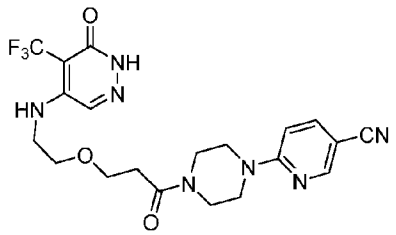
Etapa 4: 2-[[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]etil 4-(5-cianopiridin-2-il)piperazin-1-carboxilat

O soluţie de acid 2-(2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]etoxi)acetic (160 mg, 0,40 mmol, 1 echiv), DIPEA (100,8 mg, 0,78 mmol, 1,94 echiv), EDCI (111,7 mg, 0,58 mmol, 1,45 echiv), HOBT (78,6 mg, 0,58 mmol, 1,44 echiv), Int-A4 (95,4 mg, 0,51 mmol, 1,26 echiv) în DMF (4 mL) a fost agitată timp de 2 ore la RT. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN pentru a da 70 mg (30,6%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS: $[M+H]^+$582,24.

Etapa 5: 6-[4-[2-(2-[[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]etoxi) acetil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril

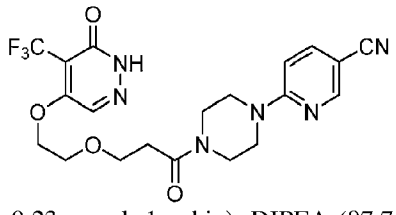
O soluţie de 2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]etil 4-(5-cianopiridin-2-il)piperazin-1-carboxilat (70 mg, 0,12 mmol, 1 echiv), TFA (0,25 mL) în DCM (5 mL) a fost agitată timp de 2 ore la RT. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN şi apoi reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC pentru a da compusul din titlu ca solid alb. LCMS: $[M+H]^+$ 452,40. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 12,46 (s, 1H), 8,52 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 10,3 Hz, 2H), 7,16 (s, 1H), 6,95 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,29 (m, 2H), 3,73 - 3,54 (m, 10H), 3,47 (m, 2H).

Exemplul 500: 6-[4-[3-(2-[[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] amino]etoxi)propanoil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril



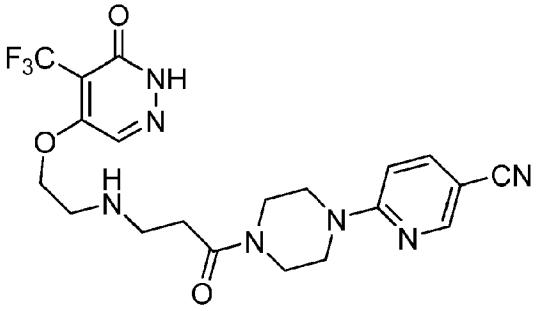
O soluţie de Int-A12 (1000 mg, 3,39 mmol, 1 echiv), DIPEA (1313,4 mg, 10,16 mmol, 3 echiv), EDCI (974,0 mg, 5,08 mmol, 1,5 echiv), HOBT (686,6 mg, 5,08 mmol, 1,5 echiv), Int-A4 (837,2 mg, 3,73 mmol, 1,1 echiv) în DMF (5 mL) a fost agitată timp de 1 oră la RT. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN şi reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC pentru a da compusul din titlu ca solid alb (64,7 mg ,4,1%). LCMS: $[M+H]^+$ 466,17. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ :12,41 (s, 1H), 8,49 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,90 - 7,86 (m, 2H), 6,96 - 6,83 (m, 2H), 3,65 (m, 6H), 3,53 (d, J = 9,6 Hz, 8H), 2,57 (t, J = 6,4 Hz, 2H).

Exemplul 501: 6-[4-[3-(2-[[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi] etoxi)propanoil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril



O soluţie de Int-A11 (67 mg, 0,23 mmol, 1 echiv), DIPEA (87,7 mg, 0,68 mmol, 3,00 echiv), EDCI (65,0 mg, 0,34 mmol, 1,5 echiv), HOBT (45,8 mg, 0,34 mmol, 1,5 echiv), Int-A4 (55,9 mg, 0,25 mmol, 1,1 echiv) în DMF (3 mL) a fost agitată timp de 3 ore la RT. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN şi purificat suplimentar prin Prep-HPLC pentru a da compusul din titlu ca solid alb (16,5 mg, 15,6%). LCMS: $[M+H]^+$ 467,16. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ: 13,30 (s, 1H), 8,50 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,88 (dd, J = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,57 - 4,48 (m, 2H), 3,77 - 3,51 (m, 12H), 2,61 (t, J = 6,5 Hz, 2H).

Exemplul 502: 6-(4-[3-[(2-[[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi] etil)amino]propanoil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril



Etapa 1: 6-(4-[3-[(2-Hidroxietil)amino]propanoil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril

O soluţie de Int-A25 (400 mg, 1,65 mmol, 1 echiv) şi 2-aminoetan-1-ol (5 mL) a fost agitată timp de 2 ore la RT. Reacţia a fost apoi stinsă prin adăugarea a 10 mL de apă. Soluţia rezultată a fost extrasă cu 3 x 20 mL de EtOAc şi straturile organice au fost combinate şi uscate pe sulfat de sodiu anhidru. Straturile organice au fost concentrate sub vid. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/ACN pentru a da 270 mg (53,9%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$304,17.

Etapa 2: N-[3-[4-(5-cianopiridin-2-il)piperazin-1-il]-3-oxopropil]-N-(2-hidroxietil) carbamat de 5-terţ-butil

O soluţie de 6-(4-[3-[(2-hidroxietil)amino]propanoil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril (270 mg, 0,89 mmol, 1 echiv), TEA (269,1 mg, 2,66 mmol, 2,99 echiv), şi $(Boc)_2O$ (233,1 mg, 1,07 mmol, 1,2 echiv) în DCM (15 mL) a fost agitată timp de 3 ore la RT. Reacţia a fost apoi stinsă prin adăugarea a 20 mL de apă. Straturile organice au fost combinate şi uscate pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrate sub presiune redusă pentru a da 350 mg (97%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 304,22.

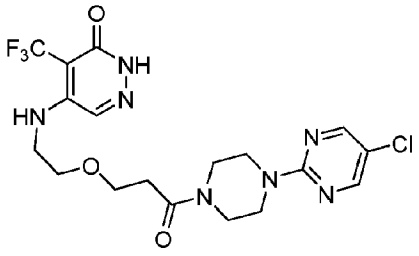
Etapa 3: N-[3-[4-(5-cianopiridin-2-il)piperazin-1-il]-3-oxopropil]-N-(2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]etil) carbamat de terţ-butil

O soluţie de N-[3-[4-(5-cianopiridin-2-il)piperazin-1-il]-3-oxopropil]-N-(2-hidroxietil)carbamat de *terţ-butil* (404 mg, 1,00 mmol, 1 echiv), Cs_2CO_3 (975 mg, 2,99 mmol, 2,99 echiv), Int-A6 (360,8 mg, 1,10 mmol, 1,10 echiv) în DMF (20 mL) a fost agitată timp de 3 zile la RT. Reacţia a fost apoi stinsă prin adăugarea a 20 mL de apă. Soluţia rezultată a fost extrasă cu EtOAc şi straturile organice au fost combinate şi uscate pe sulfat de sodiu anhidru. Straturile organice au fost concentrate sub vid şi reziduul a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu eluând cu DCM/MeOH pentru a da 550 mg (79%) de compus din titlu ca ulei incolor. LCMS: $[M+H]^+$ 696,31.

Etapa 4: 6-(4-[3-[(2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]etil) amino]propanoil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril

O soluţie de N-[3-[4-(5-cianopiridin-2-il)piperazin-1-il]-3-oxopropil]-N-(2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]etil)carbamat de *terţ-butil* (500 mg, 0,72 mmol, 1 echiv) şi TFA (0,5 mL, 6,73 mmol, 9,37 echiv) în DCM (10 mL) a fost agitată timp de 2 ore la RT. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/ACN urmată de purificare suplimentară prin Prep-HPLC pentru a da compusul din titlu (39,3 mg, 12%) ca solid alb. LCMS: $[M+H]^+$ 466,43; ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ: 12,48 (s,1H), 8,50 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,90 (dd, J = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,77 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 3,74 - 3,60 (m, 6H), 3,55 (m, 6H), 3,44 (m, 2H), 2,70 (t, J = 6,7 Hz, 2H).

Exemplul 503: 5-[(2-[3-[4-(5-Cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il]-3-oxopropoxi]etil) amino]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă

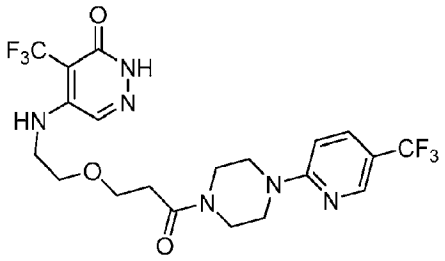
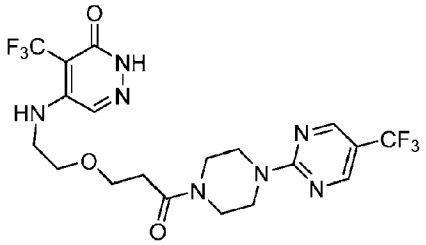
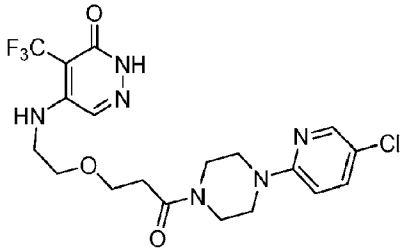


O soluţie de Int-A12 (200 mg, 0,68 mmol, 1 echiv), Int-A3 (201 mg, 0,74 mmol, 1,09 echiv), HATU (283,4 mg, 0,75 mmol, 1,1 echiv), DIPEA (262,7 mg, 2,03 mmol, 3 echiv) în DMF (10 mL) a fost agitată timp de 1 oră la 25°C. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/ACN urmată de purificare suplimentară prin Prep-HPLC pentru a da compusul din titlu (82,4 mg, 26%) ca solid alb. LCMS: $[M+H]^+$ 476,13. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-

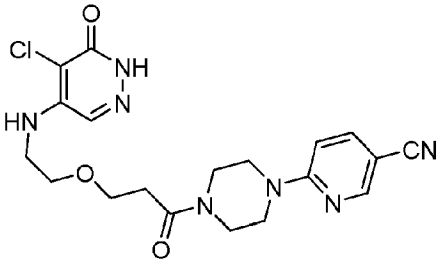
d_6) δ 12,40 (s, 1H), 8,44 (s, 2H), 7,87 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 3,70 (dt, J = 22,7, 5,8 Hz, 6H), 3,53 (dd, J = 10,6, 4,4 Hz, 8H), 2,59 (t, J = 6,4 Hz, 2H).

Următoarele exemple din Tabelul E2 au fost preparate în mod similar din intermediari adecvați în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 503.

Tabelul E2

Exemplu	**Nume, structură, date analitice**	**Int.**
Exemplul 504		Int-A12 și Int-A18
	5-[[2-(3-Oxo-3-[4-[5-(Trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il] propoxi)etil]amino]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă;	
	LCMS: $[M+H]^+$ 509,17;	
	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,34 (s, 1H), 8,90 - 8,85 (s, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,00 - 6,90 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 3,66 (m, 14H), 2,57 (t, J = 6,4 Hz, 2H).	
Exemplul 505		Int-A12 și Int-A2
	5-[[2-(3-Oxo-3-[4-[5-(Trifluorometil)pirimidin-2-il]piperazin-1-il] propoxi)etil]amino]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă;	
	LCMS: $[M+H]^+$ 510,16;	
	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 12,43 (s, 1H), 8,74 (s, 2H), 7,89 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 3,90 (m, 4H), 3,69 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,57 (q, J = 3,6 Hz, 8H), 2,61 (t, J = 6,4 Hz, 2H).	
Exemplul 506		Int-A12 și Int-A5
	5-[(2-[3-[4-(5-Cloropiridin-2-il)piperazin-1-il]-3-oxopropoxi] etil)amino]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă;	
	LCMS: $[M+H]^+$ 475,14;	
	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,41 (s, 1H), 8,10 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,60 (dd, J = 9,1, 2,7 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 3,65 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,57 - 3,47 (m, 10H), 3,44 (s, 2H), 2,56 (t, J = 6,4 Hz, 2H).	

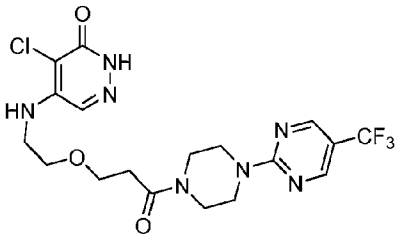
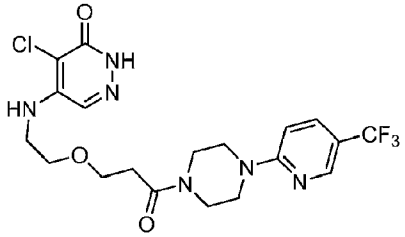
Examplul 507: 6-[4-(3-[2-[(5-Cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino]etoxi] propanoil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril



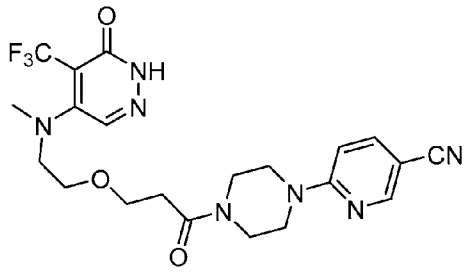
O soluţie de Int-A10 (100 mg, 0,38 mmol, 1,00 echiv), DMF (1 mL), DIPEA (148 mg, 1,15 mmol, 3,00 echiv), HATU (147 mg, 0,39 mmol, 1,01 echiv), şi Int-A4 (72 mg, 0,38 mmol, 1,00 echiv) a fost agitată timp de 1 oră la 25°C. După concentrare sub presiune redusă, reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu eluând cu DCM/MeOH (92:8, v:v). Soluţia a fost concentrată sub vid şi solidele au fost colectate prin filtrare pentru a da compusul din titlu (84,5 mg, 51%) ca solid alb. LCMS: $[M+H]^+$ 432,15. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 12,54 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,89 - 7,85 (m, 2H), 6,94-6,92 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 3,69-3,66 (m, 6H), 3,55 - 3,50 (m, 8H), 2,61-2,58 (t, J = 6,4 Hz, 2H).

Următoarele exemple din Tabelul E3 au fost preparate în mod similar din Int-A10 şi intermediari adecvaţi, respectiv, Int-A2 şi Int-A18 în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 507.

Tabelul E3

Exemplu	**Nume, structură, şi date analitice**	**Int.**
Exemplul 508		Int-A 10 şi Int-A2
	4-Cloro-5-[[2-(3-oxo-3-[4-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il] piperazin-1-il]propoxi)etil]amino]-2,3-dihidropiridazin-3-onă;	
	LCMS: $[M+H]^+$ 476,15;	
	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,54 (s, 1H), 8,73 (s, 2H), 7,85 (s, 1H), 6,49 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 3,83 (dt, J = 19,2, 4,9 Hz, 4H), 3,68 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,60 - 3,46 (m, 8H), 2,60 (t, J = 6,4 Hz, 2H).	
Exemplul 509		Int-A 10 şi Int-A18
	4-Cloro-5-[[2-(3-oxo-3-[4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il]propoxi)etil]amino]-2,3-dihidropiridazin-3-onă;	
	LCMS: $[M+H]^+$ 475,15;	
	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,54 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,84-7,81 (m, 2H), 6,96 - 6,94 (d, J =8,8 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 3,67 - 3,46 (m, 14H), 2,60 (t, J = 6,0Hz, 2H).	

Exemplul 510: 6-[4-[3-(2-[Metil[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] amino]etoxi)propanoil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril



Etapa 1: 5-[(2-Hidroxietil)(metil)amino]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de Int-A6 (2,0 g, 6,08 mmol, 1 echiv), TEA (1,2 g, 12,2 mmol, 2 echiv), 2-(metilamino)etan-1-ol (456,9 mg, 6,08 mmol, 1 echiv) în EtOH (10 mL) a fost agitată timp de 2 ore la RT. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (50/50, v/v) pentru a da 1600 mg (72%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 368,15.

Etapa 2: 3-(2-[Metil[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]etoxi)propanoat de metil

O soluţie de 5-[(2-hidroxietil)(metil)amino]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (1,6 g, 4,35 mmol, 1,00 echiv), prop-2-enoat de metil (750 mg, 8,71 mmol, 2,00 echiv), Cs_2CO_3 (2,8 g, 8,59 mmol, 2,00 echiv) în ACN (100 mL) a fost agitată timp de 14 ore la RT. Amestecul rezultat a fost concentrat sub presiune redusă şi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1:4) pentru a da 600 mg (30%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 454,19.

Etapa 3: 3-(2-[Metil[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]etoxi) propanoat de metil

O soluţie de 3-(2-[metil[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]etoxi)propanoat de metil (660 mg, 1,46 mmol, 1 echiv) în DCM (5 mL) şi TFA (0,5 mL) a fost agitată timp de 2 ore la RT. Reacţia a fost apoi stinsă prin adăugarea a 5 mL de apă. Soluţia rezultată a fost extrasă cu 3 x 30 mL de DCM şi straturile organice au fost combinate şi uscate pe sulfat de sodiu anhidru. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid pentru a da 489 mg de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 324,11.

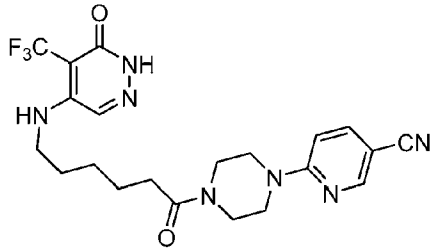
Etapa 4: Acid 3-(2-[metil[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino] etoxi)propanoic

O soluţie de 3-(2-[metil[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino] etoxi)propanoat de metil (489 mg, 1,51 mmol, 1 echiv), $LiOH \cdot H_2O$ (317,4 mg, 7,56 mmol, 5,00 echiv) în MeOH (5 mL) şi H_2O (1 mL) a fost agitată timp de 3 ore la RT. Valoarea pH-ului soluţiei a fost ajustată la 7 cu HCl (2M). După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/ACN pentru a da 469 mg de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 310,09.

Etapa 5: 6-[4-[3-(2-[Metil[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino] etoxi)propanoil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de acid 3-(2-[metil[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] amino]etoxi)propanoic (469 mg, 1,52 mmol, 1 echiv), Int-A4 (340,8 mg, 1,52 mmol, 1 echiv), HOBT (307,4 mg, 2,27 mmol, 1,5 echiv), EDCI (436,1 mg, 2,27 mmol, 1,5 echiv), şi DIPEA (588,0 mg, 4,55 mmol, 3 echiv) în DMF (2 mL) a fost agitată timp de 2 ore la 30°C. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/ACN şi purificat suplimentar prin Prep-HPLC pentru a da compusul din titlu (80,6 mg, 11%) ca solid alb. LCMS: $[M+H]^+$ 480,19. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,43 (s, 1H), 8,50 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,94 - 7,87 (m, 2H), 6,92 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 3,61 (ddd, J = 29,4, 20,2, 14,0 Hz, 14H), 3,02 (s, 3H), 2,56 (d, J= 6,3 Hz, 2H).

Exemplul 511: 6-[4-(6-[[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino] hexanoil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril



Etapa 1: N-[6-[4-(5-cianopiridin-2-il)piperazin-1-il]-6-oxohexil]carbamat de terţ-butil

O soluţie de acid 6-[[(*terţ-butoxi*)carbonil]amino]hexanoic (1 g, 4,32 mmol, 1,00 echiv), HATU (1,6 g, 4,21 mmol, 1,00 echiv), DIPEA (2,2 g, 17,02 mmol, 4,00 echiv), Int-A4 (814 mg, 4,32 mmol, 1,00 echiv) în DMF (5 mL) a fost agitată timp de 1 oră la RT. Soluţia rezultată a fost extrasă cu 3 × 30 mL de dietil eter şi straturile organice au fost combinate şi concentrate sub presiune redusă pentru a da 1,5 g (86%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS: $[M+H]^+$ 402,24.

Etapa 2: 6-[4-(6-Aminohexanoil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril

o soluţie de N-[6-[4-(5-cianopiridin-2-il)piperazin-1-il]-6-oxohexil]carbamat de *terţ-butil* (1,5 g, 3,74 mmol, 1,00 echiv) în HCl/dioxan (20 mL) a fost agitată timp de 2 ore la RT. Amestecul rezultat a fost concentrat sub presiune redusă pentru a da 1 g (89%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 302,19.

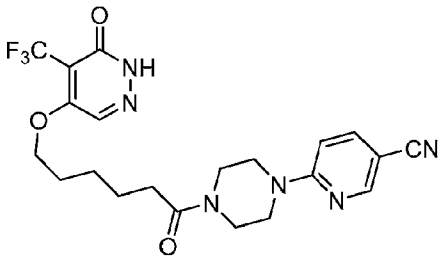
Etapa 3: 6-[4-(6-[[6-Oxo-5-(trifluorometil)-]-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]hexanoil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de 6-[4-(6-aminohexanoil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril (500 mg, 1,66 mmol, 1,00 echiv), TEA (335 mg, 3,31 mmol, 2,00 echiv), şi Int-A6 (544 mg, 1,65 mmol, 1,00 echiv) în EtOH (10 mL) a fost agitată timp de 2 ore la 60°C. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1/1) pentru a da 252 mg (26%) de compus din titlu ca solid galben. LCMS: $[M+H]^+$ 594,28.

Etapa 4: 6-[4-(6-[[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino] hexanoil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de 6-[4-(6-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]hexanoil)piperazin-1- il]piridin-3-carbonitril (252 mg, 0,42 mmol, 1,00 echiv) şi TFA (3 mL) în DCM (12 mL) a fost agitată timp de 1 oră la RT. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/ACN pentru a da compusul din titlu (94,4 mg, 48%) ca solid alb. LCMS: $[M+H]^+$ 464,19. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8,42 (dd, *J*= 2,4, 0,8 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 6,86 (dd, *J* = 9,1, 0,9 Hz, 1H), 3,79 (dd, *J*= 6,5, 3,8 Hz, 2H), 3,74 - 3,62 (m, 6H), 3,42 (t, *J*= 7,1 Hz, 2H), 2,47 (t, *J*= 7,4 Hz, 2H), 1,76 - 1,59 (m, 4H), 1,44 (qd, *J*= 9,9, 9,1, 5,7 Hz, 2H).

Exemplul 512: 6-[4-(6-[[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi] hexanoil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril



Etapa 1: 6-[4-(6-Hidroxihexanoil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de acid 6-hidroxihexanoic (500 mg, 3,78 mmol, 1,00 echiv), HATU (1,43 g, 3,76 mmol, 1,00 echiv), DIPEA (1,46 g, 11,30 mmol, 3,00 echiv) şi Int-A4 (1,06 g, 5,63 mmol, 1,50 echiv) în DMF (10 mL) a fost agitată timp de 2 ore la RT. Soluţia rezultată a fost diluată cu 30 mL de H_2O şi extrasă cu 3 × 30 mL de EtOAc. Straturile organice au fost combinate, spălate cu 1 × 20 mL de saramură, uscate pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat printr-o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (7/3, v/v) pentru a da 1,06 g (93%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 303,17.

Etapa 2: 6-[4-(6-[[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]hexanoil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de 6-[4-(6-hidroxihexanoil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril (600 mg, 1,98 mmol, 1,00 echiv), Cs_2CO_3 (1,29 g, 3,96 mmol, 2,00 echiv) şi Int-A6 (651 mg, 1,98 mmol, 1,00 echiv) în ACN

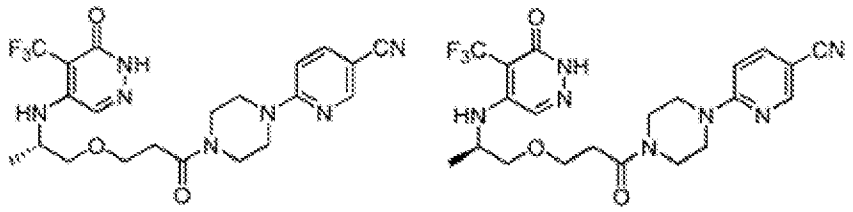
(10 mL) a fost agitată timp de 15 ore la 40°C. Soluţia rezultată a fost diluată cu 20 mL de H_2O, extrasă cu 3 × 20 mL de EtOAc şi straturile organice au fost combinate, spălate cu 1 × 20 mL de saramură şi concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (7/3, v/v) pentru a da 240 mg (20%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 595,26.

Etapa 3: 6-[4-(6-[[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]hexanoil) piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de 6-[4-(6-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]hexanoil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril (370 mg, 0,62 mmol, 1,00 echiv) şi TFA (2 mL) în DCM (10 mL) a fost agitată timp de 2 ore la RT. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN pentru a da compusul din titlu (68,5 mg, 24%) ca solid alb. LCMS: $[M+H]^+$ 465,00. ^1H RMN (300 MHz, Metanol-*d4*) δ 8,44 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,79 (dd, *J* = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 6,90 (dd, *J* = 9,0, 0,6 Hz, 1H), 4,44 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,83-3,68 (m, 8H), 2,53 (t, *J*= 7,2 Hz, 2H), 1,93 (dt, *J* = 13,7, 6,4 Hz, 2H), 1,77 - 1,67 (m, 2H), 1,62 - 1,51 (m, 2H).

Exemplul 513 Izomer A: (*S*)-6-(4-(3-(2-(6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-ilamino)propoxi)propanoil)piperazin-1-il)nicotinonitril şi

Exemplul 513 Izomer B: (*R*)-6-(4-(3-(2-(6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-ilamino)propoxi)propanoil)piperazin-1-il)nicotinonitril



Exemplul 513
Izomer A

Exemplul 513
Izomer B

Etapa 1: 3-(2-[[(Terţ-butoxi)carbonil]amino]propoxi)propanoat de metil

O soluţie de N-(1-hidroxipropan-2-il)carbamat de *terţ-butil* (3,15 g, 18,0 mmol, 1,00 echiv), Na (100 mg), şi prop-2-enoat de metil (1,7 g, 20,0 mmol, 1,10 echiv) în THF (40 mL) a fost agitată timp de 2 ore la RT. Amestecul rezultat a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu eluând cu DCM/eter de petrol (1:10) pentru a da 1,5 g (32%) de compus din titlu ca alb ulei. LCMS: $[M+H]^+$ 262,16.

Etapa 2: Clorhidrat de 3-(2-aminopropoxi)propanoat de metil

O soluţie de 3-(2-[[(*terţ-butoxi*)carbonil]amino]propoxi)propanoat de metil (1,38 g, 5,28 mmol, 1,00 echiv) în HCl/dioxan (10 mL) a fost agitată timp de 2 ore la RT. Solventul a fost concentrat sub presiune redusă pentru a da 1 g (95%) de compus din titlu ca alb ulei. LCMS: $[M+H]^+$ 162,15

Etapa 3: 3-(2-[[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]propoxi)propanoat de metil

O soluţie de clorhidrat de 3-(2-aminopropoxi)propanoat de metil (1 g, 5,06 mmol, 1,00 echiv), TEA (2 mL), şi Int-A6 (1,64 g, 4,99 mmol, 1,00 echiv) în EtOH (10 mL) a fost agitată timp de 2 ore la 60°C. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1:5) pentru a da 1 g (44%) de compus din titlu ca ulei alb. LCMS: $[M+H]^+$ 454,19.

Etapa 4: Acid 3-(2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]propoxi)propanoic

O soluţie de 3-(2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]propoxi)propanoat de etil (400 mg, 0,86 mmol, 1,00 echiv), apă (5 mL), şi LiOH (103 mg, 4,30 mmol, 5,00 echiv) în MeOH (15 mL) a fost agitată timp de 2 ore la RT. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid pentru a da 460 mg de compus din titlu ca solid galben. LCMS: $[M+H]^+$ 440,18.

Etapa 5: 6-[4-[3-(2-[[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]propoxi)propanoil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de acid 3-(2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]propoxi)propanoic (460 mg, 1,05 mmol, 1,00 echiv), HATU (520 mg, 1,37 mmol, 1,30 echiv), DIPEA (271 mg, 2,10 mmol, 2,00 echiv), şi Int-A4 (197 mg, 1,05 mmol, 1,00 echiv)

în DMF (15 mL) a fost agitată timp de 2 ore la RT. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1:1) pentru a da 350 mg (55%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 610,28.

Etapa 6: (S)-6-(4-(3-(2-(6-oxo-S-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-ilamino) propoxi)propanoil)plperazin-1-il)nicotinonitril şi (R)-6-(4-(3-(2-(6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-ilamino)propoxi)propanoil)piperazin-1-il) nicotinonitril

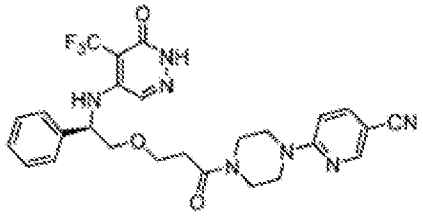
O soluţie de 6-[4-[3-(2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]propoxi)propanoil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril (350 mg, 0,57 mmol, 1,00 echiv), TFA (1 mL) în DCM (5 mL) a fost agitată timp de 0,5 ore la RT. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/ACN. Reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC şi Chiral-Prep-HPLC (IG-3 CHIRALPAK, 3 μm, coloană 0,46 × 10 cm, eluând cu un gradient de MtBE (0,1% DEA):EtOH=70:30, la un debit de 1 mL/min) pentru a da compuşii din titlu ca solide albe. Stereochimia absolută a fost atribuită pe baza unei structuri cristaline cu raze X a proteinei obţinute din Exemplul 513A, care a confirmat stereochimia absolută (S) a enantiomerului mai potent.

Exemplul 513 Izomer A: 10,9 mg, 8%, LCMS: $[M+H]^+$ 480,15. ^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-d_4) δ 8,43 (dd, *J*= 2,4, 0,8 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,77 (dd, *J*= 9,1, 2,4 Hz, 1H), 6,86 (dd, *J*= 9,1, 0,8 Hz, 1H), 4,21 - 4,12 (m, 1H), 3,91 - 3,79 (m, 4H), 3,78 - 3,60 (m, 7H), 3,56 - 3,51 (m, 1H), 2,70 (t, *J*= 6,0 Hz, 2H), 1,27 (d, *J*= 6,6 Hz, 3H). tR = 2,492 min.

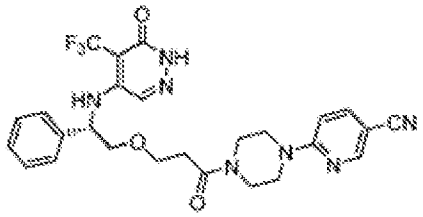
Exemplul 513 Izomer B: 9,3 mg, 7%, LCMS: $[M+H]^+$ 480,15. tR = 3,349 min.

Exemplul 514 Izomer A: 6-(4-[3-[(2*R*)-2-[[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]-2-feniletoxi]propanoil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril şi

Exemplul 514 Izomer B: 6-(4-[3-[(2*S*)-2-[[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]-2-feniletoxi]propanoil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril



Exemplul 514
Izomer A



Exemplul 514
Izomer B

Etapa 1: 3-(2-[[(Terţ-butoxi)carbonil]amino]-2-feniletoxi)propanoat de metil

O soluţie de N-(2-hidroxi-1-feniletil)carbamat de terţ-butil (1 g, 4,21 mmol, 1,00 echiv), prop-2-enoat de metil (1,8 g, 20,91 mmol, 5,00 echiv) şi Cs_2CO_3 (2,7 g, 8,29 mmol, 2,00 echiv) în ACN (20 mL) a fost agitată timp de 1 oră la RT. Solidul a fost filtrat şi soluţia rezultată a fost diluată cu 150 mL de H_2O, şi extrasă cu 3 × 50 mL de EtOAc. Straturile organice au fost combinate, uscate pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrate sub vid pentru a da 1,3 g (95%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 324,7.

Etapa 2: Acid 3-(2-[[(terţ-butoxi)carbonil]amino]-2-feniletoxi)propanoic

O soluţie de 3-(2-[[(*terţ-butoxi*)carbonil]amino]-2-feniletoxi)propanoat de metil (324 mg, 1,00 mmol, 1,00 echiv) şi LiOH (84 mg, 3,51 mmol, 2,00 echiv) în THF (5 mL) şi apă (0,5 mL) a fost agitată timp de 2 ore la RT. Soluţia rezultată a fost concentrată sub vid, şi apoi reziduul a fost diluat cu 20 mL de H_2O, şi extras cu 3 × 20 mL de EtOAc. Straturile organice au fost combinate, uscate pe sulfat de sodiu anhidru, şi concentrate sub vid pentru a da 300 mg (97%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 310,16.

Etapa 3: N-(2-[3-[4-(5-cianopiridin-2-il)piperazin-1-il]-3-oxopropoxi]-1-feniletil) carbamat de terţ-butil

O soluţie de acid 3-(2-[[(*terţ-butoxi*)carbonil]amino]-2-feniletoxi)propanoic (300 mg, 0,97 mmol, 1,00 echiv), HATU (366 mg, 0,96 mmol, 1,00 echiv), Int-A4 (180 mg, 0,96 mmol, 1,00 echiv) şi DIPEA (249 mg, 1,93 mmol, 2,00 echiv) în DMF (3 mL) a fost agitată timp de 1 oră la RT. Soluţia rezultată a fost diluată cu 60 mL de EtOAc şi spălată cu 3 × 20 mL de H_2O. Straturile organice au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrate sub vid pentru a da 560 mg de compus din titlu ca ulei galben brut. LCMS: $[M+H]^+$ 480,25.

Etapa 4: 6-[4-[3-(2-Amino-2-feniletoxi)propanoil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de N-(2-[3-[4-(5-cianopiridin-2-il)piperazin-1-il]-3-oxopropoxi]-1-feniletil)carbamat de *terţ-butil* (560 mg, 1,17 mmol, 1,00 echiv) şi TFA (1 mL) în DCM (5 mL) a fost agitată timp de 1 oră

la RT. Soluţia rezultată a fost concentrată sub vid pentru a da 380 mg (86%) de compus din titlu ca ulei galben brut. LCMS: $[M+H]^+$ 380,20.

Etapa 5: 6-[4-[3-(2-[[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]-2-feniletoxi)propanoil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de 6-[4-[3-(2-amino-2-feniletoxi)propanoil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril (380 mg, 1,00 mmol, 1,00 echiv), Int-A6 (329 mg, 1,00 mmol, 1,00 echiv) şi Cs_2CO_3 (652 mg, 2,00 mmol, 2,00 echiv) în ACN (20 mL) a fost agitată timp de 1 oră la 80°C. Solidele au fost filtrate şi soluţia rezultată a fost concentrată sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol pentru a da 120 mg (18%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 672,29.

Etapa 6: 6-(4-[3-[(2R)-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]-2-feniletoxi]propanoil]piperazini1-il)piridin-3-carbonitril şi 6-(4-[3-[(2S)-2-[[6-oxo -5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]-2-feniletoxi]propanoil] piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril

O soluţie de 6-[4-[3-(2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]-2-feniletoxi)propanoil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril (100 mg, 0,15 mmol, 1,00 echiv) şi TFA (0,5 mL) în DCM (2,5 mL) a fost agitată timp de 1 oră la RT. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN.

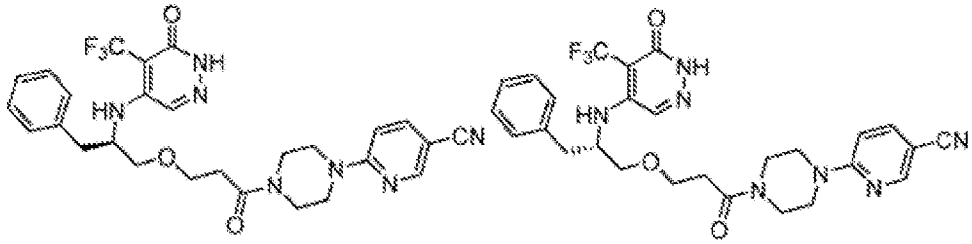
Apoi reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC şi Chiral-Prep-HPLC (Celuloză-SB CHIRAL, 3 µm, coloană 0,46 × 15 cm, eluând cu un gradient de MtBE (0,1% DEA):EtOH=50:50, la un debit de 1 mL/min) pentru a da compuşii din titlu, respectiv, ca solide albe. Stereochimia absolută a fost atribuită analog cu Exemplul 513A, pe baza potenţei PARP7 a enantiomerului mai potent şi analog cu razele X din Exemplul 513A.

Exemplul 514 Izomer A 10,7 mg, 35%, LCMS: $[M+H]^+$ 542,25. ^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-d_4) δ 8,44 (d, *J*= 1,8 Hz, 1H), 7,79 (dd, *J*= 9,0, 2,4 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,45-7,32 (m, 5H), 6,87 (d, *J*= 9,0 Hz, 1H), 5,08 - 5,06 (m, 1H), 3,91 - 3,72 (m, 12H), 2,75 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H). tR = 2,982 min.

Exemplul 514 Izomer B 10,0 mg, 36%, LCMS: $[M+H]^+$ 542,25. tR = 3,850 min.

Exemplul 515 Izomer A: 6-(4-[3-[(2*R*)-2-[[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]-2-feniletoxi]propanoil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril şi

Exemplul 515 Izomer B: 6-(4-[3-[(2*S*)-2-[[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]-2-feniletoxi]propanoil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril



Exemplul 515 Izomer A

Exemplul 515 Izomer B

Etapa 1: 3-(2-[[(Terţ-butoxi)carbonil]amino]-3-fenilpropoxi)propanoat de metil

O soluţie de N-(1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)carbamat de *terţ-butil* (2,51 g, 9,99 mmol, 1,00 echiv), NaH (600 mg, 25,0 mmol, 1,10 echiv), şi 3-bromopropanoat de metil (1,8 g, 10,8 mmol, 1,10 echiv) în THF (30 mL) a fost agitată timp de 3 ore la RT. Solventul a fost concentrat sub vid şi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1:5) pentru a da 1,2 g (36%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS: $[M+H]^+$ 338,20.

Etapa 2: Acid 3-(2-[[(terţ-butoxi)carbonil]ammo]-3-fenilpropoxi)propanoic

O soluţie de 3-(2-[[(terţ-butoxi)carbonil]amino]-3-fenilpropoxi)propanoat de metil (1,2 g, 3,56 mmol, 1,00 echiv), LiOH (420 mg, 17,54 mmol, 5,00 echiv), apă (2 mL) în MeOH (20 mL) a fost agitată timp de 12 ore la RT. Valoarea pH-ului soluţiei a fost ajustată la 5 cu HCl (36%). Soluţia rezultată a fost extrasă cu EtOAc (3 × 30 mL) şi straturile organice combinate. Soluţia a fost uscată pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrată sub vid pentru a da 1g de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 324,20.

Etapa 3: Clorhidrat de acid 3-(2-amino-3-fenilpropoxi)propanoic

O soluţie de acid 3-(2-[[(*terţ-butoxi*)carbonil] amino]-3-fenilpropoxi)propanoic (1 g, 3,09 mmol, 1,00 echiv) în HCl/dioxan (10 mL) a fost agitată timp de 1 oră la RT. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid pentru a da 800 mg de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 324,20.

Etapa 4: Acid 3-(2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]-3-fenilpropoxi)propanoic

O soluţie de clorhidrat de acid 3-(2-amino-3-fenilpropoxi)propanoic (800 mg, 3,08 mmol, 1,00 echiv), TEA (2 mL), şi Int-A6 (1 g, 3,04 mmol, 1,00 echiv) în EtOH (10 mL) a fost agitată timp de 3 ore la 60°C. Solventul a fost concentrat sub vid şi reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1:1) pentru a da 1 g (63%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 516,20.

Etapa 5: 6-[4-[3-(2-[[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]-3-fenilpropoxi)propanoil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de acid 3-(2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]-3-fenilpropoxi)propanoic (1,29 g, 2,50 mmol, 1,00 echiv), HATU (1,43 g, 3,76 mmol, 1,50 echiv), DIPEA (0,8 mL), şi Int-A4 (470 mg, 2,50 mmol, 1,00 echiv) în DMF (3 mL) a fost agitată timp de 1 oră la RT. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/ACN pentru a da 430 mg (25%) de compus din titlu ca alb ulei. LCMS: $[M+H]^+$ 686,31.

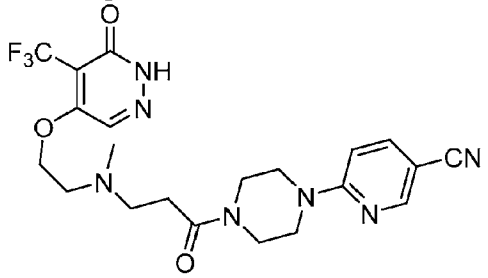
Etapa 6: 6-(4-[3-[(2R)-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]-2-feniletoxi]propanoil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril şi 6-(4-[3-[(2S)-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]-2-feniletoxi]propanoil] piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril

O soluţie de 6-[4-[3-(2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]-2-feniletoxi)propanoil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril (180 mg, 0,27 mmol, 1,00 echiv) şi TFA (2 mL) în DCM (12 mL) a fost agitată timp de 1 oră la RT. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/ACN. Reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC şi Chiral-Prep-HPLC (IC-3 CHIRALPAK, 3 µm, coloană 0,46 × 10 cm, eluând cu un gradient de MtBE (0,1% DEA):EtOH=50:50, la un debit de 1 mL/min) pentru a da compuşii din titlu ca solide albe. Stereochimia absolută a fost atribuită analog cu Exemplul 513A, pe baza potenţei PARP7 a enantiomerului mai potent şi analog cu razele X din Exemplul 513A.

Exemplul 515 Izomer A:. 10,0 mg, 6%, LCMS: $[M+H]^+$ 556,10. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD-d_4) δ 8,43 (s, 1H), 7,77 (dd, *J*= 9,1, 2,3 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,31 - 7,21 (m, 5H), 6,86 (dd, *J*= 9,1, 0,8 Hz, 1H), 4,30 (s, 1H), 3,86 - 3,79 (m, 4H), 3,77 - 3,57 (m, 8H), 3,02 - 2,96 (m, 1H), 2,90 - 2,83 (m, 1H), 2,73 (t, *J*= 5,9 Hz, 2H). tR = 2,227 min.

Exemplul 515 Izomer B: 16,6 mg, 9%, LCMS: $[M+H]^+$: 556,10. tR = 4,973 min.

Exemplul 516: 6-(4-[3-[Metil(2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]etil)amino]propanoil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril



Etapa 1: 6-(4-[3-[(2-Hidroxietil)(metil)amino]propanoil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril

O soluţie de Int-A25 (2,3 g, 9,5 mmol, 1 echiv) şi 2-(metilamino)etan-1-ol (1,4 g, 18,6 mmol, 1,96 echiv) în EtOH (20 mL) a fost agitată timp de 2 ore la 60°C. Solventul a fost concentrat sub vid şi reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu eluând cu DCM/MeOH (9/1) pentru a da 1,4 g de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 318,19.

Etapa 2: 6-(4-[3-[Metil(2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]etil)amino]propanoil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril

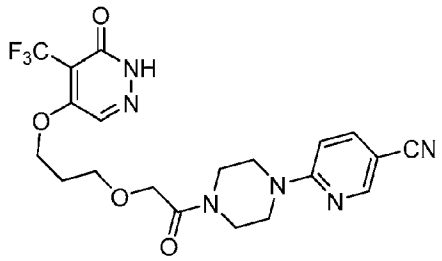
O soluţie de 6-(4-[3-[(2-hidroxietil)(metil)amino]propanoil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril (1,4 g, 4,4 mmol, 1 echiv), Cs_2CO_3 (2,86 g, 8,8 mmol, 1,99 echiv), şi Int-A6 (1,7 g, 5,2 mmol, 1,2 echiv) în DMF (20 mL) a fost agitată timp de 2 zile la RT. Reacţia a fost apoi stinsă prin adăugarea a 20 mL de apă. Soluţia rezultată a fost extrasă cu 3 × 30 mL de EtOAc şi straturile organice au fost combinate şi uscate pe sulfat de sodiu anhidru. Straturile organice au fost concentrate sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu diluând cu DCM/MeOH (4/1) pentru a da 640 mg (24%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 610,27.

Etapa 3: 6-(4-[3-[Metil(2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]etil)amino]propanoil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril

O soluţie de 6-(4-[3-[metil(2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]etil)amino]propanoil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril (250 mg, 0,41 mmol, 1 echiv) şi TFA (1 mL) în DCM (10 mL) a fost agitată timp de 1 oră la RT. Solventul a fost concentrat sub

vid şi reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/ACN urmată de purificare suplimentară prin Prep-TLC pentru a da compusul din titlu (11,0 mg, 5,6%) ca solid alb. LCMS: $[M+H]^+$ 480,1. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,28 (s, 1H), 8,51 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,89 (dd, J= 9,1, 2,4 Hz, 1H), 6,94 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 4,46 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,75 - 3,52 (m, 8H), 2,78 - 2,61 (m, 4H), 2,51 - 2,43 (m, 2H), 2,25 (s, 3H).

Exemplul 517: 6-(4-(2-(3-(6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-iloxi) propoxi)acetil)piperazin-1-il)nicotinonitril



Etapa 1: 6-[4-(2-Bromoacetil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de bromură de 2-bromoacetil (1 g, 4,95 mmol, 1,00 echiv), Int-A4 (945 mg, 5,02 mmol, 1,00 echiv), şi TEA (1,275 g, 12,60 mmol, 2,50 echiv) în DCM (15 mL) a fost agitată timp de 0,5 ore la RT. Solidele au fost filtrate şi soluţia rezultată a fost concentrată sub vid pentru a da 1,5 g de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 309,03.

Etapa 2: 6-[4-[2-(3-Hidroxipropoxi)acetil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de propan-1,3-diol (108,57 mg, 1,43 mmol, 2,00 echiv), 6-[4-(2-bromoacetil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril (220 mg, 0,71 mmol, 1,00 echiv), şi Cs_2CO_3 (692,3 mg, 2,12 mmol, 3,00 echiv) în DMF (10 mL) a fost agitată timp de 3 ore la RT. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/ACN pentru a da 81 mg (37%) de compus din titlu ca solid galben. LCMS: $[M+H]^+$ 305,15.

Etapa 3: 6-[4-[2-(3-[[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]propoxi)acetil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril

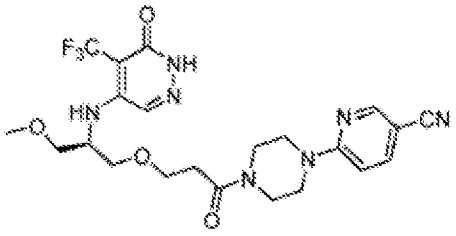
O soluţie de 6-[4-[2-(3-hidroxipropoxi)acetil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril (76 mg, 0,25 mmol, 1,00 echiv), Int-A6 (98,4 mg, 0,30 mmol, 1,20 echiv), şi Cs_2CO_3 (243,8 mg, 0,75 mmol, 3,00 echiv) în DMF (5 mL) a fost agitată timp de 2,5 ore la 80°C. Solidele au fost filtrate şi soluţia rezultată a fost extrasă cu EtOAc (3 × 30 mL) şi straturile organice au fost combinate. Soluţia a fost uscată pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrată sub vid. Reziduul a fost aplicat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/hexan (1:2) pentru a da 40 mg (27%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 597,24.

Etapa 4: 6-(4-(2-(3-(6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-iloxi)propoxi) acetil)piperazin-1-il)nicotinonitril

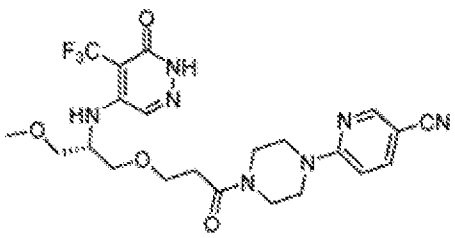
O soluţie de 6-[4-[2-(3-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]propoxi)acetil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril (55 mg, 0,09 mmol, 1,00 echiv) şi TFA (1 mL) în DCM (5 mL) a fost agitată timp de 1 oră la RT. După concentrare, reziduul a fost purificat prin Prep-HPLC eluând cu H_2O/ACN pentru a da compusul din titlu (8,4 mg, 20%) ca solid alb. LCMS: $[M+H]^+$ 467,05. ^1H RMN (300 MHz, Metanol-d_4) δ 8,44 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 9,2, 6,3 Hz, 1H), 6,87 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 4,55 (t, J= 6,3 Hz, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,72 - 3,78 (m, 8H), 3,70 - 3,61 (m, 2H), 2,10 - 2,18 (m, 2H).

Exemplul 518 Izomer A: (*R*)-6-(4-(3-(3-Metoxi-2-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)propoxi)propanoil)piperazin-1-il)nicotinonitril şi

Exemplul 518 Izomer B: (S)-6-(4-(3-(3-Metoxi-2-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)propoxi)propanoil)piperazin-1-il)nicotinonitril



Exemplul 518
Izomer A



Exemplul 518
Izomer B

Etapa 1: Acid 3-metoxi-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]propanoic

O soluţie de Int-A6 (3 g, 9,12 mmol, 1,00 echiv), 2-amino-3-metoxipropan-1-ol (1,2 g, 11,41 mmol, 1,00 echiv), şi TEA (6 mL) în EtOH (20 mL) a fost agitată timp de 1 oră la 50°C. Solventul a fost concentrat sub presiune redusă şi reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu eluând cu DCM/MeOH (3/1) pentru a da 2,8 g (75%) de compus din titlu ca solid roşu. LCMS: $[M+H]^+$ 412,25.

Etapa 2: 5-[(1-Hidroxi-3-metoxipropan-2-il)amino]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2, 3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de acid 3-metoxi-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]propanoic (3 g, 7,29 mmol, 1,00 echiv) în B_2H_6·THF (35 mL, 5,00 echiv) a fost agitată timp de 2 ore la 50°C. Reacţia a fost apoi stinsă prin adăugarea a 20 mL de MeOH. Solventul a fost concentrat sub presiune redusă şi reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (3/2) pentru a da 800 mg (28%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 398,35.

Etapa 3: 3-(3-Metoxi-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]propoxi)propanoat de metil

O soluţie de 5-[(1-hidroxi-3-metoxipropan-2-il)amino]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (600 mg, 1,51 mmol, 1,00 echiv), prop-2-enoat de metil (600 mg, 7,0 mmol, 5,0 echiv), şi Cs_2CO_3 (900 mg, 2,8 mmol, 2,00 echiv) în ACN (20 mL) a fost agitată peste noapte la 35°C. Amestecul rezultat a fost concentrat sub presiune redusă şi reziduul purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol pentru a da 150 mg (21%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 484,15.

Etapa 4: 3-(3-Metoxi-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]propoxi)propanoat de metil

O soluţie de 3-(3-metoxi-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]propoxi)propanoat de metil (150 mg, 0,31 mmol, 1,00 echiv) în dioxan/HCl (4M, 4 mL) a fost agitată timp de 4 ore la 25°C. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid pentru a da 120 mg de compus din titlu ca ulei incolor. LCMS: $[M+H]^+$ 354,20.

Etapa 5: Acid 3-(3-Metoxi-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]propoxi)propanoic

O soluţie de 3-(3-metoxi-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] amino]propoxi)propanoat de metil (120 mg, 0,34 mmol, 1,00 echiv), şi LiOH (100 mg, 4,18 mmol, 10,0 echiv) în MeOH (5 mL) şi apă (2 mL) a fost agitată peste noapte la 25°C. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/ACN pentru a da 50 mg (43%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 340,20.

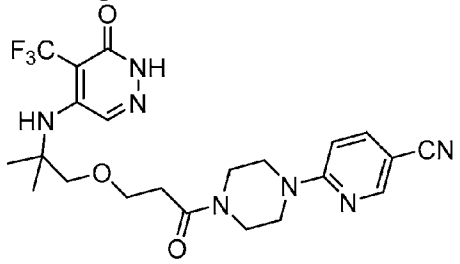
Etapa 6: (R)-6-(4-(3-(3-Metoxi-2-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)propoxi)propanoil)piperazin-1-il)nicotinonitril şi (S)-6-(4-(3-(3-metoxi-2-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4yl)amino)propoxi)propanoil) piperazin-1-il)nicotinonitril

O soluţie de acid 3-(3-metoxi-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]propoxi)propanoic (50 mg, 0,15 mmol, 1,00 echiv), Int-A4 (35 mg, 0,16 mmol, 1,00 echiv), HATU (56 mg, 0,15 mmol, 1,00 echiv), şi DIPEA (1 mL) în DMF (3 mL) a fost agitată timp de 1 oră la 25°C. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/ACN şi purificat suplimentar prin Prep-HPLC. Enantiomerii au fost separaţi prin Prep-HPLC chirală (Celuloză-SB CHIRAL, 5 µm, coloană 0,46 × 15 cm, eluând cu un gradient de hexani (0,1% DEA):EtOH=50:50, la un debit de 1 mL/min) pentru a da compuşii din titlu ca solide albe. Stereochimia absolută a fost atribuită analog cu Exemplul 513A, pe baza potenţei PARP7 a enantiomerului mai potent şi analog cu razele X din Exemplul 513A.

Exemplul 518 Izomer A: 3,5 mg, 23%, LCMS: $[M+H]^+$ 510,15. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,49 (s, 1 H), 8,04 (d, *J*= 2,4 Hz, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,90 - 7,87 (dd, *J*= 8,80, 2,20 Hz, 1H), 6,92 (d, *J*= 9,2 Hz, 1 H), 6,23 - 6,22 (dd, *J*= 8,80, 4,80 Hz, 1H), 4,27 (s, 1 H), 3,69 - 3,53 (m, 14 H), 3,27 (s, 3 H), 2,60 - 2,57 (m, 2 H). tR = 1,080 min.

Exemplul 518 Izomer B: 4,3 mg, 29%, LCMS: $[M+H]^+$ 510,15, tR = 1,073 min.

Exemplul 519: 6-[4-[3-(2-Metil-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]propoxi)propanoil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril



Etapa 1: Acid 3-metoxi-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]propanoic

O soluţie de N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)carbamat de *terţ-butil* (3,78 g, 20,0 mmol, 1,00 echiv) în HCl/dioxan (40 mL) a fost agitată timp de 1 oră la 25°C. Solidele au fost colectate prin filtrare pentru a da compusul din titlu (2,2 g, 68%) ca solid alb. LCMS: $[M-Cl]^+$ 90,08.

Etapa 2: 5-[(1-Hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2, 3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de Int-A6 (1 g, 3,04 mmol, 1,00 echiv), diclorhidrat de 2-amino-2-metilpropan-1-ol (1,4 g, 8,64 mmol, 3,00 echiv), şi TEA (924 mg, 9,13 mmol, 3,00 echiv) în DMF (4 mL) a fost agitată timp de 30 min la 60°C. Solventul a fost concentrat sub presiune redusă şi reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (3:7) pentru a da 700 mg (60%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 382,17.

Etapa 3: 3-(2-Metil-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]ammo]propoxi)propanoat de metil

O soluţie de 5-[(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (537 mg, 1,41 mmol, 1,00 echiv), prop-2-enoat de metil (1,2 g, 13,9 mmol, 10,0 echiv), şi Cs_2CO_3 (917 mg, 2,81 mmol, 2,00 echiv) în ACN (10 mL) a fost agitată timp de 4 ore la RT. Solventul a fost concentrat sub presiune redusă şi purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (24:76) pentru a da 320 mg (49%) de compus din titlu ca ulei incolor. LCMS: $[M+H]^+$ 468,21.

Etapa 4: 3-(2-Metil-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino] propoxi)propanoat de metil

O soluţie de 3-(2-metil-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]propoxi)propanoat de metil (300 mg, 0,64 mmol, 1,00 echiv) şi TFA/DCM (12 mL) în DCM (10 mL) a fost agitată timp de 1 oră la RT. Amestecul rezultat a fost concentrat sub presiune redusă pentru a da 200 mg (92%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 338,12.

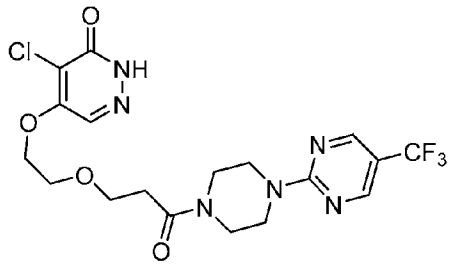
Etapa 5: Acid 3-(2-metil-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] amino]propoxi)propanoic

O soluţie de 3-(2-metil-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] amino]propoxi)propanoat de metil (220 mg, 0,65 mmol, 1,00 echiv) şi $LiOH \cdot H_2O$ (42 mg, 1,00 mmol, 1,50 echiv) în $MeOH/H_2O$ (4 mL) a fost agitată peste noapte la RT. Valoarea pH-ului soluţiei a fost ajustată la 6 cu HCl şi amestecul rezultat a fost concentrat sub presiune redusă pentru a da 200 mg (95%) de compus din titlu ca ulei galben care a fost utilizat direct în etapa următoare. LCMS: $[M+H]^+$ 324,11.

Etapa 6: 6-[4-[3-(2-Metil-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] amino]propoxi)propanoil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de acid 3-(2-metil-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] amino]propoxi)propanoic (200 mg, 0,62 mmol, 1,00 echiv), DIPEA (239 mg, 1,85 mmol, 3,00 echiv), HATU (237 mg, 0,62 mmol, 1,01 echiv), şi Int-A4 (116 mg, 0,62 mmol, 1,00 echiv) în DMF (2 mL) a fost agitată timp de 15 min la RT urmată de adăugarea a trei picături de etanolamină. Reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/ACN pentru a da 143,4 mg (47%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS: $[M+H]^+$ 494,25. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,43 (d, *J*= 2,0 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,78 - 7,75 (m, 1H), 6,88 - 6,85(d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,89 - 3,86 (m, 2H), 3,83 - 3,82 (m, 2H), 3,74 - 3,72 (m, 6H), 3,51 (s, 2H), 2,78 - 2,75 (t, *J*= 6,0 Hz, 2H), 1,48 (s, 6H).

Exemplul 520: 4-Cloro-5-[2-(3-oxo-3-[4-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il] piperazin-1-il]propoxi)etoxi]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

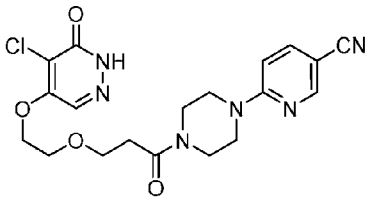
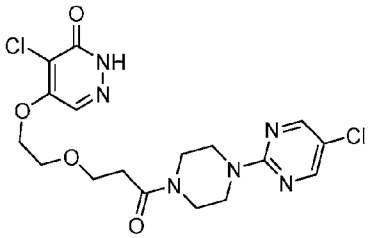


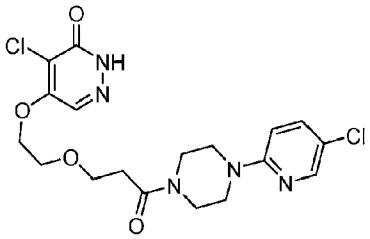
Etapa 1: 4-Cloro-5-[2-(3-oxo-3-[4-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperazin-1-il] propoxi)etoxi]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de Int-A9 (132,05 mg, 0,50 mmol, 1,00 echiv), HATU (229,9 mg, 0,60 mmol, 1,20 echiv), DIPEA (195,05 mg, 1,51 mmol, 3,00 echiv), şi Int-A2 (140,4 mg, 0,60 mmol, 1,20 echiv) în DMF (3 mL) a fost agitată timp de 2 ore la RT. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/ACN şi reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC pentru a da compusul din titlu ca solid alb. LCMS: $[M+H]^+$ 477,05. ^{1}H RMN (300 MHz, Cloroform-d_4) δ 8,53 (s, 2H), 7,92 (s, 1H), 4,45 (t, *J*= 4,4 Hz, 2H), 3,95 - 3,76 (m, 8H), 3,82 - 3,45 (m, 4H), 2,69 (t, *J*= 6,3 Hz, 2H).

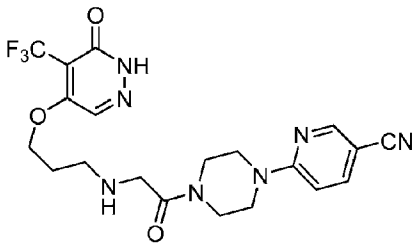
Următoarele exemple din Tabelul E4 au fost preparate în mod similar din Int-A9 şi intermediari adecvaţi în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 520.

Tabelul E4

Exemplu	**Nume, structură, date analitice**	**Int.**
Exemplul 521		Int-A9 şi Int-A4
	6-[4-(3-[2-[(5-Cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)oxi]etoxi] propanoil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril;	
	LCMS: $[M+H]^+$ 433,05;	
	^{1}H RMN (300 MHz, Cloroform-d_4) δ 12,08 (s, 1H), 8,42 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,66 (dd, *J*= 9,0, 2,4 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,45 (dd, *J* = 5,5, 3,2 Hz, 2H), 3,92 -3,90 (m, 4H), 3,78 (dd, *J*= 6,5, 3,8 Hz, 4H), 3,72 - 3,60 (m, 4H), 2,67 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H).	
Exemplul 522*		Int-A9 şi Int-A3
	4-Cloro-5-(2-[3-[4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il]-3-oxopropoxi]etoxi)-2,3-dihidropiridazin-3-onă;	
	LCMS: $[M+H]^+$ 443,09;	
	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-*d6*) *δ* 13,27 (s, 1H), 8,45 (s, 2H), 8,19 (s, 1H), 4,48 (t, *J*= 4,5 Hz, 2H), 3,79 - 3,65 (m, 8H), 3,55 (s, 4H), 2,63 (t, *J*= 6,5 Hz, 2H).	

Exemplu	Nume, structură, date analitice	Int.
Exemplul 523*		Int-A9 şi Int-A5
	4-Cloro-5-(2-[3-[4-(5-cloropiridin-2-il)piperazin-1-il]-3-oxopropoxi] etoxi)-2,3-dihidropiridazin-3-onă; LCMS: $[M+H]^+$ 442,10; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 13,28 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,11 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 9,1, 2,7 Hz, 1H), 6,87 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 4,50 - 4,43 (m, 2H), 3,78 - 3,69 (m, 4H), 3,58 - 3,41 (m, 6H), 3,34 (s, 2H), 2,62 (t, J= 6,5 Hz, 2H).	
*Exemplele 522 şi 523 au fost făcute în conformitate cu o procedură similară cu cea din Exemplul 520 dar utilizând HOBT (1,5 echiv) şi EDCI (1,5 echiv) ca reactivi de cuplare.		

Exemplul 524: 6-(4-[2-[(3-[[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi] propil)amino]acetil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril



Etapa 1: 6-(4-[2-[(3-Hidroxipropil)amino]acetil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril

O soluţie de 6-[4-(2-cloroacetil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril (1,5 g, 5,67 mmol, 1 echiv), TEA (1,14 g, 11,27 mmol, 1,99 echiv), şi 3-aminopropan-1-ol (0,424 g, 5,64 mmol, 1,00 echiv) în EtOH (20 mL) a fost agitată timp de 2 ore la RT. Amestecul rezultat a fost concentrat sub presiune redusă şi purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu eluând cu DCM/MeOH (95/5) pentru a da 1,7 g (99%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 304,17.

Etapa 2: N-[2-[4-(5-cianopiridin-2-il)piperazin-1-il]-2-oxoetil]-N-(3-hidroxipropil) carbamat de terţ-butil

O soluţie de 6-(4-[2-[(3-hidroxipropil)amino]acetil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril (1,7 g, 5,60 mmol, 1 echiv), TEA (1,1 g, 10,87 mmol, 1,94 echiv), şi $(Boc)_2O$ (1,5 g, 6,87 mmol, 1,23 echiv) în THF (20 mL) a fost agitată timp de 16 ore la RT. Amestecul rezultat a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu cu DCM/MeOH (98/2) pentru a da 800 mg (35%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 404,22.

Etapa 3: N-[2-[4-(5-cianopiridin-2-il)piperazin-1-il]-2-oxoetil]-N-(3-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]propil) carbamat de terţ-butil

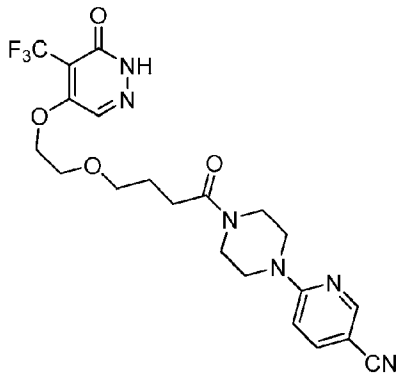
O soluţie de N-[2-[4-(5-cianopiridin-2-il)piperazin-1-il]-2-oxoetil]-N-(3-hidroxipropil)carbamat de *terţ-butil* (800 mg, 1,98 mmol, 1 echiv), Cs_2CO_3 (1,3 g, 3,99 mmol, 2,01 echiv), şi Int-A6 (977 mg, 2,97 mmol, 1,50 echiv) în ACN (20 mL) a fost agitată timp de 16 ore la RT. Amestecul rezultat a fost concentrat sub presiune redusă şi purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (7/3) pentru a da 280 mg (20%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 696,31.

Etapa 4: 6-(4-[2-[(3-[[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]propil) amino]acetil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril

O soluţie de N-[2-[4-(5-cianopiridin-2-il)piperazin-1-il]-2-oxoetil]-N-(3-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]propil)carbamat de *terţ-butil* (280 mg, 0,40 mmol, 1 echiv), şi TFA (1 mL) în DCM (10 mL) a fost agitată timp de 2 ore la RT. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/ACN urmată de purificare suplimentară prin Prep-HPLC pentru a da compusul din titlu ca solid alb (31,7 mg, 17%). LCMS: $[M+H]^+$ 466,2. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 8,51 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,89

(dd, *J* = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 6,94 (d, *J*= 9,0 Hz, 1H), 4,45 (t, *J*= 6,1 Hz, 2H), 3,68 (d, *J*= 5,8 Hz, 4H), 3,42 (s, 4H), 3,32 (s, 2H), 2,65 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 1,87 (q, *J*= 6,4 Hz, 2H).

Exemplul 525: 6-[4-[4-(2-[[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi] etoxi)butanoil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril



Etapa 1: 5-(2-Hidroxietoxi)-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de Int-A6 (5 g, 15,21 mmol, 1 echiv), TEA (3,07 g, 0,03 mmol) şi etan-1,2-diol (945 mg, 15,23 mmol, 1,00 echiv) în ACN (50 mL, 1,22 mmol, 0,08 echiv) a fost agitată timp de 5 ore la 40°C. Solidele au fost filtrate şi amestecul rezultat a fost concentrat sub presiune redusă şi purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/ACN pentru a da 600 mg (11%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 355,15.

Etapa 2: (2E)-4-(2-[[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]etoxi)but-2-enoat de metil

O soluţie de 5-(2-hidroxietoxi)-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (510 mg, 1,44 mmol, 1 echiv), (2*E*)-4-bromobut-2-enoat de metil (1288,0 mg, 7,20 mmol, 5,00 echiv), Rockphos (101,2 mg, 0,22 mmol, 0,15 echiv), Cs_2CO_3 (937,7 mg, 2,88 mmol, 2,0 echiv) şi $Pd_2(alil)_2Cl_2$ (26,3 mg, 0,07 mmol, 0,05 echiv) în toluen (12 mL) a fost agitată timp de 4 ore la 80°C. Solidele au fost filtrate şi amestecul rezultat a fost concentrat sub presiune redusă şi reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1:2) pentru a da 200 mg (31%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 453,00.

Etapa 3: 4-(2-[[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]etoxi)butanoat de metil

O soluţie de (2*E*)-4-(2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]etoxi)but-2-enoat de metil (200 mg, 0,44 mmol, 1 echiv) şi Pd/C (20 mg, 0,19 mmol, 0,43 echiv) în MeOH (10 mL) sub o atmosferă de gaz de hidrogen a fost agitată timp de 1 oră la RT. Solidele au fost filtrate şi amestecul rezultat a fost concentrat sub presiune redusă pentru a da 160 mg (80%) de compus din titlu ca solid galben deschis. LCMS: $[M+H]^+$ 455,15.

Etapa 4: 4-(2-[[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]etoxi) butanoat de metil

O soluţie de 4-(2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]etoxi)butanoat de metil (200 mg, 0,44 mmol, 1,00 echiv) şi acid trifluoroacetic (1 mL) în DCM (5 mL) a fost agitată timp de 40 min la RT, şi apoi amestecul rezultat a fost concentrat sub presiune redusă pentru a da 170 mg de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 325,05.

Etapa 5: Acid 4-(2-[[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]etoxi) butanoic

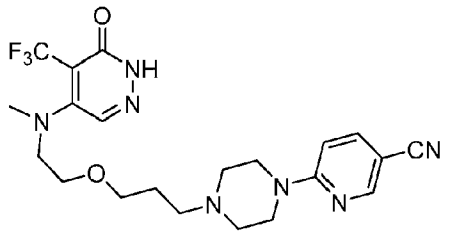
La o soluţie de 4-(2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]etoxi) butanoat de metil (178 mg, 0,55 mmol, 1,00 echiv) în THF (5 mL) a fost adăugat LiOH (69 mg, 2,88 mmol, 3,00 echiv) în apă (1 mL). Soluţia rezultată a fost agitată timp de 1 oră la RT. S-a adăugat HCl (1M) pentru a ajusta pH-ul la 4, şi amestecul rezultat a fost concentrat sub presiune redusă pentru a da 114,0 mg (67%) de compus din titlu ca solid galben. LCMS: $[M+H]^+$ 311,00.

Etapa 6: 6-[4-[4-(2-[[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]etoxi) butanoil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril

La o soluţie de acid 4-(2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi] etoxi)butanoic (70 mg, 0,23 mmol, 1 echiv), HOBT (45,7 mg, 0,34 mmol, 1,50 echiv), EDCI (64,9 mg, 0,34 mmol, 1,50 echiv), şi DIPEA (58,3 mg, 0,45 mmol, 2,00 echiv) în DMF (5 mL), s-a adăugat Int-A4 (51,0 mg, 0,27 mmol, 1,20 echiv) şi s-a agitat timp de 20 min la RT. Soluţia rezultată a fost agitată timp de alte 3 ore la 60°C. Reacţia a fost apoi diluată prin adăugarea a 10 mL de apă, extrasă cu 2 × 10 mL de EtOAc, spălată cu 1 × 10 mL de saramură şi concentrată sub presiune redusă. Produsul brut a fost purificat prin

cromatografie cu fază inversă C18 pe coloană eluând cu H_2O/ACN pentru a da 33,2 mg (31%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS: $[M+H]^+$ 481,05. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD-d_4) δ 8,46 (dd, *J*= 2,4, 0,8 Hz, 1H), 8,26 (d, *J*= 0,9 Hz, 1H), 7,79 (dd, *J*= 9,1, 2,4 Hz, 1H), 6,89 (dd, *J*= 9,1, 0,8 Hz, 1H), 4,59 - 4,56 (m, 2H), 3,82 - 3,79 (m, 4H), 3,77 - 3,60 (m, 6H), 3,58 (t, *J*= 6,0 Hz, 2H), 2,50 (dd, *J* =8,1, 6,9 Hz, 2H), 1,97 - 1,82 (m, 2H).

Exemplul 526: 6-[4-[3-(2-[Metil[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] amino]etoxi)propil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril



Etapa 1: 6-[4-(3-Hidroxipropil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de 3-(piperazin-1-il)propan-1-ol (1 g, 6,93 mmol, 1,00 echiv), DIPEA (1,79 g, 13,85 mmol, 2,00 echiv), şi 6-cloropiridin-3-carbonitril (958 mg, 6,91 mmol, 1,00 echiv) în NMP (5 mL) a fost agitată timp de 1 oră la 80°C. Soluţia rezultată a fost extrasă cu 3 × 30 mL de DC şi straturile organice au fost combinate şi concentrate sub vid. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/ACN pentru a da 1,43 g (84%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS: $[M+H]^+$ 247,20.

Etapa 2: Metanulfonat de 3-[4-(5-cianopiridin-2-il)piperazin-1-il]propil

O soluţie de 6-[4-(3-hidroxipropil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril (1,1 g, 4,47 mmol, 1,00 echiv), TEA (904 mg, 8,93 mmol, 2,00 echiv), şi metansulfonat de metansulfonil (1,17 g, 6,72 mmol, 1,50 echiv) în DCM (15 mL) a fost agitată timp de 3 ore la RT. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu cu DCM/metanol (93:7) pentru a da 1,02 g (70%) de compus din titlu ca solid galben. LCMS: $[M+H]^+$ 324,25.

Etapa 3: N-(2-[3-[4-(5-cianopiridin-2il)piperazin-1-il]propoxi]etil)-N-metilcarbamat de terţ-butil

La o soluţie de N-(2-hidroxietil)-N-metilcarbamat de *terţ-butil* (2,18 g, 12,44 mmol, 2,00 echiv) în THF (10 mL) s-a adăugat hidrură de sodiu (250 mg, 6,25 mmol, 2,00 echiv) în câteva loturi la 0°C. Amestecul a fost agitat timp de 10 min şi apoi s-a adăugat metansulfonat de 3-[4-(5-cianopiridin-2-il)piperazin-1-il]propil (1,02 g, 3,14 mmol, 1,00 echiv). Soluţia rezultată a fost agitată timp de 2 ore la RT. Reacţia a fost apoi stinsă prin adăugarea a 15 mL de apă. Soluţia rezultată a fost extrasă cu 3 × 30 mL de EtOAc şi straturile organice au fost combinate. După concentrare, reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (7:3) pentru a da 1,6 g de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 404,25 .

Etapa 4: Clorhidrat de 6-(4-[3-[2-(Metilamino)etoxi]propil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril

O soluţie de N-(2-[3-[4-(5-cianopiridin-2-il)piperazin-1-il]propoxi]etil)-N-metilcarbamat de *terţ-butil* (500 mg, 1,24 mmol, 1,00 echiv) în HCl/dioxan (5 mL) a fost agitată timp de 30 min la RT. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid pentru a da 500 mg de compus din titlu ca solid galben. LCMS: $[M+H]^+$ 304,25.

Etapa 5: 6-[4-[3-(2-[Metil[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]etoxi)propil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de clorhidrat de 6-(4-[3-[2-(metilamino)etoxi]propil]piperazin-1-il) piridin-3-carbonitril (400 mg, 1,18 mmol, 1 echiv), TEA (238,2 mg, 2,35 mmol, 2 echiv), şi Int-A6 (387,0 mg, 1,18 mmol, 1 echiv) în EtOH (10 mL) a fost agitată timp de 5 ore la RT. Amestecul rezultat a fost concentrat sub presiune redusă şi purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu eluând cu DCM/MeOH (93/7) pentru a da 500 mg (71%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 596,29.

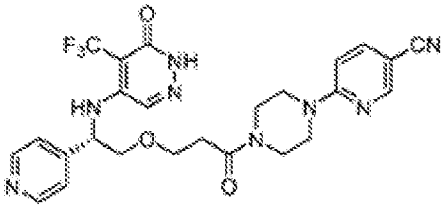
Etapa 6: 6-[4-[3-(2-[Metil[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino] etoxi)propil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de 6-[4-[3-(2-[metil[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]etoxi)propil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril (490 mg, 0,82 mmol, 1 echiv) în DCM (10 mL) şi TFA (1 mL) a fost agitată timp de 2 ore la RT. Reacţia a fost apoi stinsă prin adăugarea a 10 mL de apă şi soluţia rezultată a fost extrasă cu 3 × 30 mL de DCM şi straturile organice au fost combinate şi concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/ACN şi purificat suplimentar prin Prep-HPLC pentru a da compusul din titlu ca solid alb (71,7 mg, 19%). LCMS: $[M+H]^+$ 466,21. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-*d6*) *δ* 8,48 (d, *J* = 2,4

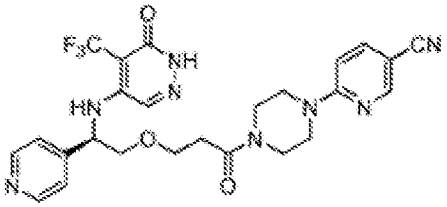
Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,85 (dd, *J* = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,60 (m, 8H), 3,41 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,05 (d, *J* = 2,5 Hz, 3H), 2,37 (t, *J* = 5,1 Hz, 4H), 2,26 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,62 (s, 2H).

Exemplul 527 Izomer A: 6-(4-[3-[(2*S*)-2-[[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]-2-(piridin-4-il)etoxi]propanoil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril şi

Exemplul 527 Izomer B: 6-(4-[3-[(2*R*)-2-[[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]-2-(piridin-4-il)etoxi]propanoil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril



Exemplul 527
Izomer A



Exemplul 527
Izomer B

Etapa 1: 5-[[2-Hidroxi-1-(piridin-4-il)etil]amino]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de 2-amino-2-(piridin-4-il)etan-1-ol (1 g, 7,24 mmol, 1,00 echiv), TEA (2,93 g, 28,96 mmol, 4,00 echiv), Int-A6 (2,85 g, 8,67 mmol, 1,20 echiv) în EtOH (21 mL) a fost agitată timp de 1 oră la 60°C. Amestecul rezultat a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (2/1) pentru a da 1 g (32%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 431,17.

Etapa 2: 3-(2-[[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]-2-(piridin-4-il)etoxi)propanoat de metil

O soluţie de 5-[[2-hidroxi-1-(piridin-4-il)etil]amino]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (730 mg, 1,70 mmol, 1,00 echiv), prop-2-enoat de metil (1,46 g, 16,96 mmol, 10,00 echiv), şi Cs_2CO_3 (1,1 g, 3,38 mmol, 2,00 echiv) în DMF (15 mL) a fost agitată timp de 6 ore la RT. Soluţia rezultată a fost stinsă cu 50 mL de apă şi a fost extrasă cu EtOAc (3 × 50 mL), şi apoi straturile organice au fost combinate. Soluţia a fost uscată pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrată sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu cu EtOAc/eter de petrol (1:2) pentru a da 400 mg (46%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 517,21.

Etapa 3: 3-(2-[[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]-2-(piridin-4-il)etoxi)propanoat de metil

O soluţie de 3-(2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]-2-(piridin-4-il)etoxi)propanoat de metil (370 mg, 0,72 mmol, 1,00 echiv) în DCM/TFA (18 mL) a fost agitată 0,5 ore la RT. Amestecul rezultat a fost concentrat sub presiune redusă pentru a da 278 mg de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 387,13.

Etapa 4: Acid 3-(2-[[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1, 6-dihidropiridazin-4-il]amino]-2-(piridin-4-il)etoxi)propanoic de metil

O soluţie de 3-(2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]-2-(piridin-4-il)etoxi)propanoat de metil (278 mg, 0,72 mmol, 1,00 echiv), LiOH (52 mg, 2,17 mmol, 3,00 echiv), şi apă (4,5 mL) în MeOH (4,5 mL) a fost agitată timp de 6 ore la RT. Valoarea pH-ului soluţiei a fost ajustată la 5 cu HCl. Amestecul rezultat a fost concentrat sub presiune redusă pentru a da 260 mg de compus din titlu ca ulei galben brut. LCMS: $[M+H]^+$ 373,11.

Etapa 5: 6-(4-[3-[(2S)-2-[[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]-2-(piridin-4-il)etoxi]propanoil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril şi 6-(4-[3-[(2R)-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]-2-(piridin-4-il)etoxi] propanoil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril

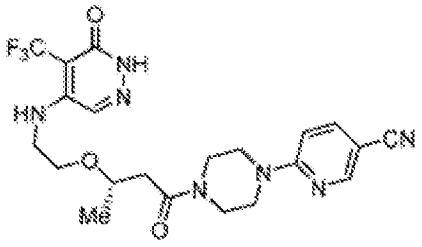
O soluţie de acid 3-(2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]-2-(piridin-4-il)etoxi)propanoic (260 mg, 0,70 mmol, 1,00 echiv), HATU (319 mg, 0,84 mmol, 1,20 echiv), DIPEA (0,5 mL, 2,00 echiv), şi Int-A4 (130 mg, 0,69 mmol, 1,00 echiv) în DMF (5 mL) a fost agitată timp de 1 oră la RT. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/ACN urmată de purificare suplimentară prin Prep-HPLC. Enantiomerii au fost separaţi prin Chiral-Prep-HPLC (IA chirală reparată, 5 µm, coloană 0,46 × 10 cm, eluând cu un gradient de MtBE (1% DEA): EtOH = 70:30, la un debit de 1 mL/min) pentru a da compuşii din titlu ca solide albe. Stereochimia absolută a fost atribuită analog cu Exemplul 513A, pe baza potenţei PARP7 a enantiomerului mai potent şi analog cu razele X din Exemplul 513A.

Exemplul 527 Izomer A: 31,2 mg, 8%, LCMS: $[M+H]^+$ 543,21. ^1H RMN (300 MHz, Metanol-d_4) δ 8,56 (d, *J*= 3,3 Hz, 2H), 8,44 (dd, *J*= 2,4, 0,7 Hz, 1H), 7,78 (dd, *J*= 9,1, 2,4 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,47 (dd, *J* = 4,8, 1,5 Hz ,1H), 6,86 (dd, *J*= 9,1, 0,8 Hz, 1H), 5,20 (m, 1H), 4,00 - 3,73 (m, 6H), 3,71 - 3,64 (m, 6H), 2,77 - 2,66 (m, 2H). tR = 2,156 min.

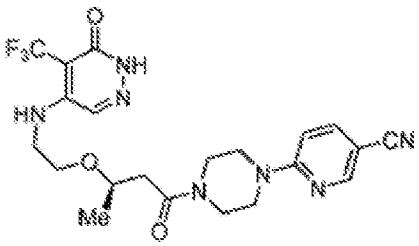
Exemplul 527 Izomer B: 27,3 mg, 8%, LCMS: $[M+H]^+$ 543,21. tR = 6,396 min.

Exemplul 528 Izomer A: (S)-6-(4-(3-(3-Metoxi-2-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)propoxi)propanoil)piperazin-1-il)nicotinonitril şi

Exemplul 528 Izomer B: (*R*)-6-(4-(3-(3-Metoxi-2-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)propoxi)propanoil)piperazin-1-il)nicotinonitril



Exemplul 528
Izomer A



Exemplul 528
Izomer B

Etapa 1: 3-(2-[[(terţ-butoxi)carbonil]amino]etoxi)butanoat de terţ-butil

O soluţie de N-(2-hidroxietil)carbamat de terţ-butil (3,2 g, 19,85 mmol, 1,00 echiv), Cs_2CO_3 (1,5 g, 4,60 mmol, 2,00 echiv), but-2-enoat de (Z)-terţ-butil (28 g, 196,9 mmol, 10,00 echiv) în ACN (20 mL) a fost agitată timp de 1 oră peste noapte la 25°C. Amestecul rezultat a fost concentrat sub presiune redusă şi purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1:4) pentru a da 420 mg (7%) de compus din titlu ca ulei incolor. LCMS: $[M+H]^+$ 304,39.

Etapa 2: Acid 3-(2-aminoetoxi)butanoic

O soluţie de 3-(2-[[(terţ-butoxi)carbonil]amino]etoxi)butanoat de terţ-butil (420 mg, 1,38 mmol, 1,00 echiv), şi o soluţie de HCl/dioxan (15 mL) în dioxan (15 mL) au fost agitate peste noapte la 25°C. Amestecul rezultat a fost concentrat sub presiune redusă pentru a da 200 mg (98%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 148,18.

Etapa 3: Acid 3-(2-[[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]etoxi)butanoic

O soluţie de Int-A6 (400 mg, 1,22 mmol, 1,00 echiv), TEA (369 mg, 3,65 mmol, 3,00 echiv), EtOH (12 mL), şi acid 3-(2-aminoetoxi)butanoic (180 mg, 1,22 mmol, 1,00 echiv) în EtOH (12 mL) a fost agitată timp de 40 min la 60°C. Amestecul rezultat a fost concentrat sub presiune redusă pentru a da 500 mg (94%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 440,18.

Etapa 4: 6-[4-[3-(2-[[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]etoxi)butanoil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de acid 3-(2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]etoxi)butanoic (500 mg, 1,14 mmol, 1,00 echiv), HATU (430 mg, 1,13 mmol, 1,01 echiv), DIPEA (294 mg, 2,27 mmol, 2,00 echiv), Int-A4 (200 mg, 1,06 mmol, 1,00 echiv) în DMF (3 mL) a fost agitată timp de 30 min la 25°C. După concentrarea sub presiune redusă, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/ACN pentru a da 300 mg (43%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 610,20.

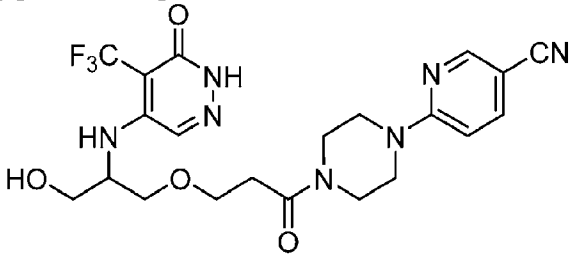
Etapa 5: (S)-6-[4-[3-(2-[[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino] etoxi)butanoil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril şi (R)-6-[4-[3-(2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]etoxi)butanoil]piperazin-1-il] piridin-3-carbonitril

O soluţie de 6-[4-[3-(2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]etoxi)butanoil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril (300 mg, 0,49 mmol, 1,00 echiv), şi o soluţie de TFA/DCM (12 mL) în DCM (10 mL) au fost agitate timp de 30 min la 25°C. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN. Reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC şi Chiral-Prep-HPLC (Chiralpak IA, 5 µm, coloană 2 × 25 cm, eluând cu un gradient de hexani (0,1% DEA): EtOH = 50:50, la un debit de 1 mL/min) pentru a da (după atribuirea arbitrară a stereoizomerilor) compuşii din titlu ca solide albe. **Exemplul 528 Izomer** A: 61,7 mg, 32%, LCMS: $[M+H]^+$ 480,15. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,41 (s, 1 H), 8,51 (d, *J*= 2,3 Hz, 1 H), 7,89 - 7,86 (dd, *J*= 2,0, 8,8 Hz, 2 H), 6,94 - 6,92 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 6,83 - 6,82 (s, 1

H), 3,92 - 3,84 (m, 1 H), 3,69 - 3,51 (m, 12 H), 2,67 - 2,60 (dd, *J* = 15,7, 7,2 Hz, 1 H), 2,39 - 2,35 (dd, *J* = 15,7, 5,1 Hz, 1 H), 1,12 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H). tR = 1,03.

Exemplul 528 Izomer B: 57,9 mg, 30%, LCMS: $[M+H]^+$ 480,15. tR = 1,04 min.

Exemplul 529: 6-[4-[3-(3-Hidroxi-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]propoxi)propanoil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril



Etapa 1: 4-(Hidroximetil)-2,2-dimetil-1,3-oxazolidine-3-carboxilat de terţ-butil

O soluţie de 3-terţ-butil 4-metil 2,2-dimetil-1,3-oxazolidin-3,4-dicarboxilat (5 g, 19,28 mmol, 1,00 echiv) şi $CaCl_2$ (4,28 g, 2,00 echiv) în THF (100 mL) şi MeOH (20 mL), urmată de $NaBH_4$ (1,46 g, 38,59 mmol, 2,00 echiv) a fost adăugată şi agitată timp de 4 ore la RT. Soluţia rezultată a fost agitată timp de alte 30 min la RT. Reacţia a fost stinsă prin adăugarea a 20 mL de apă, extrasă cu 3 × 100 mL de EtOAc, uscată pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrată sub presiune redusă pentru a da 4,3 g (96%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 232,15.

Etapa 2: 4-[(3-metoxi-3-oxopropoxi)metil]-2,2-dimetil-1,3-oxazolidine-3-carboxilat de terţ-butil

La o soluţie de 4-(hidroximetil)-2,2-dimetil-1,3-oxazolidine-3-carboxilat de terţ-butil (1 g, 4,32 mmol, 1,00 echiv) şi Cs_2CO_3 (2,81 g, 8,62 mmol, 2,00 echiv) în ACN (25 mL) s-a adăugat prop-2-enoat de metil (1,88 g, 21,84 mmol, 5,00 echiv) în picătură. Amestecul de reacţie a fost agitat timp de 20 min la RT şi soluţia rezultată a fost agitată timp de alte 3 ore la RT. Solidele au fost filtrate şi reziduul a fost concentrat sub presiune redusă pentru a da 1,1 g (80%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 318,18.

Etapa 3: 3-((2,2-Dimetiloxazolidin-4-il)metoxi)propanoat de metil

O soluţie de 4-[(3-metoxi-3-oxopropoxi)metil]-2,2-dimetil-1,3-oxazolidin-3-carboxilat de terţ-butil (1 g, 3,12 mmol, 1,00 echiv) în HCl/dioxan (10 mL, 4M) a fost agitată timp de 40 min la RT, şi reziduul a fost apoi concentrat sub presiune redusă pentru a da 920 mg de compus din titlu ca ulei maro. LCMS: $[M+H]^+$ 218,18.

Etapa 4: 3-(3-Hidroxi-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]propoxi)propanoat de metil

O soluţie de 3-[(2,2-dimetil-1,3-oxazolidin-4-il)metoxi]propanoat de metil (1,29 g, 5,94 mmol, 1,00 echiv), DIPEA (1,01 g, 7,81 mmol, 2,00 echiv) şi Int-A6 (860 mg, 2,62 mmol, 1,00 echiv) în IPA (10 mL) a fost agitată timp de 1 oră la 60°C. Amestecul rezultat a fost concentrat sub presiune redusă şi reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (2:3) pentru a da 570 mg (20%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 470,10.

Etapa 5: 3-(3-Hidroxi-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino] propoxi)propanoat de metil

O soluţie de 3-(3-hidroxi-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]propoxi)propanoat de metil (550 mg, 1,17 mmol, 1,00 echiv) şi TFA (2 mL) în DCM (10 mL) a fost agitată timp de 40 min la RT, şi apoi concentrată sub presiune redusă pentru a da 500 mg de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 340,00.

Etapa 6: Acid 3-(3-hidroxi-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] amino]propoxi)propanoic

O soluţie de 3-(3-hidroxi-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] amino]propoxi)propanoat de metil (550 mg, 1,62 mmol, 1,00 echiv) şi $LiOH \cdot H_2O$ (203 mg, 4,84 mmol, 3,00 echiv) în apă (3 mL) şi THF (15 mL) a fost agitată timp de 2 ore la RT, şi apoi diluată cu 5 mL de apă, extrasă cu 10 mL de EtOAc şi straturile apoase au fost combinate. Straturile apoase au fost ajustate la pH 4 şi concentrate sub presiune redusă pentru a da 300 mg (57%, conţinând nişte clorură de litiu) de compus brut din titlu ca solid galben. LCMS: $[M+H]^+$ 326,09.

Etapa 7: 6-[4-[3-(3-Hidroxi-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] amino]propoxi)propanoil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de acid 3-(3-hidroxi-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]propoxi)propanoic (105 mg, 0,32 mmol, 1 echiv), HOBT (65,4 mg, 0,48 mmol, 1,5 echiv), EDCI (92,8 mg, 0,48 mmol, 1,5 echiv), DIPEA (83,4 mg, 0,65 mmol, 2,0 echiv) şi Int-A4 (72,9 mg, 0,39

mmol, 1,20 echiv) în DMF (10 mL) a fost agitată timp de 3 ore la RT urmată de spălarea cu 1 × 20 mL de H_2O, şi extragerea cu 3 × 20 mL de EtOAc. Straturile organice au fost combinate, spălate cu 1 × 20 mL de saramură şi concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/ACN pentru a da 11,3 mg (7%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS: $[M+H]^+$ 496,10. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,32 - 12,89 (br, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,94 - 7,84 (m, 2H), 6,94 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 6,25 (dd, J= 8,8, 4,5 Hz, 1H), 5,08 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,06 (s, 1H), 3,73 - 3,62 (m, 6H), 3,55 - 3,50 (m, 8H), 2,64 - 2,51 (t, J= 6,4 Hz, 2H).

Exemplul 530 Izomer A: 6-(4-[3-[(2*S*)-2-[[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]propoxi]propanoil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril

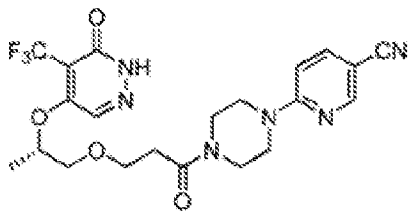
şi

Exemplul 530 Izomer B: 6-(4-[3-[(2*R*)-2-[[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]propoxi]propanoil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril

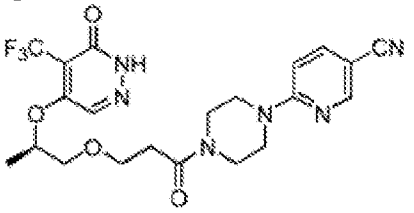
şi

Exemplul 530 Izomer C: 6-[4-(3-[[(2*S*)-1-[[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]propan-2-il]oxi]propanoil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril şi

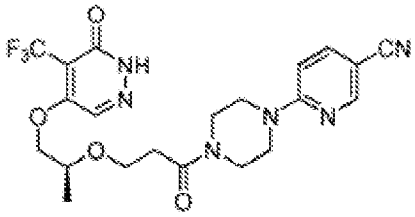
Exemplul 530 Izomer D: 6-[4-(3-[[(2R)-1-[[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]propan-2-il]oxi]propanoil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril



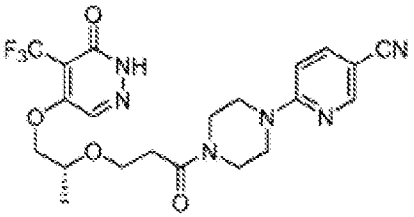
Exemplul 530
Izomer A



Exemplul 530
Izomer B



Exemplul 530
Izomer C



Exemplul 530
Izomer D

Etapa 1: Amestec de 6-[4-[3-(2-hidroxipropoxi)propanoil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril şi 6-(4-(3-(1-hidroxipropan-2-iloxi)propanoil)piperazin-1-il) nicotinonitril

O soluţie de propan-1,2-diol (1,9 g, 25,0 mmol, 5,00 echiv), Cs_2CO_3 (3,25 g, 10,0 mmol, 2,00 echiv), şi Int-A25 (1,21 g, 4,99 mmol, 1,00 echiv) în ACN (25 mL) a fost agitată timp de 5 ore la 60°C. După concentrare sub presiune redusă, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/ACN pentru a da 1,25 g (76%) dintr-un amestec al compuşilor din titlu ca uleiuri albe. LCMS: $[M+H]^+$ 319,18.

Etapa 2: Amestec de 6-[4-[3-(2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]opoxi)propanoil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril şi 6-(4-(3-(16-oxo-5-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,6-dihidropiridazin-4-iloxi)propan-2-iloxi)propanoil)piperazin-1-il)nicotinonitril

O soluţie a amestecului de 6-[4-[3-(2-hidroxipropoxi)propanoil]piperazin-1-il] piridin-3-carbonitril şi 6-(4-(3-(1-(6-oxo-5-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,6-dihidropiridazin-4-iloxi)propan-2-iloxi)propanoil)plperazin-1-il)nicotinonitril (1,25 g, 3,93 mmol, 1,00 echiv), Cs_2CO_3 (1,9 g, 5,83 mmol, 1,50 echiv), şi Int-A6 (1,55 g, 4,71 mmol, 1,20 echiv) în DMF (20 mL) a fost agitată timp de 6 ore la 80°C. Solidele au fost filtrate şi soluţia rezultată a fost stinsă cu apă (30 mL) şi extrasă cu EtOAc (3 × 30 mL) şi straturile organice au fost combinate. Soluţia a fost uscată pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrată sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu cu EtOAc/eter de petrol (1:1) pentru a da 1,2 g (50%) de amestec al compuşilor din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 611,26.

Etapa 3: Sinteză de 6-(4-[3-[(2S)-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]propoxi]propanoil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril, 6-(4-[3-[(2R)-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]propoxi]propanoil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril, 6-[4-(3-[[(2S)-1-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]propan-2-il]oxi]propanoil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril şi 6-[4-(3-[[(2R)-1-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]propan-2-il]oxi]propanoil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de 6-[4-[3-(2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]propoxi)propanoil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril şi amestec de 6-(4-(3-(1-(6-oxo-5-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,6-dihidropiridazin-4-iloxi)propan-2-iloxi) propanoil)piperazin-1-il)nicotinonitril (260 mg, 0,54 mmol, 1,00 echiv) în TFA/DCM (30 mL) au fost agitate timp de 1 oră la RT. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/ACN. Reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC şi Chiral-Prep-HPLC pentru a separa izomerii A şi B (IF-3 CHIRALPAK, 3 µm, coloană 0,46 × 5 cm, eluând cu un gradient de hexani (0,1% DEA):DCM = 50:50, la un debit de 1 mL/min) şi izomerii C şi D (IC-3 CHIRALPAK, 3 µm, coloană 0,46 × 5 cm, eluând cu hexani:DCM (3:1) (0,1% DEA):EtOH = 50:50, la un debit de 1 mL/min) pentru a da compuşii din titlu ca solide albe. Stereochimia absolută a celor doi izomeri enantiomerici A şi B a fost atribuită analog cu Exemplul 513A, pe baza potenţei PARP7 a enantiomerului mai potent şi analog cu razele X din Exemplul 513A. Stereochimia izomerilor C şi D a fost atribuită arbitrar. Poziţia grupării metil a fost confirmată prin ^{1}H-RMN.

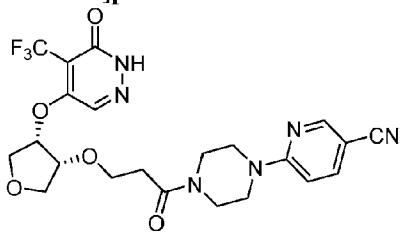
Exemplul 530 Izomer A: 54,3 mg, 21%, LCMS: $[M+H]^+$ 481,15. ^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-*d*$_4$) δ 8,41 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,75 (dd, *J* = 9,1, 2,3 Hz, 1H), 6,83 (dd, *J* = 9,1, 0,8 Hz, 1H), 5,14 - 5,08 (m, 1H), 3,85 - 3,54 (m, 12H), 2,63 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 1,34 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H). tR = 1,453 min.

Exemplul 530 Izomer B: 59,7 mg, 23%, LCMS: $[M+H]^+$ 481,10, tR = 2,988 min.

Exemplul 530 Izomer C: 18,2 mg, 7%, LCMS: $[M+H]^+$ 481,10. ^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-*d*$_4$) δ 8,41 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,74 (dd, *J* = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 6,83 (dd, *J*= 9,1, 0,8 Hz, 1H), 4,41 - 4,32 (m, 2H), 3,93 - 3,85 (m, 2H), 3,84 - 3,76 (m, 3H), 3,75 - 3,65 (m, 6H), 2,65 (t, *J*= 6,0 Hz, 2H), 1,24 (d, *J*= 6,4 Hz, 3H). tR = 2,331 min.

Exemplul 530 Izomer D: 38,2 mg, 15%, LCMS: $[M+H]^+$ 481,15. tR = 2,810 min.

Exemplul 531: 6-[4-(3-[[(3*R*,4*S*)-4-[[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]oxolan-3-il]oxi]propanoil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril



Etapa 1: 6-(4-(3-((3R,4S)-4-Hidroxi-tetrahidrofuran-3-iloxi)propanoil)piperazin-1-il)nicotinonitril

O soluţie de (3*S*,4*R*)-tetrahidrofuran-3,4-diol (1g, 9,61 mmol, 1 echiv), Cs_2CO_3 (6,3 g, 19,2 mmol, 2 echiv), 6-[4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril (2,3 g, 9,6 mmol, 1 echiv) în ACN (20 mL) a fost agitată timp de 5 ore la 60°C. Solventul a fost concentrat sub presiune redusă şi reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu eluând cu DCM/MeOH (99/1) pentru a da 100 mg (3%) de compus din titlu ca ulei alb. LCMS: $[M+H]^+$ 347,16.

Etapa 2: 6(4-(3-((3R,4S)-4-(6-Oxo-5-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,6-dihidropiridazin-4-iloxi)-tetrahidrofiuran-3-iloxi)propanoil)piperazin-1-il) nicotinonitril

O soluţie de 6-(4-(3-((3*R*,4*S*)-4-hidroxi-tetrahidrofuran-3-iloxi)propanoil) piperazin-1-il)nicotinonitril (100 mg, 0,28 mmol, 1 echiv), Cs_2CO_3 (188 mg, 0,56 mmol, 2 echiv), Int-A6 (475 mg, 0,14 mmol, 5 echiv) în ACN (20 mL) a fost agitată timp de 1 zi la RT. Amestecul rezultat a fost concentrat sub presiune redusă şi reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu eluând cu DCM/MeOH (95/5) pentru a da 50 mg (28%) de compus din titlu ca ulei alb. LCMS: $[M+H]^+$ 639,25.

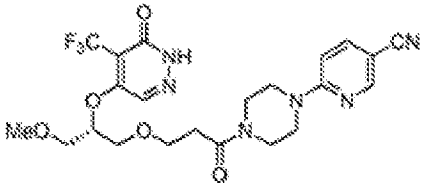
Etapa 3: 6-[4-(3-[[(3R,4S)-4-[[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi] oxolan-3-il]oxi]propanoil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de 6-(4-(3-((3*R*,4*S*)-4-(6-oxo-5-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil) etoxi)metil)-1,6-dihidropiridazin-4-iloxi)-tetrahidrofuran-3-iloxi)propanoil)piperazin-1-il) nicotinonitril (50 mg, 0,078 mmol, 1 echiv), TFA (1 mL, 13,5 mmol, 43,0 echiv) în DCM (10 mL) a fost agitată timp de 1 oră la RT. Solventul a fost concentrat sub presiune redusă şi reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN. Apoi reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC pentru a

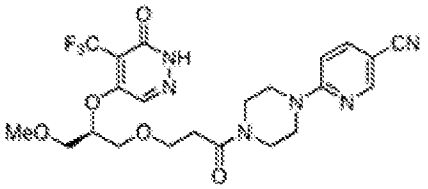
da compusul din titlu (16,6 mg, 43%) ca solid alb. LCMS: $[M+H]^+$ 509,2. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 (d, J= 2,3 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,89 (dd, J= 9,1, 2,3 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,50 (s, 1H), 4,35 (q, J = 6,1 Hz, 1H), 4,03 (dd, J = 10,8, 4,7 Hz, 1H), 3,98 - 3,82 (m, 2H), 3,69 - 3,52 (m, 7H), 3,50 - 3,48 (m, 4H), 2,46 (m, 2H).

Exemplul 532 Izomer A: 6-(4-[3-[(2*S*)-3-Metoxi-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]propoxi]propanoil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril şi

Exemplul 532 Izomer B: 6-(4-[3-[(2*R*)-3-Metoxi-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]propoxi]propanoil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril



Exemplul 532
Izomer A



Exemplul 532
Izomer B

Etapa 1: 6-[4-[3-(2-Hidroxi-3-metoxipropoxi)propanoil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de Int-A25 (1,3 g, 5,37 mmol, 1,00 echiv), Cs_2CO_3 (3,49 g, 10,71 mmol, 2,00 echiv), şi 3-metoxipropan-1,2-diol (2,28 g, 21,48 mmol, 4,00 echiv) în ACN (30 mL) a fost agitată timp de 5 ore la 70°C. Solventul a fost concentrat sub presiune redusă şi reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu cu cloroform/MeOH (1:10) pentru a da 1,41 g (75%) de compus din titlu ca ulei alb. LCMS: $[M+H]^+$ 349,00.

Etapa 2: 6-[4-[3-(3-Metoxi-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]opoxi)propanoil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de 6-[4-[3-(2-hidroxi-3-metoxipropoxi)propanoil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril (1,29 g, 3,70 mmol, 1,00 echiv), Cs_2CO_3 (1,8 g, 5,52 mmol, 1,50 echiv), şi Int-A6 (1,46 g, 4,44 mmol, 1,20 echiv) în ACN (30 mL) a fost agitată timp de 8 ore la 80°C. Amestecul rezultat a fost concentrat sub presiune redusă şi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu cu EtOAc/eter de petrol (1:1) pentru a da 1,58 g (67%) de compus din titlu ca ulei maro. LCMS: $[M+H]^+$ 641,00.

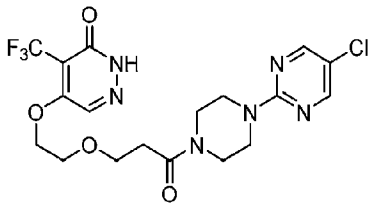
Etapa 6: 6-(4-[3-[(2S)-3-Metoxi-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1, 6-dihidropiridazin-4-il]oxi]propoxi]propanoil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril şi 6-(4-[3-[(2R)-3-metoxi-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]propoxi] propanoil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril

O soluţie de 6-[4-[3-(3-metoxi-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]propoxi)propanoil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril (1,56 g, 3,06 mmol, 1 echiv), TFA (6 mL) în DCM (30 mL) a fost agitată timp de 40 min la RT. După concentrare sub presiune redusă, reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC şi Chiral-Prep-HPLC (ID-3 CHIRALPAK, 3 µm, coloană 0,46 × 10 cm, eluând cu MTBE (0,1% DEA):EtOH=70:30, la un debit de 1 mL/min) rezultând compuşii din titlu ca solide albe. Stereochimia absolută a fost atribuită analog cu Exemplul 513A, pe baza potenţei PARP7 a enantiomerului mai potent şi analog cu razele X din Exemplul 513A.

Exemplul 532 Izomer A: 21,7 mg, LCMS: $[M+H]^+$ 511,05. ^1H RMN (300 MHz, Cloroform-d4) δ 11,22 (s, 1H), 8,44 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,68 (dd, J = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 6,64 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 4,89 - 4,82 (m, 1H), 3,94 - 3,90 (m, 1H), 3,89 - 3,71 (m, 7H), 3,71 - 3,64 (m, 2H), 3,64 - 3,55 (m, 4H), 3,39 (s, 3H), 2,69 - 2,51 (m, 2H). tR = 1,935 min

Exemplul 532 Izomer B: 40,5 mg, LCMS $[M+H]^+$ 511,05. tR = 2,359 min.

Exemplul 533: 5-(2-[3-[4-(5-Cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il]-3-oxopropoxi]etoxi) -4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă

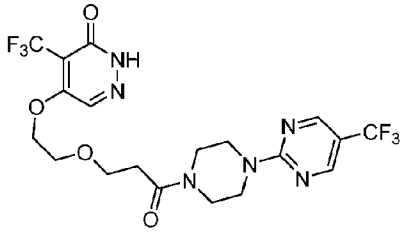
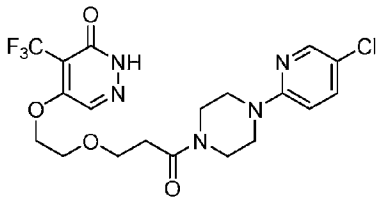
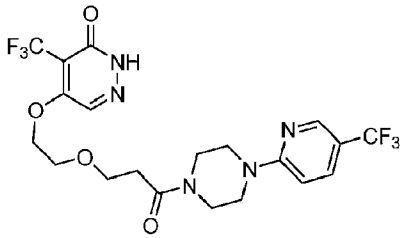


O soluţie de Int-A11 (50 mg, 0,17 mmol, 1 echiv), DIPEA (65,5 mg, 0,51 mmol, 3 echiv), HOBT (34,2 mg, 0,25 mmol, 1,5 echiv), EDCI (48,5 mg, 0,25 mmol, 1,5 echiv), şi Int-A3 (43,7 mg, 0,19 mmol, 1,1 echiv) în DMF (1,5 mL) a fost agitată timp de 4 ore la RT. După concentrare, reziduul a fost

purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN şi reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC pentru a da compusul din titlu ca solid alb (21 mg, 26%). LCMS $[M+H]^+$ 477,12. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 8,45 (s, 2H), 8,25 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,74 - 3,69 (m, 8H), 3,54 (d, J= 5,6 Hz, 4H), 2,61 (t, J = 6,5 Hz, 2H).

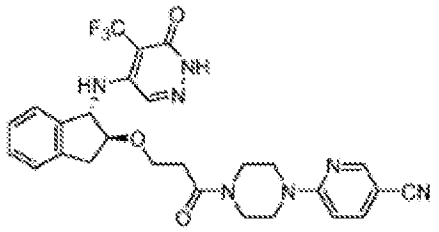
Următoarele exemple din Tabelul E5 au fost preparate în mod similar în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 533.

Tabelul E5

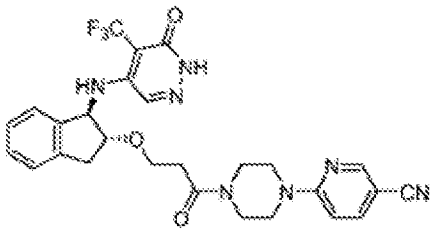
Exemplu	Nume, structură, şi date analitice	Int.
Exemplul 534		Int-A2 şi Int-A11
	5-[2-(3-Oxo-3-[4-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperazin-1-il] propoxi)etoxi]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă;	
	LCMS: $[M+H]^+$ 511,15;	
	^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,28 (s, 1H), 8,72 (d, J = 0,6 Hz, 2H), 8,26 - 8,19 (m, 1H), 4,50 (t, J= 4,4 Hz, 2H), 3,86 - 3,63 (m, 4H), 3,72 (m, 4H), 3,56 (m, 4H), 2,59 (t, J= 6,5 Hz, 2H).	
Exemplul 535		Int-A5 şi Int-A11
	5-(2-[3-[4-(5-Cloropiridin-2-il)piperazin-1-il]-3-oxopropoxi]etoxi)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă;	
	LCMS: $[M+H]^+$ 476,12;	
	^1H RMN (300 MHz, DMSO-$d6$) δ 13,30 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,13 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 9,1, 2,7 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 3,71 (t, J = 6,3 Hz, 4H), 3,48 (m, 8H), 2,61 (t, J = 6,5 Hz, 2H).	
Exemplul 536		Int-A 11 şi Int-A18
	5-[2-(3-Oxo-3-[4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il] propoxi)etoxi]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă;	
	LCMS: $[M+H]^+$ 510,15;	
	^1H RMN (300 MHz, DMSO-$d6$) δ 13,27 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,80 (dd, J = 9,1, 2,6 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,50 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,67 - 3,30 (m, 12H), 2,58 (t, J = 6,5 Hz, 2H).	

Exemplul 537 Izomer A: 6-[4-(3-[[(1*S*,2*S*)-1-[[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]oxi]propanoil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril şi

Exemplul 537 Izomer B: 6-[4-(3-[[(1*R*,2*R*)-1-[[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]oxi]propanoil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril



Exemplul 537
Izomer A



Exemplul 537
Izomer B

Etapa 1: 5-[(2-Hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de Int-A6 (2,00 echiv), 1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-2-ol (226 mg, 1,51 mmol, 1,00 echiv), şi TEA (308 mg, 3,04 mmol, 2,00 echiv) în etanol (12 mL) a fost agitată timp de 1 oră la 60°C. Soluţia rezultată a fost concentrată sub vid şi apoi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (35:65) pentru a da 356 mg (53%) de compus din titlu ca solid galben deschis. LCMS $[M+H]^+$.

Etapa 2: 3-[(1-[[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)oxi]propanoat de metil

O soluţie de 5-[(2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (340 mg, 0,77 mmol, 1,00 echiv), Cs_2CO_3 (752 mg, 2,31 mmol, 3,00 echiv) şi prop-2-enoat de metil (200 mg, 2,32 mmol, 3,00 echiv) în ACN (10 mL) a fost agitată timp de 3 zile la RT, şi apoi soluţia rezultată a fost diluată cu 80 mL de EtOAc, spălată cu 3 × 50 mL de H_2O, şi straturile organice au fost combinate şi uscate pe sulfat de sodiu anhidru. După concentrare sub presiune redusă, reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (35:65) pentru a da 152 mg (37%) de compus din titlu ca ulei maro. LCMS $[M+H]^+$ 528,21.

Etapa 3: Sare cu TFA de 3-[(1-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)oxi]propanoat de metil

O soluţie de 3-[(1-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)oxi]propanoat de metil (147 mg, 0,28 mmol, 1,00 echiv) şi TFA (1 mL) în DCM (4 mL) a fost agitată timp de 1 oră la RT, şi apoi amestecul rezultat a fost concentrat sub vid pentru a da 115 mg (83%) de compus din titlu ca ulei maro deschis. LCMS $[M+H]^+$ 398,12.

Etapa 4: Acid 3-[(1-[[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)oxi]propanoic

O soluţie de sare cu TFA de 3-[(1-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)oxi]propanoat de metil (115 mg, 0,29 mmol, 1,00 echiv) şi $LiOH \cdot H_2O$ (122 mg, 10,00 echiv) în MeOH (2,5 mL) şi apă (0,5 mL) a fost agitată timp de 1 oră la 30°C, şi apoi valoarea pH-ului soluţiei a fost ajustată la 4 cu HCl (36,5 %), şi apoi amestecul rezultat a fost concentrat sub vid pentru a da 110 mg (99%, produs brut, amestecat cu LiCl) de compus din titlu ca solid galben deschis. LCMS $[M+H]^+$ 384,11.

Etapa 5: 6-[4-(3-[[(1S,2S)-1-[[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]oxi]propanoil) piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril şi 6-[4-(3-[[(1R,2R)-1-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]oxi]propanoil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de acid 3-[(1-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)oxi]propanoic (110 mg, 0,29 mmol, 1,00 echiv), HATU (87 mg, 0,23 mmol, 0,80 echiv), DIPEA (74 mg, 0,57 mmol, 2,00 echiv) şi Int-A4 (53,7 mg, 0,29 mmol, 1,00 echiv) în DMF (2,5 mL) a fost agitată timp de 2 ore la RT, apoi reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN, şi apoi reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC şi Chiral-Prep-HPLC (IC reparat CHIRAL, 5 µm, coloană 0,46 × 10 cm, eluând cu MTBE (0,1% DEA):EtOH=70:30, la un debit de 1 mL/min) rezultând compuşii din titlu. Stereochimia absolută a fost atribuită analog cu

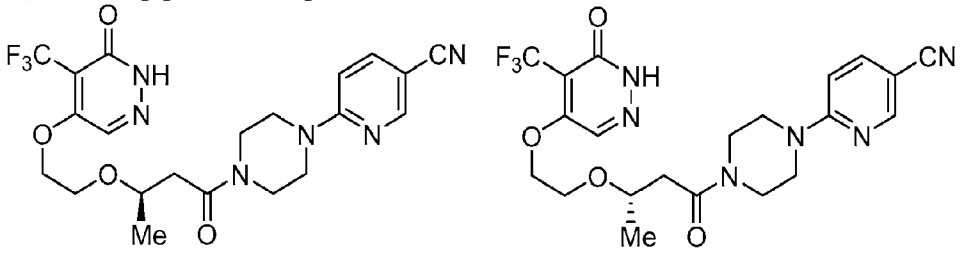
Exemplul 513A, pe baza potenţei PARP7 a enantiomerului mai potent şi analog cu razele X din Exemplul 513A.

Examle 537 Izomer A: 5,9 mg, 19%, LCMS $[M+H]^+$ 554,15. ^1H RMN (300 MHz, Metanol-d_4) δ 8,40 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,76 (dd, *J*= 9,1, 2,4 Hz, 1H), 7,28 (d, *J*= 7,2 Hz, 1H), 7,16 - 7,13 (m, 2H), 7,09 (d, *J*= 7,2 Hz, 1H), 6,77 (d, *J*= 8,7 Hz, 1H), 5,46 (d, *J*= 4,5 Hz, 1H), 4,85 (d, *J*= 6,9 Hz, 1H), 4,47 - 4,42 (m, 1H), 3,94 - 3,91 (m, 1H), 3,84 - 3,67 (m, 4H), 3,53 - 3,44 (m, 3H), 3,29 - 3,09 (m, 3H), 2,81 - 2,73 (m, 1H), 2,60 - 2,49 (m, 1H). tR = 2,583 min.

Examle 537 Izomer B: 4,9 mg, 16%, LCMS $[M+H]^+$ 554,15. tR = 3,468 min.

Exemplul 538 Izomer A: 6-[4-[(3*R*)-3-(2-[[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]etoxi)butanoil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril şi

Exemplul 538 Izomer B: 6-[4-[(3*S*)-3-(2-[[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]etoxi)butanoil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril



Etapa 1: 6-[4-[(2E)-But-2-enoil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de (2E)-but-2-enoat de (2E)-but-2-enoil (1,05 g, 6,81 mmol, 1,30 echiv), TEA (1,5 g, 15,0 mmol, 3,00 echiv), şi Int-A4 (1 g, 5,31 mmol, 1,00 echiv) în DCM (20 mL) a fost agitată timp de 1 oră la RT. Solventul a fost concentrat sub vid şi reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1:1) pentru a da 1,28 g (94%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS $[M+H]^+$ 257,00.

Etapa 2: 6-[4-[3-(2-Hidroxietoxi)butanoil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de 6-[4-[(2*E*)-but-2-enoil]plperazin-1-il]piridin-3-carbonitril (1,3 g, 4,93 mmol, 1,00 echiv), Cs_2CO_3 (3,2 g, 9,82 mmol, 2,00 echiv), şi etan-1,2-diol (1,5 g, 24,2 mmol, 5,00 echiv) în ACN (30 mL) a fost agitată timp de 2 zile la 75°C. Solventul a fost concentrat sub vid şi reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu eluând cu cloroform/MeOH (1:10) pentru a da 1,01 g (64%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS $[M+H]^+$ 319.

Etapa 3: 6-[4-[3-(2-[[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]etoxi)butanoil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de 6-[4-[3-(2-hidroxietoxi)butanoil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril (818 mg, 2,57 mmol, 1,00 echiv), Cs_2CO_3 (1 g, 3,07 mmol, 1,20 echiv), şi Int-A6 (2,5 g, 7,60 mmol, 3,00 echiv) în DMF (20 mL) a fost agitată timp de 5 ore la 80°C. Soluţia rezultată a fost stinsă cu 50 mL de apă şi extrasă cu EtOAc (3 × 50 mL) şi straturile organice au fost combinate. Soluţia a fost uscată pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrată sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1:1) pentru a da 280 mg (18%) de compus din titlu ca ulei maro. LCMS $[M+H]^+$ 611.

Etapa 4: 6-[4-[(3R)-3-(2-[[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]etoxi)butanoil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril şi 6-[4-[(3S)-3-(2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]etoxi)butanoil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de 6-[4-[3-(2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]etoxi)butanoil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril (250 mg, 0,52 mmol, 1,00 echiv), TFA (3 mL) în DCM (15 mL) a fost agitată timp de 0,5 ore la RT. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/ACN. Reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC şi Chiral-Prep-HPLC (IG-3 CHIRALPAK, 3 μm, coloană 0,46 × 5 cm, eluând cu hexani (0,1% DEA):DCM=3:1, la un debit de 1 mL/min) rezultând (după atribuirea arbitrară a stereochimiei) compuşii din titlu ca solide albe.

Exemplul 538 Izomer A: 14,0 mg, 6%, LCMS $[M+H]^+$ 481,30. ^1H RMN (300 MHz, Metanol-d_4) δ 8,42 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,76 (dd, *J* = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 9,1, 1H), 4,53 (t, *J* = 4,2 Hz, 2H), 4,09 - 3,87 (m, 2H), 3,83 - 3,56 (m, 9H), 2,77 (dd, *J*= 15,1, 8,1 Hz, 1H), 2,45 (dd, *J* = 15,0, 4,4 Hz, 1H), 1,31 - 1,14 (m, 3H). tR = 2,027 min.

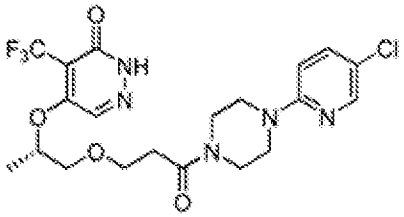
Exemplul 538 Izomer B: 24,5 mg, 5%, LCMS $[M+H]^+$ 481,25, tR = 2,848 min.

Exemplul 539 Izomer A: (*S*)-5-(1-(3-(4-(5-Cloropiridin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi)propan-2-iloxi)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă şi

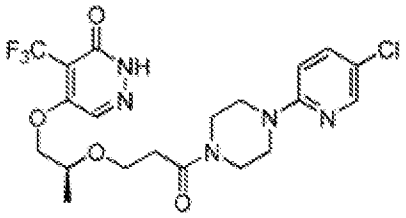
Exemplul 539 Izomer B: (*S*)-5-(2-(3-(4-(5-Cloropiridin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi)propoxi)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă şi

Exemplul 539 Izomer C: (*R*)-5-(2-(3-(4-(5-Cloropiridin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi)propoxi)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă şi

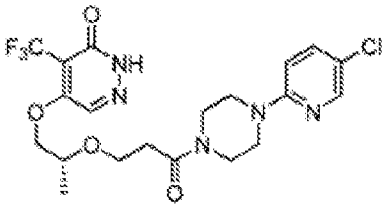
Exemplul 539 Izomer D: (*R*)-5-(1-(3-(4-(5-Cloropiridin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi)propan-2-iloxi)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă



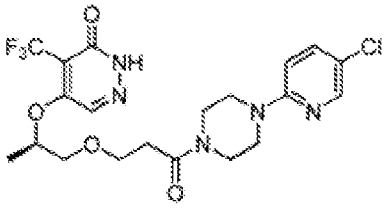
Exemplul 539
Izomer A



Exemplul 539
Izomer B



Exemplul 539
Izomer C



Exemplul 539
Izomer D

Etapa 1: 1-[4-(5-Cloropiridin-2-il)piperazin-1-il]-3-(2-hidroxipropoxi)propan-1-onă şi 1-(4-(5-cloropiridin-2-il)piperazin-1-il)-3-(1-hidroxipropan-2-iloxi)propan-1-onă

O soluţie de propan-1,2-diol (1,9g, 25,3 mmol, 5,00 echiv), Cs_2CO_3 (3,32 g, 10,2 mmol, 2,00 echiv), şi Int-A22 (1,3 g, 5,1 mmol, 1,00 echiv) în ACN (40 mL) a fost agitată timp de 6 ore la 75°C. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/ACN pentru a da 800 mg (48%) dintr-un amestec de compuşi din titlu ca ulei galben. LCMS $[M+H]^+$ 328,14.

Etapa 2: 5-[(1-[3-[4-(5-Cloropiridin-2-il)piperazin-1-il]-3-oxopropoxi]propan-2-il) oxi]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă şi 5-(2-(3-(4-(5-cloropiridin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi)propoxi)-4-(trifluorometil)-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piridazin-3(2H)-onă

O soluţie de 1-[4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il]-3-(2-hidroxipropoxi) propan-1-onă şi un amestec de 1-(4-(5-cloropiridin-2-il)piperazin-1-il)-3-(1-hidroxipropan-2-iloxi)propan-1-onă (800 mg, 2,43 mmol, 1 echiv), Cs_2CO_3 (2,38 g, 7,32 mmol, 3 echiv), şi Int-A6 (2,38 g, 7,32 mmol, 3,00 echiv) în DMF (30 mL) au fost agitate 6 ore la 80°C. Solidele au fost filtrate şi soluţia rezultată a fost extrasă cu EtOAc (3 × 60 mL) şi straturile organice au fost combinate. Soluţia a fost uscată pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrată sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1:1) pentru a da 1 g (66%) de compuşi din titlu ca ulei galben. LCMS $[M+H]^+$ 620,23.

Etapa 3: (S)-5-(1-(3-(4-(5-Cloropiridin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi)propan-2-iloxi)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă şi (S)-5-(2-(3-(4-(5-cloropiridin-2-il) piperazin-1-il)-3-oxopropoxi)propoxi)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă şi (R)-5-(2-(3-(4-(5-cloropiridin-2il)piperazin-1il)-3-oxopropoxi)propoxi)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă şi (R)-5-(1-(3-(4-(5-cloropiridin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi)propan-2-iloxi)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă

O soluţie a amestecului de 5-[(1-[3-[4-(5-cloropiridin-2-il)piperazin-1-il]-3-oxopropoxi]propan-2-il)oxi]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă şi a amestecului de 5-(2-[3-[4-(5-cloropiridin-2-il)piperazin-1-il]-3-oxopropoxi]propoxi)-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (750,0 mg, 1,21 mmol, 1,00 echiv) şi TFA (4 mL) în DCM (20 mL) a fost agitată timp de 1 oră la RT. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/ACN şi reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC şi Chiral-Prep-HPLC (ID-3 CHIRALPAK, 3 μm, coloană 0,46 × 10 cm, eluând cu MtBE (3% $iPrNH_2$):MeOH=80:20, la un debit de 1 mL/min) pentru a da Izomerii A şi D şi prin Prep-HPLC şi HPLC

Prep chirală (IG-3 CHIRALPAK, 3 µm, coloană 0,46 × 10 cm, eluând cu MtBE(3% $iPrNH_2$):MeOH=80:20, la un debit de 1,0 mL/min) pentru a da Izomerii B şi C. Stereochimia absolută a Izomerilor A şi D din din Exemplul 539 a fost atribuită analog cu Exemplul 513A, pe baza potenţei PARP7 a enantiomerului mai potent şi analog cu razele X din Exemplul 513A. Stereochimia absolută a enantiomerilor Izomerilor B şi C a fost atribuită arbitrar.

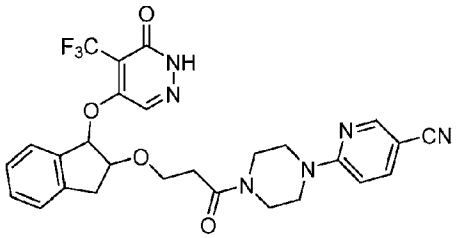
Exemplul 539 Izomer A: 57,4 mg, 29%, LCMS $[M+H]^+$ 490,20. ^1H RMN (300 MHz, Metanol-d_4) δ 8,21 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,53 (dd, *J* = 9,1, 2,7 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 5,13- 5,06 (m, 1H), 3,85 - 3,78 (m, 1H), 3,75 - 3,54 (m, 7H), 3,51 - 3,48 (m, 4H), 2,62 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 1,34 (d, *J*= 6,3 Hz, 3H). tR = 2,064 min

Exemplul 539 Izomer B: LCMS $[M+H]^+$ 490,20, ^1H RMN (300 MHz, Metanol-d_4) δ 8,18 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,53 (dd, *J* = 9,1, 2,7 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,40-4,31 (m, 2H), 3,93 - 3,79 (m, 3H), 3,78 - 3,65 (m, 4H), 3,56 - 3,45 (m, 4H), 2,65 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 1,24 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H). tR = 2. 485 min.

Exemplul 539 Izomer C: 28,2 mg, 14%, LCMS $[M+H]^+$ 490,20, tR = 3,126 min.

Exemplul 539 Izomer D: 26,7 mg, 14%, LCMS $[M+H]^+$ 490,20, tR = 3,919 min.

Exemplul 540: 6-(4-[3-[(1-[[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)oxi]propanoil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril



Etapa 1: 6-(4-[3-[(1-Hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)oxi]propanoil]piperazin-1-il) piridin-3-carbonitril

O soluţie de 2,3-dihidro-1H-indene-1,2-diol (900 mg, 5,99 mmol, 3,00 echiv), Int-A25 (500 mg, 2,06 mmol, 1,00 echiv) şi Cs_2CO_3 (4000 mg, 12,28 mmol, 6,00 echiv) în ACN (20 mL) a fost agitată timp de 2 ore la 35°C, şi apoi solidele au fost filtrate şi soluţia rezultată a fost concentrată sub vid, şi apoi reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/ACN pentru a da 620 mg (77%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS $[M+H]^+$ 393,19.

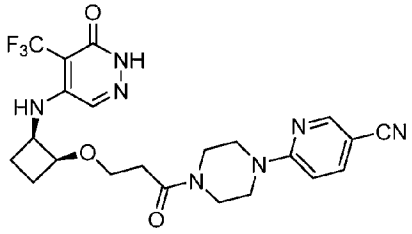
Etapa 2: 6-(4-[3-[(1-[[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)oxi]propanoil]piperazin-1-il) piridin-3-carbonitril

O soluţie de 6-(4-[3-[(1-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)oxi]propanoil] piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril (150 mg, 0,38 mmol, 1 echiv), Cs_2CO_3 (249,1 mg, 0,76 mmol, 2 echiv) şi Int-A6 (188,5 mg, 0,57 mmol, 1,5 echiv) în ACN (2 mL) a fost agitată timp de 1 oră la 60°C, şi apoi solidele au fost filtrate şi soluţia rezultată a fost concentrată sub vid. Reziduul a fost purificat prin Cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN pentru a da 180 mg (69%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS $[M+H]^+$ 685,27.

Etapa 3: 6-(4-[3-[(1-[[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)oxi]propanoil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril

O soluţie de 6-(4-[3-[(1-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)oxi]propanoil]piperazin-1-il) piridin-3-carbonitril (80 mg, 0,16 mmol, 1 echiv) şi TFA (0,5 mL) în DCM (2 mL) a fost agitată timp de 30 min la RT, şi apoi soluţia rezultată a fost concentrată sub vid, şi apoi reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/ACN. Apoi reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC pentru a da compusul din titlu (3,7 mg, 6%) ca solid alb. LCMS $[M+H]^+$ 555,15. ^1H RMN (300 MHz, Metanol-*d4*) δ 8,43 (d, *J*= 1,8 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,78 (dd, *J*= 9,0, 2,4 Hz, 1H), 7,46 (d, *J*= 6,9 Hz, 1H), 7,32 - 7,26 (m, 3H), 6,83 (dd, *J*= 9,1, 0,9 Hz, 1H), 5,63 (q, *J*= 5,3 Hz, 1H), 5,16 (d, *J*= 4,8 Hz, 1H), 4,08 - 3,88 (m, 2H), 3,78 - 3,59 (m, 8H), 3,36 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 3,28 (dd, *J* = 16,3, 4,9 Hz, 1H), 2,73 - 2,50 (m, 2H).

Exemplul 541: 6-(4-[3-[(1*S*,2*R*)-2-[[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]ciclobutoxi]propanoil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril



Etapa 1: 5-[[(2S)-2-Hidroxiciclobutil]amino]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-2, 3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de Int-A6 (1,3 g, 3,95 mmol, 1 echiv), clorhidrat de (1*R*,2*S*)-2-aminociclobutan-1-ol (0,5 g, 4,05 mmol, 1,02 echiv), TEA (0,8 g, 7,91 mmol, 2,00 echiv) în EtOH (20 mL) a fost agitată timp de 1 oră la 60°C. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1/4) pentru a da 900 mg (60%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS $[M+H]^+$ 380,15.

Etapa 2: 3-[(1S,2R)-2-[[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]ciclobutoxi]propanoat de metil

O soluţie de 5-[[(2*S*)-2-hidroxiciclobutil]amino]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (900 mg, 2,37 mmol, 1 echiv), Cs_2CO_3 (1500 mg, 4,60 mmol, 1,94 echiv), prop-2-enoat de metil (412 mg, 4,79 mmol, 2,02 echiv) în ACN (20 mL) a fost agitată timp de 6 ore la RT. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1/4) pentru a da 750 mg (68%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS $[M+H]^+$ 466,19.

Etapa 3: 3-[(1S,2R)-2-[[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino] ciclobutoxi]propanoat de metil

O soluţie de 3-[(1*S*,2*R*)-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]ciclobutoxi]propanoat de metil (750 mg, 1,61 mmol, 1 echiv), TFA (1 mL) în DCM (10 mL) a fost agitată timp de 16 ore la RT. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid pentru a da 770 mg de compus brut din titlu ca ulei galben. LCMS $[M+H]^+$ 336,11.

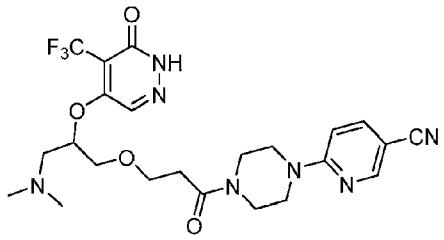
Etapa 4: Sinteză de acid 3-[(1S,2R)-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]ciclobutoxi]propanoic

O soluţie de 3-[(1*S*,2*R*)-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] amino]ciclobutoxi]propanoat de metil (770 mg, 2,30 mmol, 1 echiv), $LiOH \cdot H_2O$ (290 mg, 6,91 mmol, 3,01 echiv) în MeOH (10 mL) a fost agitată timp de 3 ore la RT. Valoarea pH-ului soluţiei a fost ajustată la 4 cu HCl (1 mol/L). Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN pentru a da 340 mg (46%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS $[M+H]^+$ 322,09.

Etapa 5: 6-(4-[3-[(1S,2R)-2-[[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] amino]ciclobutoxi]propanoil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril

O soluţie de acid 3-[(1*S*,2*R*)-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] amino]ciclobutoxi]propanoic (300 mg, 0,93 mmol, 1 echiv), HATU (389,5 mg, 1,02 mmol, 1,10 echiv), Int-A4 (193,7 mg, 1,03 mmol, 1,10 echiv), DIPEA (242,3 mg, 1,87 mmol, 2,01 echiv) în DMF (5 mL) a fost agitată timp de 1 oră la RT. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN şi apoi reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC pentru a da compusul din titlu (154,5 mg, 34%) ca solid alb. LCMS $[M+H]^+$ 492,2. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,60 (s, 1H), 8,52 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 6,95 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,66 - 6,57 (m, 1H), 4,37 - 4,34 (m, 1H), 4,33 - 4,20 (m, 1H), 3,77 - 3,55 (m, 10H), 2,64 (t, J= 6,3 Hz, 2H), 2,21 - 2,06 (m, 2H), 2,10 - 1,93 (m, 1H), 1,80 (m, 1H).

Exemplul 542: 6-(4-[3-[3-(Dimetilamino)-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]propoxi]propanoil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril



Etapa 1: 3-[3-(Dimetilamino)-2-hidroxipropoxi]propanoat de terţ-butil

O soluţie de 3-(dimetilamino)propan-1,2-diol (2,38 g, 19,97 mmol, 1 echiv), prop-2-enoat de *terţ-butil* (2,6 g, 0,02 mmol, 1 echiv), şi Cs_2CO_3 (9,8 g, 30,08 mmol, 1,51 echiv) în ACN (30 mL) a fost agitată timp de 3 ore la RT. Solidele au fost filtrate şi amestecul rezultat a fost concentrat pentru a da 400 mg (8%) de compus din titlu ca un ulei. LCMS $[M+H]^+$ 248,18.

Etapa 2: 3-[3-(Dimetilamino)-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]propoxi]propanoat

O soluţie de 3-[3-(dimetilamino)-2-hidroxipropoxi]propanoat de terţ-butil (400 mg, 1,62 mmol, 1 echiv), Int-A6 (531,7 mg, 1,62 mmol, 1,00 echiv), Cs_2CO_3 (790,4 mg, 2,43 mmol, 1,5 echiv) în DMF (5 mL) a fost agitată timp de 3 ore la 100°C. Reacţia a fost apoi stinsă prin adăugarea a 20 mL de apă. Soluţia rezultată a fost extrasă cu 3 × 10 mL de EtOA şi reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu cu EtOAc/eter de petrol (2/3) pentru a da 116 mg (13%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS $[M+H]^+$ 540,30.

Etapa 3: Acid 3-[3-(dimetilamino)-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin -4-il]oxi]propoxi]propanoic

O soluţie de 3-[3-(dimetilamino)-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]propoxi]propanoat de *terţ-butil* (116 mg, 0,21 mmol, 1 echiv), 2,2,2-trifluoroacetaldehidă (1 mL) în DCM (4 mL) a fost agitată timp de 4 ore la RT. Amestecul rezultat a fost concentrat pentru a da 72 mg (95%) de compus din titlu ca solid. LCMS $[M+H]^+$ 354,05.

Etapa 4: 6-(4-[3-[3-(Dimetilamino)-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin -4-il]oxi]propoxi]propanoil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril

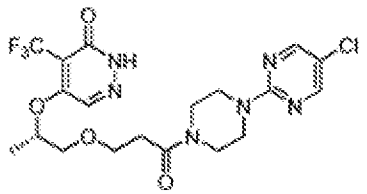
O soluţie de acid 3-[3-(dimetilamino)-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]propoxi]propanoic (72 mg, 0,20 mmol, 1 echiv), Int-A4 (38,4 mg, 0,20 mmol, 1,00 echiv), HATU (77,5 mg, 0,20 mmol, 1 echiv), DIPEA (79,0 mg, 0,61 mmol, 3 echiv) în DMF (3 mL) a fost agitată timp de 2 ore la RT. Reacţia a fost apoi stinsă prin adăugarea a 10 mL de apă. Soluţia rezultată a fost extrasă cu 3 × 5 mL de EtOA. Straturile organice au fost combinate şi concentrate. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu cu DCM/MeOH (6/1) şi produsul brut a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC pentru a da compusul din titlu (7,1 mg , 7%) ca solid alb. LCMS $[M+H]^+$ 524,10. ^1H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,43 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,78 (dd, *J* = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 6,87 (d, *J*= 9,2 Hz, 1H), 5,16 (d, *J*= 7,4 Hz, 1H), 3,88 - 3,79 (m, 1H), 3,83 - 3,58 (m, 12H), 2,79 - 2,60 (m, 3H), 2,57 (dd, *J*= 13,8, 3,5 Hz, 1H), 2,41 (s, 1H), 2,30 (s, 6H).

Exemplul 543 Izomer A: (*S*)-5-(1-(3-(4-(5-Cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi)propan-2-iloxi)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă şi

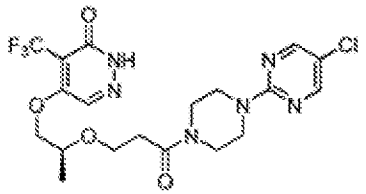
Exemplul 543 Izomer B: (*S*)-5-(2-(3-(4-(5-Cloropirimidin-2-il)plperazin-1-il)-3-oxopropoxi)propoxi)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă şi

Exemplul 543 Izomer C: (*R*)-5-(2-(3-(4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi)propoxi)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă şi

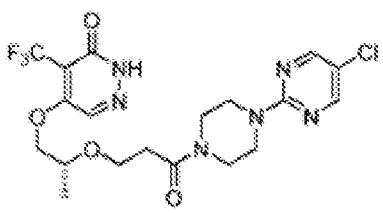
Exemplul 543 Izomer D: (*R*)-5-(1-(3-(4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi)propan-2-iloxi)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă



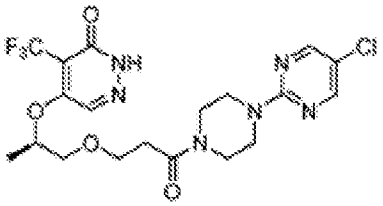
Exemplul 543
Izomer A



Exemplul 543
Izomer B



Exemplul 543
Izomer C



Exemplul 543
Izomer D

Etapa 2: 1-[4-(5-Cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il]-3-(2-hidroxipropoxi)propan-1-onă şi 1-(4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1il)-3-(1-hidroxipropan-2-iloxi)propan -1-onă

O soluţie de Int-A23 (1,5 g, 5,94 mmol, 1 echiv), Cs_2CO_3 (3,9 g, 11,87 mmol, 2 echiv), şi propan-1,2-diol (2,3 g, 30,21 mmol, 5,09 echiv) în ACN (40 mL) a fost agitată timp de 4 ore la 75°C. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN pentru a da 1,4 g (72%) de amestec al compuşilor din titlu ca solid alb. LCMS $[M+H]^+$ 329,12.

Etapa 3: 5-[(1-[3-[4-(5-Cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il]-3-oxopropoxi]propan-2-il)oxi]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă şi 5-(2-(3-(4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi)propoxi)-4-(trifluorometil)-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piridazin-3(2H)-onă

O soluţie de amestec de 1-[4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il]-3-(2-hidroxipropoxi)propan-1-onă şi 1-(4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-(1-hidroxipropan-2-iloxi)propan-1-onă (1,4 g, 4,26 mmol, 1 echiv), Cs_2CO_3 (4,2 g, 12,77 mmol, 3 echiv), şi Int-A6 (4,2 g, 12,77 mmol, 3,00 echiv) în DMF (30 mL) a fost agitată timp de 4 ore la 80°C. Solidele au fost filtrate şi soluţia rezultată a fost stinsă cu 50 mL de apă şi extrasă cu EtOAc (3 × 30 mL). Straturile organice au fost combinate şi soluţia a fost uscată pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrată sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1:1) pentru a da 1,07 g (40%) de amestec al compuşilor din titlu ca ulei galben. LCMS $[M+H]^+$ 621,22.

Etapa 4: Amestec de (S)-5-(1-(3-(4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi)propan-2-iloxi)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă, (S)-5-(2-(3-(4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi)propoxi)-4-(trifluorometil) piridazin-3(2H)-onă, (R)-5-(2-(3-(4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi)propoxi)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă şi (R)-5-(1-(3-(4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi)propan-2-iloxi)-4-(trifluorometil) piridazin-3(2H)-onă

O soluţie de amestec de 5-(2-[3-[4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il]-3-oxopropoxi]propoxi)-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă şi 5-[(1-[3-[4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il]-3-oxopropoxi]propan-2-il)oxi]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (1 g, 1,60 mmol, 1,00 echiv), TFA (4 mL) în DCM (20 mL) a fost agitată timp de 1 oră la RT. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/ACN. Reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC şi Chiral-Prep-HPLC (ID-3 CHIRALPAK, 3 µm, coloană 0,46 × 10 cm, eluând cu MtBE (0,01M NH_3):MeOH=80:20, la un debit de 1 mL/min) pentru a da compuşii din titlu ca solide albe. Stereochimia izomerului A şi izomerului D a fost atribuită analog cu Exemplul 513A, pe baza potenţei PARP7 a enentiomerului mai potent şi analog cu razele X din Exemplul 513A.

Stereochimia absolută pentru izomerii B şi C a fost atribuită arbitrar. (Poziţia grupării metil a fost confirmată prin ^{1}H-RMN).

Exemplul 543 Izomer A: 102,8 mg, 26%, LCMS $[M+H]^+$ 491,1 ^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-*d4*) δ 8,31 (s, 2H), 8,21 (s, 1H), 5,11 (t, *J*= 6,7 Hz, 1H), 3,88 - 3,53 (m, 12H), 2,63 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 1,34 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), tR = 2,283 min.

Exemplul 543 Izomer B: 95,9 mg, 24%, LCMS $[M+H]^+$ 491,1. ^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-*d4*) δ 8,30 (s, 2H), 8,19 (s, 1H), 4,43 - 4,29 (m, 2H), 3,93 - 3,86 (m, 2H), 3,86 - 3,74 (m, 5H), 3,93 - 3,86 (m, 4H), 2,65 (t, *J*= 6,0 Hz, 2H), 1,24 (d, *J*= 6,4 Hz, 3H). tR = 2,890 min.

Exemplul 543 Izomer C: 87,6 mg, 21%, LCMS $[M+H]^+$ 491,1, tR = 3,584 min..

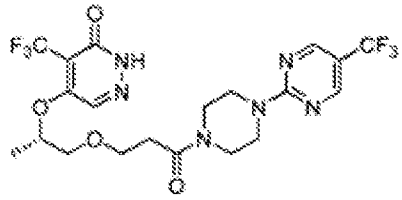
Exemplul 543 Izomer D: 91,8 mg, 23%, LCMS $[M+H]^+$ 491,1, tR = 6,313 min.

Exemplul 544 Izomer A: (*S*)-5-(1-(3-Oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il) piperazin-1-il)propoxi)propan-2-iloxi)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă şi

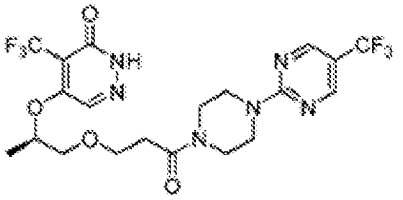
Exemplul 544 Izomer B: (*R*)-5-(1-(3-Oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il) piperazin-1-il)propoxi)propan-2-iloxi)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă şi

Exemplul 544 Izomer C: (*S*)-5-(2-(3-Oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il) piperazin-1-il)propoxi)propoxi)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă şi

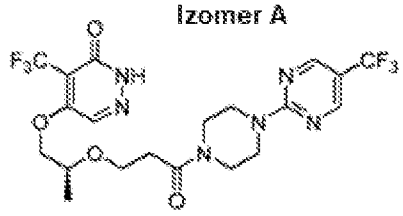
Exemplul 544 Izomer D: (*R*)-5-(2-(3-Oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il) piperazin-1-il)propoxi)propoxi)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă



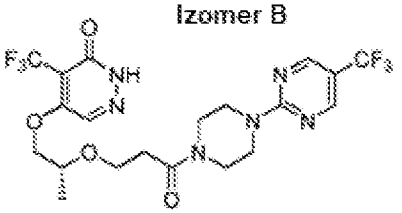
Exemplul 544
Izomer A



Exemplul 544
Izomer B



Exemplul 544
Izomer C



Exemplul 544
Izomer D

Etapa 1: Amestec de 3-(2-hidroxipropoxi)-1-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il) piperazin-1-il)propan-1-onă şi 3-(1-hidroxipropan-2-iloxi)-1-(4-(5-(trifluorometil) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)propan-1-onă

O soluţie de Int-A21 (1 g, 3,49 mmol, 1,00 echiv), propan-1,2-diol (1,33 g, 17,48 mmol, 5,00 echiv), şi Cs_2CO_3 (2,3 g, 7,06 mmol, 2,00 echiv) în ACN (30 mL) a fost agitată timp de 8 ore la 75°C. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/ACN pentru a da 930 mg (73%) de amestec al compuşilor din titlu amestec ca solid alb. LCMS $[M+H]^+$ 363,17.

Etapa 2: Amestec de 5-(1-(3-oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)propoxi)propan-2-iloxi)-4-(trifluorometil)-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piridazin -3(2H)-onă şi 5-(2-(3-oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il) propoxi)propoxi)-4-(trifluorometil)-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piridazin-3(2H)-onă

O soluţie de amestec de 3-(2-hidroxipropoxi)-1-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)propan-1-onă şi de amestec de 3-(1-hidroxipropan-2-iloxi)-1-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)propan-1-onă (1,3 g, 3,59 mmol, 1,00 echiv), Int-A6 (1,4 g, 4,26 mmol, 1,20 echiv), şi Cs_2CO_3 (3,5 g, 10,74 mmol, 3,00 echiv) în DMF (15 mL) a fost agitată timp de 6 ore la 80°C. Solidele au fost filtrate şi soluţia rezultată a fost stinsă cu apă (50 mL) şi extrasă cu EtOAc (3 x 60 mL) şi straturile organice au fost combinate. Soluţia a fost uscată pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrată sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/hexan (1:1) pentru a da 1,6 g (68%) de compuşi din titlu ca ulei galben. LCMS $[M+H]^+$ 655,25.

Etapa 3: (S)-5-(1-(3-oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il) propoxi)propan-2-iloxi)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă, (R)-5-(1-(3-oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)propoxi)propan-2-iloxi)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă, (S)-5-(2-(3-oxo-3-(4-(5-(trifluorometil) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)propoxi)propoxi)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă şi (R)-5-(2-(3-oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il) propoxi)propoxi)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă

O soluţie de 5-(1-(3-oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il) propoxi)propan-2-iloxi)-4-(trifluorometil)-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piridazin-3(2H)-onă şi un amestec de 5-(2-(3-oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il) propoxi)propoxi)-4-(trifluorometil)-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piridazin-3(2H)-onă (1,54 g, 2,35 mmol, 1 echiv), şi TFA (2 mL) în DCM (10 mL) au fost agitate timp de 0,5 ore la RT. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/ACN. Reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC şi Chiral-Prep-HPLC (Lux Amylose-1, 3 µm, coloană 4,6 x 100 mm, eluând cu EtOH (0,1% DEA), la un debit de 4 mL/min). Stereochimia absolută a izomerilor A şi B a fost atribuită analog cu Exemplul 513A, pe baza potenţei PARP7 a enentiomerului mai potent şi analog cu razele X din Exemplul 513A. Stereochimia absolută pentru izomerul C şi izomerul D a fost atribuită arbitrar. (Poziţia grupării metil a fost confirmată prin ^{1}H-RMN). Izomerii A-D au fost izolaţi ca solide albe.

Exemplul 544 Izomer A: 102,5 mg, 8%, LCMS $[M+H]^+$ 525,25. ^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-d_4) δ 8,61 (s, 2H), 8,23 (s, 1H), 5,16 - 5,09 (m ,1H), 3,99 - 3,78 (m, 4H), 3,81 - 3,68 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,65 - 3,56 (m, 6H), 2,71 - 2,61 (t, J = 5,7 Hz ,2H), 1,37 (d, J = 6,3 Hz, 3H). tR = 1,369 min.

Exemplul 544 Izomer B: 56,3 mg, 5%, LCMS $[M+H]^+$ 525,20, tR = 1,636 min.

Exemplul 544 Izomer C: 39 mg, 3%, LCMS $[M+H]^+$ 525,25, ^1H RMN (300 MHz, Metanol-d_4) δ 8,60 (s, 2H), 8,22 (s, 1H), 4,47 - 4,32 (m, 2H), 4,00 - 3,75 (m, 7H), 3,70-3,68 (m, 4H), 2,68 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 1,27 (d, J = 6,4 Hz, 3H). tR = 2,835 min.

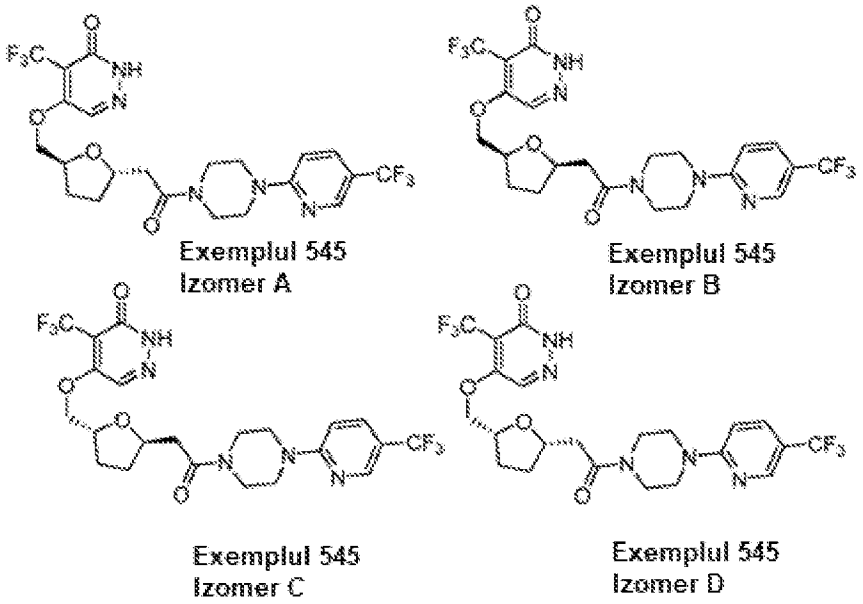
Exemplul 544 Izomer D: 27,2 mg, 2%, LCMS $[M+H]^+$ 525,25, tR = 2,039 min.

Exemplul 545 Izomer A: 5-[[(2*S*,5*S*)-5-(2-Oxo-2-[4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il] piperazin-1-il]etil)oxolan-2-il]metoxi]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă şi

Exemplul 545 Izomer B: 5-[[(2S,5R)-5-(2-oxo-2-[4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il] piperazin-1-il]etil)oxolan-2-il]metoxi]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă şi

Exemplul 545 Izomer C: 5-[[(2*R*,5*R*)-5-(2-oxo-2-[4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il] piperazin-1-il]etil)oxolan-2-il]metoxi]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă şi

Exemplul 545 Izomer D: 5-[[(2*R*,5*S*)-5-(2-oxo-2-[4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il] piperazin-1-il]etil)oxolan-2-il]metoxi]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă



Etapa 1: 5-[[5-(2-Oxo-2-[4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il]etil)oxolan-2-il]metoxi]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de Int-A17 (700 mg, 1,87 mmol, 1 echiv), Int-A6 (1849,2 mg, 5,62 mmol, 3,00 echiv), şi Cs_2CO_3 (1,8 g, 5,62 mmol, 3 echiv) în ACN (10 mL) a fost agitată timp de 2 ore la 80°C. Solidele au fost filtrate şi amestecul rezultat a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (99/1) pentru a da 788 mg (63%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS $[M+H]^+$ 666,10.

Etapa 2: 5-[[(2S,5S)-5-(2-oxo-2-[4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il]etil) oxolan-2-il]metoxi]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă, 5-[[(2S,5R)--(2-oxo-2-[4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il]etil)oxolan-2-il]metoxi]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă, 5-[[(2R,5R)-5-(2-oxo-2-[4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il]etil)oxolan-2-il]metoxi]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă şi 5-[[(2R,5S)-5-(2-oxo-2-[4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il]etil)oxolan-2-il]metoxi]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie 5-[[5-(2-oxo-2-[4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il]etil)oxolan-2-il]metoxi]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (888 mg, 1,33 mmol, 1 echiv) şi TFA (2 mL) în DCM (10 mL) a fost agitată timp de 3 ore la RT. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/ACN. Reziduul a fost apoi purificat suplimentar prin Prep-HPLC şi Chiral-Prep-HPLC (IA-3 CHIRALPAK, 3 µm, coloană 0,46 x 5 cm, eluând cu hexan:DCM (5:1)/(0,1%TEA):EtOH=85:15, la un debit de 1 mL/min) rezultând (după atribuirea arbitrară a stereochimiei) compuşii din titlu.

Exemplul 545 Izomer A: 18,4 mg, 3%, LCMS $[M+H]^+$ 536,30. ^1H RMN (300 MHz, Metanol-d_4) δ 8,37 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 9,1, 2,5 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,56 (dd, J = 10,7, 3,2 Hz, 1H), 4,47 - 4,23 (m, 3H), 3,72 (tdd, J = 17,5, 13,2, 8,4 Hz, 8H), 2,78 (dd, J = 15,0, 7,7 Hz, 1H), 2,58 (dd, J = 14,9, 4,9 Hz, 1H), 2,27 - 1,90 (m, 2H), 1,98 - 1,88 (m, 1H), 1,83 - 1,66 (m, 1H). tR = 2,571 min.

Exemplul 545 Izomer B: 17,2 mg, 2%, LCMS $[M+H]^+$ 536,30. ^1H RMN (300 MHz, Metanol-d_4) δ 8,38 (dt, *J* = 2,7, 0,9 Hz, 1H), 8,23 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 9,0, 2,5 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,54 - 4,31 (m, 4H), 3,86 - 3,66 (m, 8H), 3,71 - 3,57 (m, 2H), 2,83 (dd, *J* = 14,5, 7,8 Hz, 1H), 2,59 (dd, *J* = 14,5, 4,8 Hz, 1H), 2,33 - 2,12 (m, 2H), 2,01 - 1,65 (m, 2H), tR = 3,197 min.

Exemplul 545 Izomer C: 16,7 mg 2%, LCMS $[M+H]^+$ 536,30, ^1H RMN (300 MHz, Metanol-d_4) δ 8,37 (dt, *J* = 2,8, 0,9 Hz, 1H), 8,25 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,80 - 7,70 (m, 1H), 6,88 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,56 (dd, *J* = 10,7, 3,2 Hz, 1H), 4,47 - 4,23 (m, 3H), 3,72 (tdd, *J* = 17,5, 13,2, 8,4 Hz, 8H), 2,78 (dd, *J* = 14,9, 7,7 Hz, 1H), 2,58 (dd, *J* = 14,9, 4,9 Hz, 1H), 2,27 - 2,08 (m, 2H), 2,02 - 1,89 (m, 1H). 1,83 - 1,64 (m, 1H), tR = 5,305 min.

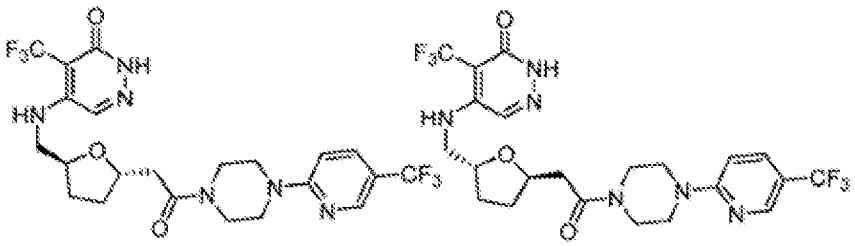
Exemplul 545 Izomer D: 18,4 mg, 3%, LCMS $[M+H]^+$ 536,30, ^1H RMN (300 MHz, Metanol-d_4) δ 8,38 (dt, *J* = 2,7, 1,0 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 9,1, 2,6 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,54 - 4,31 (m, 4H), 3,86 - 3,63 (m, 8H), 2,83 (dd, *J* = 14,6, 7,7 Hz, 1H), 2,59 (dd, *J* = 14,5, 4,8 Hz, 1H), 2,33 - 2,17 (m, 2H), 2,01 - 1,65 (m, 2H), tR = 6,548 min.

Exemplul 546 Izomer A: 5-([[(2S,5S)-5-(2-oxo-2-[4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il] piperazin-1-il]etil)oxolan-2-il]metil]amino)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă şi

Exemplul 546 Izomer B: 5-([[(2R,5R)-5-(2-oxo-2-[4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il] piperazin-1-il]etil)oxolan-2-il]metil]amino)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă şi

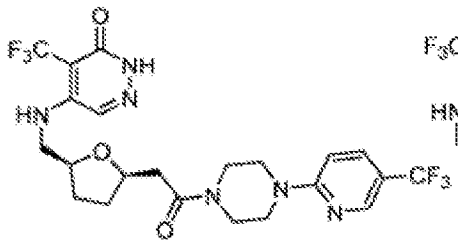
Exemplul 546 Izomer C: 5-([[(2S,5R)-5-(2-oxo-2-[4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il] piperazin-1-il]etil)oxolan-2-il]metil]amino)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă şi

Exemplul 546 Izomer D: 5-([[(2R,5S)-5-(2-oxo-2-[4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il] piperazin-1-il]etil)oxolan-2-il]metil]amino)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă

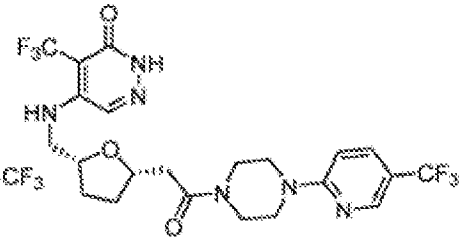


Exemplul 546
Izomer A

Exemplul 546
Izomer B



Exemplul 546
Izomer C



Exemplul 546
Izomer D

Etapa 1: 2-[5-(Azidometil)oxolan-2-il]-1-[4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il]etan-1-onă.

O soluţie de Int-A17 (1 g, 2,68 mmol, 1 echiv), DPPA (3,7 g, 13,44 mmol, 5,02 echiv), şi DBU (1,2 g, 8,03 mmol, 3 echiv) a fost agitată timp de 2 zile la 80°C. Amestecul rezultat a fost concentrat sub presiune redusă şi reziduul purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu cu EtOAc/eter de petrol (2/3) pentru a da 500 mg (47%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS $[M+H]^+$ 399,17.

Etapa 2: 2-[5-(Aminometil)oxolan-2-il]-1-[4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin -1-il]etan-1-onă

O soluţie de 2-[5-(azidometil)oxolan-2-il]-1-[4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il] piperazin-1-il]etan-1-onă (550 mg, 1,38 mmol, 1 echiv), Pd/C (100 mg, 0,94 mmol, 0,68 echiv) în MeOH a fost agitată timp de 2 ore la RT sub o atmosferă de H_2 (g). Solidele au fost filtrate şi amestecul rezultat a fost concentrat sub presiune redusă pentru a da 360 mg (70%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS $[M+H]^+$ 373,19.

Etapa 3: -5-([[-5-(2-Oxo-2-[4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il]etil) oxolan-2-il]metil]amino)-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de Int-A6 (317,8 mg, 0,97 mmol, 1,00 echiv), 2-[5-(aminometil)oxolan-2-il]-1-[4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il]etan-1-onă (360 mg, 0,97 mmol, 1 echiv), TEA (195,6 mg, 1,93 mmol, 2 echiv) în EtOH (10 mL) a fost agitată timp de 2 ore la 50°C. Amestecul rezultat a fost concentrat sub presiune redusă şi reziduul a fost aplicată pe o coloană cu gel de siliciu cu DCM/MeOH (9/1) pentru a da 520 mg (81%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS $[M+H]^+$ 665,26.

Etapa 4: 5-([[(2S,5S)-5-(2-oxo-2-[4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il]etil) oxolan-2-il]metil]amino)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă, 5-([[(2R,5R) -5-(2-oxo-2-[4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il]etil)oxolan-2-il]metil] amino)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă, 5-([[(2S, 5R)-5-(2-oxo-2-[4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il]etil)oxolan-2-il]metil]amino)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă şi 5-([[(2R, 5S)-5-(2-oxo-2-[4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il]etil)oxolan-2-il]metil]amino)-4-(trifluorometil)-2, 3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de 5-([[5-(2-oxo-2-[4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il]etil) oxolan-2-il]metil]amino)-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (520 mg, 0,78 mmol, 1 echiv), şi 2,2,2-trifluoroacetaldehidă (2 mL, 0,02 mmol, 0,03 echiv) în DCM (8 mL) a fost agitată timp de 5 ore la RT. După concentrare sub presiune redusă, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/ACN. Apoi reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC şi Chiral-Prep-HPLC (IE-3 CHIRALPAK, 3 µm, coloană 0,46 x 10 cm, eluând cu (Hex:DCM=5:1)(0,1%DEA):EtOH=50:50, la un debit de 1 mL/min) rezultând (după atribuirea arbitrară a stereochimiei) compuşii din titlu.

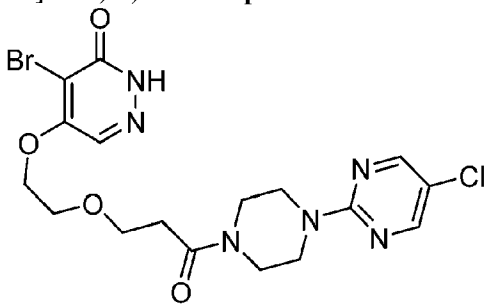
Exemplul 546 Izomer A: 16,4 mg, 4%, LCMS $[M+H]^+$ 535,10, ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 12,41 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,83 (dd, *J* = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 4,17 (q, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,08 - 3,90 (m, 1H), 3,76 - 3,35 (m, 10H), 2,62 (dd, *J* = 15,3, 6,4 Hz, 1H), 2,45 - 2,35 (m, 1H), 2,05 - 1,89 (m, 2H), 1,70 (dq, *J* = 12,1, 6,4 Hz, 1H), 1,62 - 1,47 (m, 1H). tR = 2,294 min.

Exemplul 546 Izomer B: 27,2 mg, 7%, LCMS $[M+H]^+$ 535,10, ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 12,38 (s, 1H), 8,42 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,82 (dd, *J* = 9,1, 2,6 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 4,27 (q, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,18 - 4,10 (m, 1H), 3,85 - 3,45 (m, 10H), 2,69 (dd, *J* = 15,1, 6,5 Hz, 1H), 2,50 - 2,39 (m, 1H), 2,09 (dd, *J* = 11,2, 6,6 Hz, 1H), 2,18-1,90 (m, 2H), 1,78-1,60 (m, 2H). tR = 2,793 min.

Exemplul 546 Izomer C: 40,6 mg, 10%, LCMS $[M+H]^+$ 535,10, ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 12,39 (s, 1H), 8,42 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,82 (dd, *J* = 9,2, 2,6 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 4,25 (q, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,18 - 4,10 (m, 1H), 3,80 - 3,40 (m, 10H), 2,69 (dd, *J* = 15,2, 6,5 Hz, 1H), 2,49 - 2,39 (m, 1H), 2,08 - 1,90 (m, 2H), 1,80 - 1,60 (m, 2H). tR = 3,208 min.

Exemplul 546 Izomer D: 11,1 mg, 3%, LCMS $[M+H]^+$ 535,10, ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 12,41 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,83 (dd, *J* = 9,1, 2,6 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 4,18 (t, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,08 - 3,90 (m, 1H), 3,69 - 3,36 (m, 10H), 2,62 (dd, *J* = 15,4, 6,4 Hz, 1H), 2,41 (dd, *J* = 15,4, 6,3 Hz, 1H), 2,11 - 1,85 (m, 2H), 1,69 (s, 1H), 1,59-1,47 (m, 1H). tR = 4,088 min

Exemplul 547: 4-Bromo-5-(2-[3-[4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il]-3-oxopropoxi]etoxi)-2,3-dihidropiridazin-3-onă

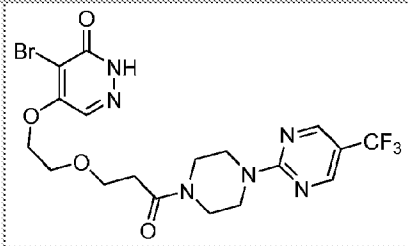


Etapa 1: 4-Bromo-5-(2-[3-[4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il]-3-oxopropoxi] etoxi)-2,3-dihidropiridazin-3-onă

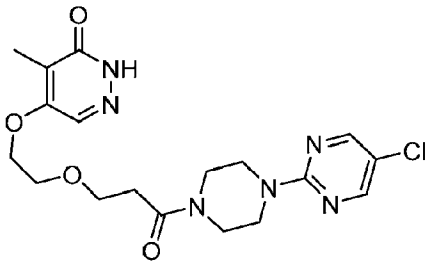
O soluţie de Int-A14 (150 mg, 0,49 mmol, 1 echiv), HOBT (99,0 mg, 0,73 mmol, 1,5 echiv), EDCI (140,5 mg, 0,73 mmol, 1,5 echiv), DIPEA (189,4 mg, 1,47 mmol, 3 echiv) şi Int-A3 (97,0 mg, 0,49 mmol, 1,00 echiv) în DMF (7 mL, 0,10 mmol, 0,20 echiv) a fost agitată timp de 1 oră la RT, şi apoi soluţia rezultată a fost purificată prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN şi a fost purificată suplimentar prin Prep-HPLC pentru a da compusul din titlu ca solid alb (13,3 mg, 6%). LCMS $[M+H]^+$ 489,10 [M+H], ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,16 (s, 1H), 8,43 (s, 2H), 8,07 (s, 1H), 4,47 - 4,50 (m, 2H), 3,75 - 3,66 (m, 8H), 3,60 - 3,52 (m, 4H), 2,64 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H).

Următorul exemplu din Tabelul E6 a fost preparat în mod similar din Int-A14 şi intermediarul adecvat Int-A2 în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 547.

Tabelul E6

Exemplu	Nume, structură, şi date analitice	Int.
Exemplul 548		Int-A2 şi Int-A14
	4-Bromo-5-[2-(3-oxo-3-[4-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il] piperazin-1-il]propoxi)etoxi]-2,3-dihidropiridazin-3-onă;	
	LCMS: $[M+H]^+$ 522,95;	
	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,72 (s, 2H), 8,08 (s, 1H), 4,48 - 4,45 (m, 2H), 3,84 - 3,72 (m, 8H), 3,62 - 3,55 (m, 4H), 2,65 (t, J = 6,5 Hz, 2H).	

Exemplul 549: 5-(2-[3-[4-(5-Cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il]-3-oxopropoxi] etoxi)-4-metil-2,3-dihidropiridazin-3-onă

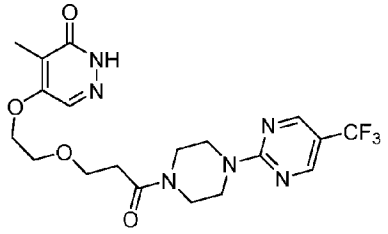


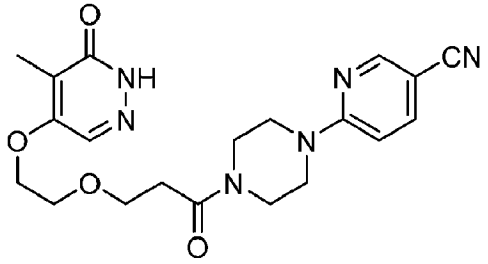
Etapa 1: 5-(2-[3-[4-(5-Cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il]-3-oxopropoxi]etoxi)-4-metil-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de Int-A15 (300 mg, 1,24 mmol, 1 echiv), Int-A3 (370,0 mg, 1,36 mmol, 1,1 echiv), DIPEA (480,2 mg, 3,72 mmol, 3 echiv), şi HATU (518,0 mg, 1,36 mmol, 1,1 echiv) în DMF (8 mL) a fost agitată 2 ore la 25°C. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/ACN şi reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC pentru a da compusul din titlu (76,3 mg, 15%) ca solid alb. LCMS $[M+H]^+$ 423,15, ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,78 (s, 1H), 8,44 (s, 2H), 8,01 (s, 1H), 4,36 - 4,27 (m, 2H), 3,80 - 3,63 (m, 8H), 3,54 (d, J = 5,8 Hz, 4H), 2,63 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 1,85 (s, 3H).

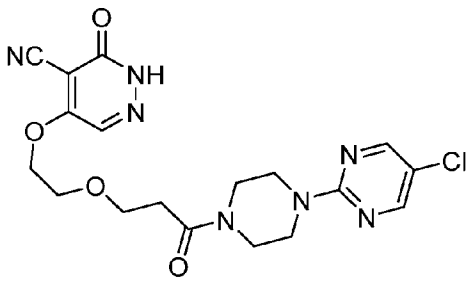
Următoarele exemple din Tabelul E7 au fost preparate în mod similar din Int-A15 şi intermediari adecvaţi în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 549.

Tabelul E7

Exemplu	Nume, structură, şi date analitice	Int.
Exemplul 550		Int-A2 şi Int-A15
	4-Metil-5-[2-(3-oxo-3-[4-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperazin-1-il]propoxi)etoxi]-2,3-dihidropiridazin-3-onă;	
	LCMS: $[M+H]^+$ 457,17;	
	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 12,76 (s, 1H), 8,70 (d, J = 0,9 Hz, 2H), 7,99 (s, 1H), 4,30 (dd, J = 5,5, 3,4 Hz, 2H), 3,79 (dd, J = 15,3, 5,5 Hz, 4H), 3,74 -	

Exemplu	Nume, structură, şi date analitice	Int.
	3,65 (m, 4H), 3,55 (s, 4H), 2,61 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 1,83 (s, 3H).	
Exemplul 551		Int-A4 şi Int-A15
	6-[4-(3-[2-[(5-Metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)oxi]etoxi] propanoil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril;	
	LCMS: $[M+H]^+$ 413,19;	
	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 8,51 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,88 (dd, *J* = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,37 - 4,28 (m, 2H), 3,78 - 3,53 (m, 12H), 2,64 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 1,86 (s, 3H).	

Exemplul 552: 5-(2-[3-[4-(5-Cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il]-3-oxopropoxi]etoxi) -3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-carbonitril

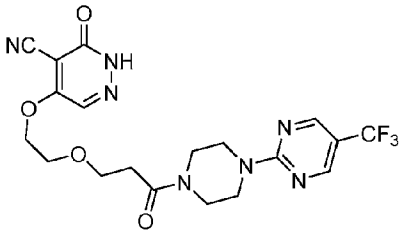


Etapa 1: 5-(2-[3-[4-(5-Cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il]-3-oxopropoxi]etoxi)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-carbonitril

O soluţie de Int-A16 (150 mg, 0,59 mmol, 1 echiv), EDCI (124,8 mg, 0,65 mmol, 1,10 echiv), HOBT (88 mg, 0,65 mmol, 1,10 echiv), şi Int-A3 (130 mg, 0,65 mmol, 1,10 echiv) în DMF (15 mL) a fost agitată timp de 1,5 ore la RT. După concentrare sub presiune redusă, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/ACN şi reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC pentru a da (34,8 mg, 14%) ca solid alb. LCMS $[M+H]^+$ 433,85, ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 13,52 (s, 1H), 8,45 (s, 2H), 8,30 (s, 1H), 4,65 - 4,57 (m, 2H), 3,81 - 3,64 (m, 8H), 3,34 (s, 4H), 2,63 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H).

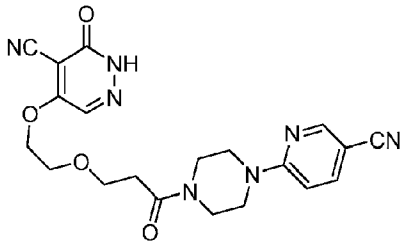
Următorul exemplu din Tabelul E8 a fost preparat în mod similar din Int-A16 şi intermediarul adecvat Int-A2, în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 552.

Tabelul E8

Exemplu	Nume, structură, şi date analitice	Int.
Exemplul 553		Int-A2 şi Int-A16
	3-Oxo-5-[2-(3-oxo-3-[4-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperazin-1-il]propoxi)etoxi]-2,3-dihidropiridazin-4-carbonitril;	
	LCMS: $[M+H]^+$ 468,2;	
	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 13,49 (s, 1H), 8,70 (d, *J* = 0,9 Hz, 2H), 8,27 (s, 1H), 4,58 (dd, *J* = 5,1, 3,2 Hz, 2H), 3,98 - 3,76 (m, 8H), 3,55 (t, *J* = 5,3 Hz,	

Exemplu	Nume, structură, şi date analitice	Int.
	4H), 2,61 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H).	

Exemplul 554: 5-(2-[3-[4-(5-Cianopiridin-2-il)piperazin-1-il]-3-oxopropoxi]etoxi)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-carbonitril



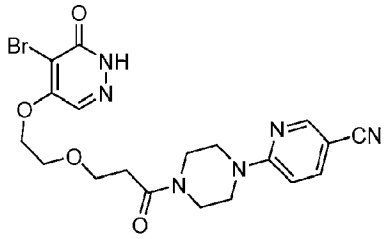
Etapa 1: 5-(2-[3-[4-(5-Cianopiridin-2-il)piperazin-1-il]-3-oxopropoxi]etoxi)-3-oxo-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-4-carbonitril

O soluţie de Int-A19 (130 mg, 0,21 mmol, 1 echiv) şi CuCN (40 mg, 0,45 mmol, 2,09 echiv) în NMP (10 mL) a fost agitată 1 zi la 120°C. Reacţia a fost apoi stinsă prin adăugarea a 20 mL de apă. Soluţia rezultată a fost extrasă cu EtOAc şi straturile organice au fost combinate şi uscate pe sulfat de sodiu anhidru. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/ACN pentru a da 50 mg (42%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS $[M+H]^+$ 554,25.

Etapa 2: -5-(2-[3-[4-(5-Cianopiridin-2-il)piperazin-1-il]-3-oxopropoxi]etoxi)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-carbonitril

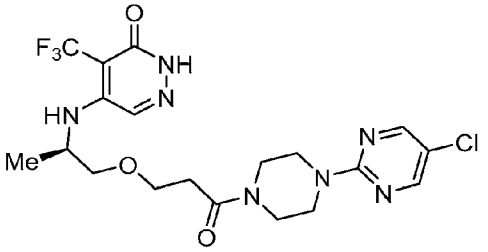
O soluţie de 5-(2-[3-[4-(5-cianopiridin-2-il)piperazin-1-il]-3-oxopropoxi]etoxi)-3-oxo-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-4-carbonitril (50 mg, 0,09 mmol, 1 echiv) în HCl/dioxan (2 mL) a fost agitată timp de 24 ore la RT. Solventul a fost concentrat sub vid şi reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN urmată de purificare suplimentară prin Prep-HPLC pentru a da compusul din titlu (3,4 mg, 9%) ca solid alb. LCMS $[M+H]^+$ 424,3, ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 8,50 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,87 (dd, *J* = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H),4,59 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H), 3,80 - 3,68 (m, 8H), 3,56 (s, 4H), 2,62 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H).

Exemplul 555: 6-[4-(3-[2-[(5-Bromo-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)oxi]etoxi] propanoil)piperazin-1-il] piridin-3-carbonitril



O soluţie de Int-A19 (170 mg, 0,28 mmol, 1 echiv) şi TFA (0,7 mL) în DCM (7 mL) a fost agitată timp de 3 ore la RT. Solventul a fost concentrat sub vid şi reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/ACN şi apoi reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC pentru a da compusul din titlu (38,5 mg, 29%) ca solid alb. LCMS $[M+H]^+$ 477,31, ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 9,65 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,85 (dd, *J* = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,44 (dd, *J* = 5,2, 3,4 Hz, 2H), 3,77 - 3,57 (m, 8H), 3,35-3,30 (m, 4H), 2,60 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H).

Exemplul 556: 5-[[(2R)-1-[3-[4-(5-Cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il]-3-oxopropoxi] propan-2-il]amino]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă



Etapa 1: 5-[[(2R)-1-Hidroxipropan-2-il]amino]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de Int-A6 (1 g, 3,04 mmol, 1,00 echiv), (2*R*)-2-aminopropan-1-ol (229 mg, 3,05 mmol, 1,00 echiv) şi TEA (616 mg, 6,09 mmol, 2,00 echiv) în EtOH (20 mL) a fost agitată timp de 1 oră la 60°C. Soluţia rezultată a fost concentrată sub vid, şi reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1:1) pentru a da 1,03 g (92%) de compus din titlu ca ulei maro deschis. LCMS $[M+H]^+$ 368,15.

Etapa 2: 3-[(2R)-2-[[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]propoxi]propanoat de metil

O soluţie de 5-[[(2R)-1-hidroxipropan-2-il]amino]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (1 g, 2,72 mmol, 1,00 echiv), prop-2-enoat de metil (1,17 g, 0,01 mmol, 5,00 echiv) şi Cs_2CO_3 (2,65 g, 8,13 mmol, 3,00 echiv) în ACN (25 mL) a fost agitată timp de 3 ore la RT. Solidele au fost filtrate şi soluţia rezultată a fost concentrată sub vid, şi reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (3:7) pentru a da 604 mg (49%) de compus din titlu ca ulei maro deschis. LCMS $[M+H]^+$ 454,53.

Etapa 3: 3-[(2R)-2-[[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino] propoxi]propanoat de metil

O soluţie de 3-[(2R)-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-11,6-dihidropiridazin-4-il]amino]propoxi]propanoat de metil (600 mg, 1,32 mmol, 1,00 echiv) şi TFA (1,5 mL) în DCM (6 mL) a fost agitată timp de 1 oră la RT. Soluţia rezultată a fost concentrată sub vid, şi reziduul a fost dizolvat în NH_3 (g) în MeOH (2 mL, 7M) şi agitat timp de 15 min la RT. Soluţia rezultată a fost concentrată sub vid pentru a da 400 mg (94%) de compus din titlu ca ulei maro deschis. LCMS $[M+H]^+$ 324,11.

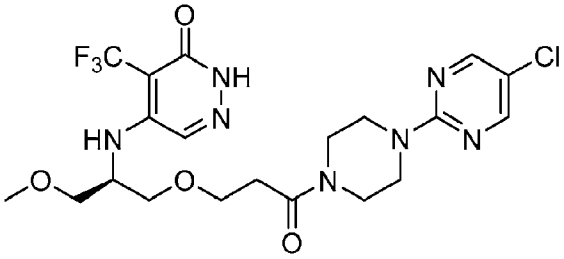
Etapa 4: Acid 3-[(2R)-2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino propoxi]propanoic

O soluţie de 3-[(2R)-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino] propoxi]propanoat de metil (400 mg, 1,24 mmol, 1 echiv) şi LiOH (148,2 mg, 6,19 mmol, 5,00 echiv) în MeOH (5 mL) şi H_2O (1 mL) a fost agitată timp de 4 ore la RT, şi apoi valoarea pH-ului soluţiei a fost ajustată la 4 cu HCl (1 M). Solidul a fost colectat prin filtrare pentru a da 115 mg (30%) de compus din titlu ca solid galben. LCMS $[M+H]^+$ 310,10.

Etapa 5: 5-[[(2R)-1-[3-[4-(5-Cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il]-3-oxopropoxi] propan-2-il]amino]-4-(trifluorometil)-2, 3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de acid 3-[(2R)-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] amino]propoxi]propanoic (115 mg, 0,37 mmol, 1 echiv), Int-A3 (73,9 mg, 0,37 mmol, 1,00 echiv), HATU (141,4 mg, 0,37 mmol, 1,00 echiv) şi DIPEA (96,1 mg, 0,74 mmol, 2,00 echiv) în DMF (4 mL) a fost agitată timp de 40 min la RT, şi apoi soluţia rezultată a fost diluată cu 20 mL de H_2O, extrasă cu 3 × 20 mL de EtOAc şi straturile organice au fost combinate, spălate cu 1 × 20 mL de saramură şi concentrate sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN pentru a da compusul din titlu ca solid alb. LCMS $[M+H]^+$ 490,05, ^1H RMN (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 12,32 (s, 1H), 8,46 (d, *J* = 5,7Hz, 2H), 7,91 (s, 1H), 6,29 (dd, *J* = 8,4, 4,2 Hz, 1H), 4,19 - 4,10 (m, 1H), 3,74 -3,62 (m, 6H), 3,53 - 3,48 (m, 6H), 2,59 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 1,15 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Exemplul 557: 5-[[(2*R*)-1-[3-[4-(5-Cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il]-3-oxopropoxi] -3-metoxipropan-2-il]amino]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă



Etapa 1: Acid (2R)-3-metoxi-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]propanoic

O soluţie de clorhidrat de axid (2*R*)-2-amino-3-metoxipropanoic (310 mg, 1,99 mmol, 1,00 echiv), TEA (500 mg, 4,94 mmol, 2,00 echiv) şi Int-A6 (800 mg, 2,43 mmol, 1,20 echiv) în EtOH (5 mL) a fost agitată timp de 1 oră la 60°C, şi apoi soluţia rezultată a fost concentrată sub vid pentru a da 1,2 g de compus brut din titlu ca ulei galben. LCMS $[M+H]^+$ 412,15.

Etapa 2: 5-[[(2S)-1-Hidroxi-3-metoxipropan-2-il]amino]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2, 3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de acid (2*R*)-3-metoxi-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]propanoic (1,2 g, 2,92 mmol, 1,00 echiv) în BH_3 THF (1M, 20 mL) a fost agitată timp de 1 oră la RT, şi apoi soluţia rezultată a fost stinsă prin adăugarea a 100 mL de apă, extrasă cu 3 x 100 mL de EtOAc şi straturile organice au fost combinate şi concentrate sub vid. Reziduul a fost apoi purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/ACN pentru a da 840 mg (72%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS $[M+H]^+$ 398,17.

Etapa 3: 3-[(2R)-3-Metoxi-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)propoxi)propanoat de metil

O soluţie de 5-[[(2*S*)-1-hidroxi-3-metoxipropan-2-il]amino]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (800 mg, 2,01 mmol, 1,00 echiv), Cs_2CO_3 (1967,4 mg, 6,04 mmol, 3 echiv) şi prop-2-enoat de metil (1732,8 mg, 20,13 mmol, 10 echiv) în ACN (10 mL) a fost agitată timp de 2 ore la RT, şi apoi solidele au fost filtrate. Soluţia rezultată a fost concentrată sub vid, şi reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol pentru a da 420 mg (43%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS $[M+H]^+$ 484,20.

Etapa 4: 3-[(2R)-3-Metoxi-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] amino]propoxi]propanoat de metil

O soluţie de 3-[(2R)-3-metoxi-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-11,6-dihidropiridazin-4-il]amino]propoxi]propanoat de metil (400 mg, 0,83 mmol, 1 echiv) şi TFA (1 mL) în DCM (5 mL) a fost agitată timp de 1 oră la RT, şi apoi soluţia rezultată a fost concentrată sub vid pentru a da 500 mg de compus din titlu ca ulei brut galben. LCMS $[M+H]^+$ 354,12.

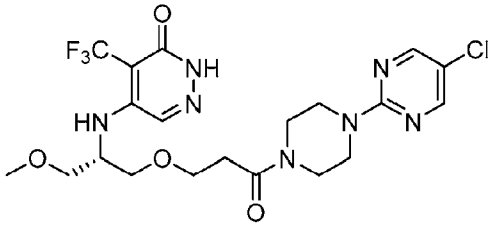
Etapa 5: 3-[(2R)-3-Metoxi-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] amino]propoxi]propanoat de metil

O soluţie de 3-[(2*R*)-3-metoxi-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]propoxi]propanoat de metil (500 mg, 1,42 mmol, 1 echiv) şi LiOH (67,8 mg, 2,83 mmol, 2,00 echiv) în MeOH (10 mL) şi H_2O (2 mL) a fost agitată timp de 2 ore la RT, şi apoi valoarea pH-ului soluţiei rezultate a fost ajustată la 5 cu TFA şi concentrată sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/ACN pentru a da 230 mg (48%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS $[M+H]^+$ 340,11.

Etapa 6: 5-[[(2R)-1-[3-[4-(5-Cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il]-3-oxopropoxi]-3-metoxipropan-2-il]amino]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de acid 3-[(2*R*)-3-metoxi-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]propoxi]propanoic (200 mg, 0,59 mmol, 1 echiv), DIPEA (152,4 mg, 1,18 mmol, 2 echiv), HATU (224,1 mg, 0,59 mmol, 1 echiv) şi Int-A3 (117,1 mg, 0,59 mmol, 1 echiv) în DMF (2 mL) a fost agitată timp de 1 oră la RT, şi apoi soluţia rezultată a fost purificată prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/ACN. Reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC pentru a da compusul din titlu (84,2 mg, 27%) ca solid alb. LCMS $[M+H]^+$ 520,10, ^1H RMN (300 MHz, Metanol-d_4) δ 8,33 (s, 2H), 7,97 (s, 1H), 4,21 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 3,86 - 3,51 (m, 14H), 3,38 (s, 3H), 2,70 (t, J = 6,0 Hz, 2H).

Exemplul 558: 5-[[(2S)-1-[3-[4-(5-Cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il]-3-oxopropoxi] -3-metoxipropan-2-il] amino]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă



Etapa 1: (2R)-2-Amino-3-metoxipropan-1-ol

O soluţie de acid (2*S*)-2-amino-3-metoxipropanoic (2 g, 16,79 mmol, 1 echiv) în BH_3·THF (20 mL, 1M) a fost agitată timp de 1 oră la RT după care reacţia a fost stinsă cu MeOH (20 mL). Soluţia rezultată a fost concentrată sub vid pentru a da 2,2 g de compus din titlu ca ulei brut incolor. LCMS $[M+H]^+$ 106,08.

Etapa 2: 5-[[(2R)-1-Hidroxi-3-metoxipropan-2-il]amino]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2, 3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de (2*R*)-2-amino-3-metoxipropan-1-ol (500 mg, 4,76 mmol, 1 echiv), TEA (962,5 mg, 9,51 mmol, 2,0 echiv) şi Int-A6 (1560 mg, 4,74 mmol, 1,00 echiv) în EtOH (10 mL) a fost agitată timp de 1 oră la 60°C. Soluţia rezultată a fost concentrată sub vid, şi apoi reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1/1) pentru a da 850 mg (45%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS $[M+H]^+$ 398,17.

Etapa 3: 3-[(2S)-3-Metoxi-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]propoxi]propanoat de metil

O soluţie de 5-[[(2*R*)-1-hidroxi-3-metoxipropan-2-il]amino]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (800 mg, 2,01 mmol, 1 echiv), Cs_2CO_3 (1967,4 mg, 6,04 mmol, 3 echiv) şi prop-2-enoat de metil (1732,8 mg, 20,13 mmol, 10 echiv) în ACN (10 mL) a fost agitată timp de 2 ore la RT. Solidele au fost filtrate şi soluţia rezultată a fost concentrată sub presiune redusă. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol pentru a da 620 mg (64%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS $[M+H]^+$ 484,20.

Etapa 4: 3-[(2S)-3-Metoxi-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] amino]propoxi]propanoat de metil

O soluţie de 3-[(2S)-3-metoxi-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]propoxi]propanoat de metil (600 mg, 1,24 mmol, 1 echiv) şi TFA (1 mL) în DCM (5 mL) a fost agitată timp de 1 oră la RT şi apoi soluţia rezultată a fost concentrată sub vid pentru a da 650 mg de compus din titlu ca ulei galben. LCMS $[M+H]^+$ 354,12.

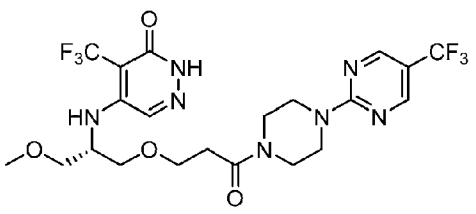
Etapa 5: Acid 3-[(2S)-3-metoxi-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]propoxi]propanoic

O soluţie de 3-[(2S)-3-metoxi-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]propoxi]propanoat de metil (600 mg, 1,70 mmol, 1 echiv) şi LiOH (406,7 mg, 16,98 mmol, 10 echiv) în MeOH (10 mL) şi H_2O (2 mL) a fost agitată timp de 2 ore la RT, şi apoi soluţia rezultată a fost concentrată sub vid şi reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN pentru a da 260 mg (45%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS $[M+H]^+$ 340,11.

Etapa 6: 5-[[(2S)-1-[3-[4-(5-Cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il]-3-oxopropoxi]-3-metoxipropan-2-il]amino]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de acid 3-[(2*S*)-3-metoxi-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]propoxi]propanoic (250 mg, 0,74 mmol, 1 echiv), HATU (280,2 mg, 0,74 mmol, 1,0 echiv), DIPEA (190,5 mg, 1,47 mmol, 2,0 echiv) şi Int-A3 (146,4 mg, 0,74 mmol, 1 echiv) în DMF (2 mL) a fost agitată timp de 1 oră la RT, şi apoi soluţia rezultată a fost purificată prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/ACN. Reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC pentru a da compusul din titlu (121 mg, 32%) ca solid alb. LCMS $[M+H]^+$ 520,05. ^1H RMN (300 MHz, Metanol-d_4) δ 8,33 (s, 2H), 7,96 (s, 1H), 4,21 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,84-3,55 (m, 14H), 3,38 (s, 3H), 2,72 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H).

Exemplul 559: 5-[[(2S)-1-Metoxi-3-(3-oxo-3-[4-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il] piperazin-1-il]propoxi)propan-2-il]amino]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă



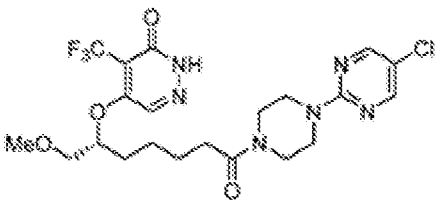
O soluţie de acid 3-[(2S)-3-metoxi-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]propoxi]propanoic (Exemplul 558, Etapa 5; 100 mg, 0,29 mmol, 1 echiv), HATU (112,1 mg, 0,29 mmol, 1,0 echiv), Int-A2 (68,4 mg, 0,29 mmol, 1 echiv) şi DIPEA (76,2 mg, 0,59 mmol, 2,0 echiv) în DMF (2 mL) a fost agitată timp de 1 oră la RT. Soluţia rezultată a fost purificată prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CAN, după care a fost concentrată sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC pentru a da compusul din titlu (56,7 mg, 35%) ca solid alb. LCMS $[M+H]^+$ 554,30. ^1H RMN (300 MHz, Metanol-*d4*) δ 8,61 (d, *J* = 0,9 Hz, 2H), 7,98 (s, 1H), 4,23 (t, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,98 - 3,60 (m, 12H), 3,59 - 3,52 (m, 2H) 3,39 (s, 3H), 2,71 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H).

Exemplul 560 Izomer A: 5-[(2*S*)-2-[3-[4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il]-3-oxopropoxi]-3-metoxipropoxi]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă şi

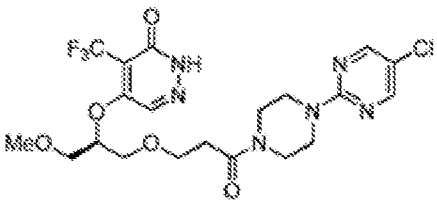
Exemplul 560 Izomer B: 5-[(2*R*)-2-[3-[4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il]-3-oxopropoxi]-3-metoxipropoxi]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă şi

Exemplul 560 Izomer C: 5-[[(2*S*)-1-[3-[4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il]-3-oxopropoxi]-3-metoxipropan-2-il]oxi]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă şi

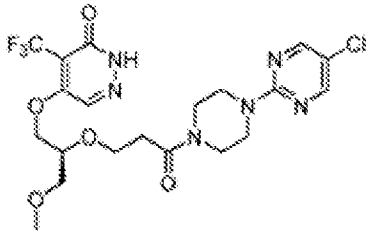
Exemplu Izomer D: 5-[[(2*R*)-1-[3-[4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il]-3-oxopropoxi]-3-metoxipropan-2-il]oxi]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă



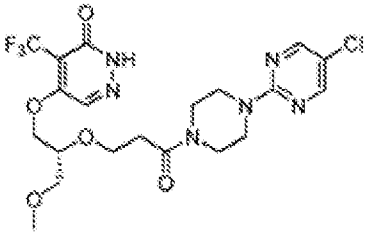
Exemplul 560
Izomer A



Exemplul 560
Izomer B



Exemplul 560
Izomer C



Exemplul 560
Izomer D

Etapa 1: Amestec de 1-[4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il]-3-(2-hidroxi-3-metoxipropoxi)propan-1-onă şi 1-(4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-((1-hidroxi-3-metoxipropan-2-il)oxi)propan-1-onă

O soluţie de Int-A23 (1 g, 3,96 mmol, 1 echiv), 3-metoxipropan-1,2-diol (5,0 g, 0,05 mmol, 12 echiv) şi Cs_2CO_3 (2,6 g, 0,01 mmol, 2,0 echiv) în ACN (30 mL) a fost agitată timp de 15 ore la 70°C, şi apoi solidele au fost filtrate şi soluţia rezultată a fost concentrată sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/ACN pentru a da 800 mg (56%) de amestec al compuşilor din titlu ca alb ulei. LCMS: $[M+H]^+$ 359,14.

Etapa 2: Amestec de 5-((1-(3-(4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi)-3-metoxipropan-2-il)oxi)-4-(trifluorometil)-2-((2-(trimetilsilil)etoxi) metil)piridazin-3(2H)-onă şi 5-(2-(3-(4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi)-3-metoxipropoxi)-4-(trifluorometil)-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil) piridazin-3(6H)-onă

Un amestec de 1-[4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il]-3-(2-hidroxi-3-metoxipropoxi)propan-1-onă şi 1-(4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-((1-hidroxi-3-metoxipropan-2-il)oxi)propan-1-onă (0,72 g, 2,01 mmol, 1 echiv), Cs_2CO_3 (0,98 g, 3,01 mmol, 1,50 echiv) şi Int-A6 (2,4 g, 7,30 mmol, 3,64 echiv) în ACN (15 mL) a fost agitat timp de 4 ore la 80°C, şi apoi solidele au fost filtrate şi soluţia rezultată a fost concentrată sub presiune redusă. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol pentru a da 420 mg (32%) de amestec al compuşilor din titlul ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 651,15.

Etapa 3: Izomer A: 5-[(2S)-2-[3-[4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il]-3-oxopropoxi]-3-metoxipropoxi]-4-(trifluorometil)-2, 3-dihidropiridazin-3-onă şi

Izomer B: 5-[(2R)-2-[3-[4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il]-3-oxopropoxi]-3-metoxipropoxi]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă şi

Izomer C: 5-[[(2S)-1-[3-[4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il]-3-oxopropoxi]-3-metoxipropan-2-il]oxi]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă şi

Izomer D: 5-[[(2R)-1-[3-[4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il]-3-oxopropoxi]-3-metoxipropan-2-il]oxi]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă

Un amestec de 5-((1-(3-(4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi)-3-metoxipropan-2-il)oxi)-4-(trifluorometil)-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piridazin-3(2H)-onă şi 5-(2-(3-(4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi)-3-metoxipropoxi)-4-(trifluorometil)-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piridazin-3(6H)-onă (400 mg, 0,61 mmol, 1 echiv) şi TFA (2 mL) în DCM (10 mL) a fost agitat timp de 1 oră la RT, şi apoi amestecul rezultat a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/ACN, şi apoi reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC şi Chiral-Prep-HPLC. Stereochimia absolută a Izomerului A din Exemplul 560 şi a Izomerului B din Exemplul 560 a fost atribuită pe baza unei structuri cristaline cu raze X a proteinei obţinute din Exemplul 513A, care a confirmat stereochimia absolută (S) a enetiomerului mai potent. Stereochimia Izomerilor C şi D din Exemplele 560 a fost atribuită arbitrar. (Poziţia grupării metil a fost confirmată prin ^{1}H-RMN).

Izomerii A şi B din Exemplul 560: Chiral-Prep-HPLC (IE-3 CHIRALPAK, 3 µm, coloană 0,46 x 10 cm, eluând cu un gradient de MtBE(0,1%DEA):EtOH=90:10, la un debit de 1 mL/min) au dat compuşii din titlu ca solide albe.

Exemplul 560 Izomer A:

LCMS: $[M+H]^+$ 521,05, ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,23 (s, 1H), 8,45 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 8,27 (s, 1H), 5,18 (dd, J = 6,3, 3,0 Hz, 1H), 3,74 - 3,50 (m, 14H), 3,31 (s, 3H), 2,57 (t, J = 6,4 Hz, 2H). tR=3,682 min.

Exemplul 560 Izomer B:

LCMS: $[M+H]^+$ 521,05, ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,23 (s, 1H), 8,46 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 8,28 (s, 1H), 5,18 (dd, J = 6,6, 3,5 Hz, 1H), 3,74 - 3,49 (m, 14H), 3,31 (s, 3H), 2,56 (t, J = 6,5 Hz, 2H). tR = 8,735 min.

Izomerii C şi D din Exemplul 560: Chiral-Prep-HPLC (IG-3 CHIRALPAK, 3 µm, coloană 0,46 × 10 cm, eluând cu un gradient de MtBE(0,1%DEA):EtOH=70:30, la un debit de 1 mL/min) au dat compuşii din titlu ca solide albe.

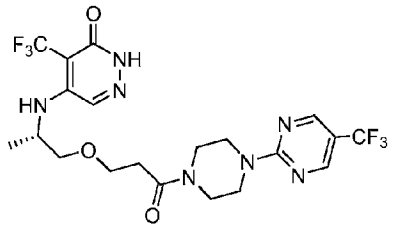
Exemplul 560 Izomer C:

LCMS: $[M+H]^+$ 521,05, ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,31 (s, 1H), 8,46 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 8,24 (s, 1H), 4,52 (dd, J = 10,7, 3,7 Hz, 1H), 4,42 (dd, J = 10,7, 5,6 Hz, 1H), 3,81 - 3,65 (m, 11H), 3,45 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,58 (t, J = 6,6 Hz, 2H). tR = 2,653 min.

Exemplul 560 Izomer D:

LCMS: $[M+H]^+$ 521,05, ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,31 (s, 1H), 8,47 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 8,25 (s, 1H), 4,53 (dd, J = 10,7, 3,7 Hz, 1H), 4,46 - 4,32 (m, 1H), 3,83 - 3,63 (m, 7H), 3,53 -3,46 (m, 4H), 3,45 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,59 (t, J = 6,7 Hz, 2H). tR = 3,471 min.

Exemplul 561: 5-[[(2*S*)-1-(3-Oxo-3-[4-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperazin-1-il]propoxi)propan-2-il]amino]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă



O soluţie de Int-A13 (150 mg, 0,485 mmol, 1 echiv), HATU (184 mg, 0,484 mmol, 1 echiv), DIPEA (0,32 mL, 2 mmol, 4 echiv), şi Int-A2 (148 mg, 0,487 mmol, 1 echiv) în DMF (2 mL) a fost agitată timp de 0,5 ore la 25°C. La amestecul rezultat s-a adăugat etanolamină (0,5 mL) şi amestecul de reacţie a fost agitat timp de 0,5 ore la 25°C. După concentrare sub presiune redusă, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN pentru a da compusul din titlu (50,7 mg, 20%) ca solid alb. LCMS: $[M+H]^+$ 524,20, ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 12,45 (s, 1H),

8,73 (s, 2H), 7,92 (s, 1H), 6,28 (dd, *J* =8,5,4,2 Hz, 1H), 4,13 - 4,18 (m, 1H), 3,90 - 3,75 (m, 4H), 3,63 - 3,73 (m, 2H), 3,60 - 3,45 (m, 6H), 2,60 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 1,16 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H).

Exemplul 561 a fost preparat de asemenea în conformitate cu procedura prezentată mai jos.

Etapa 1: 1-(4-(5-Trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-onă

O soluţie de Int-A2 (300 g, 1,1 mol, 1 echiv), prop-2-enoat de prop-2-enoil (156 g, 1,24 mol, 1,1 echiv) şi TEA (375 g, 3,71 mol, 3,3 echiv) în DCM (2,5 L) a fost agitată timp de 30 min la -40°C. S-au adăugat 2 L de DCM la soluţia rezultată după ce reacţia a fost completă şi soluţia rezultată a fost extrasă cu 2 × 1 L de apă. Straturile organice au fost concentrate şi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1/4). Fracţiunile colectate au fost combinate şi concentrate pentru a da 200 g (62,6%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS: $[M+H]^+$ 287,23.

Etapa 2: 1-(3-oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)propoxi) propan-2-ilcarbamat de (S)-terţ-butil

O soluţie de *N*-[(2*S*)-1-hidroxipropan-2-il]carbamat de *terţ-butil* (244 g, 1,39 mol, 2 echiv), 1-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-onă (200 g, 699 mmol, 1 echiv), şi Cs_2CO_3 (273 g, 838 mmol, 1,2 echiv) în CH_3CN (1,4 L) a fost agitată timp de 24 ore la 25°C. Solidele au fost filtrate şi filtratul a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1/3) pentru a da 257 g (80%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS: $[M+H]^+$ 462,27.

Etapa 3: (S)-3-(2-Aminopropoxi)-1-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)propan-1-onă

O soluţie de 1-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-onă (257 g, 557 mmol, 1 echiv) şi dioxan/HCl (4 mol/L, 1 L) a fost agitată timp de 2 ore la 25°C. Valoarea pH-ului amestecului de reacţie a fost ajustată la 7 prin adăugarea de NaOH (apoasă). După concentrare sub presiune redusă, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN pentru a da 167 g (83,0%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS: $[M+H]^+$ 362,34.

Etapa 4: (S)-2-(4-Metoxibenzil)-5-(1-(3-oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il) piperazin-1-il)propoxi)propan-2-ilamino)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă

O soluţie de (*S*)-3-(2-aminopropoxi)-1-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il) piperazin-1-il)propan-1-onă (167 g, 462 mmol, 1 echiv), Int-A20 (161 g, 505 mmol, 1,1 echiv), şi TEA (210 g, 2,08 mol, 4,5 echiv) în CH_3CN (1,2 L) a fost agitată timp de 6 ore la 25°C. Solidele au fost filtrate şi filtratul a fost combinat şi concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu cu EtOAc/eter de petrol (1/1) pentru a da 230 g (77,3%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS: $[M+H]^+$ 644,41.

Etapa 5: 5-[[(2S)-1-(3-oxo-3-[4-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperazin-1-il] propoxi)propan-2-il]amino]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de (*S*)-2-(4-metoxibenzil)-5-(1-(3-oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)propoxi)propan-2-ilamino)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă (230 g, 358 mmol, 1 echiv) şi TfOH (115 mL) în TFA (1,0 L) a fost agitată timp de 2 ore la 25°C. Reacţia a fost apoi stinsă prin adăugarea a 4,0 L de apă. Soluţia rezultată a fost extrasă cu 2 × 1 L de EtOAc. Valoarea pH-ului straturilor organice a fost ajustată la 8 cu soluţie apoasă de K_2CO_3. Straturile organice au fost combinate şi concentrate. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu cu EtOAc/eter de petrol (4/1). Fracţiunile au fost combinate şi concentrate, urmate de spălarea suplimentară cu EtOAc pentru a da 114g (61,2%) de compus din titlu ca solid cristalin alb. LCMS: $[M+H]^+$ 524,25 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 12,45 (s, 1 H), 8,73 (s, 2 H), 7,91 (s, 1 H), 6,29 - 6,26 (m, 1 H), 4,12 - 4,19 (m, 1 H), 3,81 - 3,85 (m, 4 H), 3,73 - 3,79 (m, 2H), 3,54 - 3,69 (m, 6 H), 2,60 (t, *J* = 9,2 Hz, 2H), 1,16 (d, *J* = 12,4 Hz, 3 H).

Caracterizare de* 5-[[(2*S*)-1-(3-oxo-3-[4-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperazin-1-il]propoxi)propan-2-il]amino]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă *cristalină (Forma A).

Solidul produs din Etapa 5 a fost confirmat ca solid cristalin în conformitate cu analiza XRPD. Tiparul XRPD al 5-[[(2*S*)-1-(3-oxo-3-[4-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperazin-1-il]propoxi)propan-2-il]amino]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onei cristaline („Compusul 561 Forma A" sau „Forma A") este prezentat în Figura 8 şi datele maximelor sunt date mai jos în Tabelul X1.

Tabelul X1. Date ale maximelor XRPD pentru Forma A.

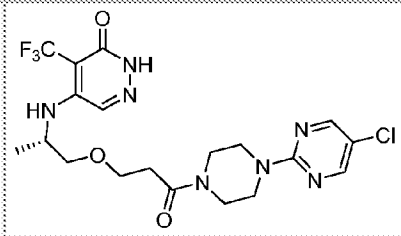
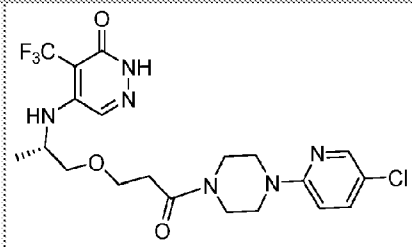
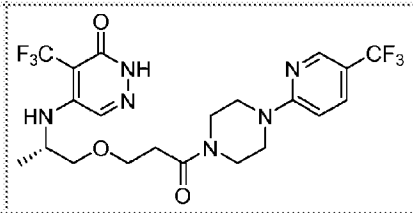
Poz. [°2Th.]	**Înălţime [cts]**	**FWHM Lstânga [°2Th.]**	**Spaţiere d [Å]**	**Int. rel. [%]**
5,8	929,0	0,1	15,4	33,0
10,8	932,8	0,1	8,2	33,1
11,2	202,2	0,1	7,9	7,2
11,9	791,4	0,2	7,5	28,1

Poz. [°2Th.]	Înălțime [cts]	FWHM Lstânga [°2Th.]	Spațiere d [Å]	Int. rel. [%]
12,3	213,6	0,1	7,2	7,6
13,3	515,1	0,1	6,7	18,3
13,5	437,1	0,1	6,6	15,5
13,8	172,1	0,1	6,4	6,1
15,5	541,5	0,1	5,7	19,2
15,8	270,0	0,1	5,6	9,6
16,6	127,7	0,1	5,4	4,5
17,2	2814,9	0,1	5,1	100,0
17,7	645,6	0,1	5,0	22,9
18,0	611,5	0,1	4,9	21,7
18,4	417,5	0,1	4,8	14,8
18,7	163,9	0,1	4,7	5,8
19,5	604,9	0,1	4,5	21,5
20,1	278,7	0,1	4,4	9,9
20,5	506,0	0,1	4,3	18,0
21,0	1121,6	0,1	4,2	39,9
21,6	2094,1	0,1	4,1	74,4
21,8	1357,3	0,1	4,1	48,2
22,1	851,6	0,1	4,0	30,3
22,4	613,7	0,1	4,0	21,8
22,7	1295,5	0,1	3,9	46,0
23,0	2760,9	0,1	3,9	98,1
23,4	1332,8	0,1	3,8	47,4
24,2	379,7	0,1	3,7	13,5
24,7	349,2	0,2	3,6	12,4
24,9	1343,4	0,1	3,6	47,7
25,5	125,9	0,1	3,5	4,5
26,2	113,9	0,1	3,4	4,1
26,7	449,2	0,1	3,3	16,0
27,5	93,8	0,2	3,2	3,3
28,0	176,1	0,1	3,2	6,3
28,7	136,0	0,2	3,1	4,8
30,8	272,1	0,1	2,9	9,7
31,4	138,3	0,3	2,8	4,9
32,7	79,4	0,2	2,7	2,8
36,5	40,6	0,3	2,5	1,4

Forma A prezintă o termogramă DSC având un maxim endoterm la o temperatură de aproximativ 174°C. Forma A prezintă o pierdere în greutate de aproximativ 0,5% când este încălzită la 150°C. Figura 9 prezintă o termogramă DSC şi o termogramă TGA ale Compusului 561 Form A. Figura 10 prezintă o izotermă DVS a Compusului 561 Forma A. Datele sugerează că Forma A poate fi o formă cristalină anhidră.

Următoarele exemple din Tabelul E9 au fost preparate în mod similar în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplu 561.

Tabelul E9

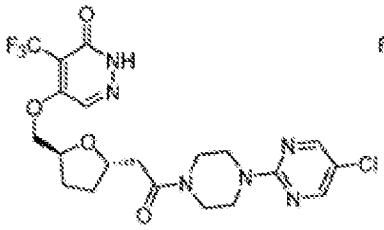
Exemplu	Nume, structură, şi date analitice	Int.
Exemplul 562		Int-A13 şi Int-A3
	5-[[(2*S*)-1-[3-[4-(5-Cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il]-3-oxopropoxi]propan-2-il]amino]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă;	
	LCMS: $[M+H]^+$ 490,0;	
	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,33 (s, 2H), 7,95 (s, 1H), 4,17 (q, *J* = 6,1 Hz, 1H), 3,89 - 3,75 (m, 6H), 3,78 - 3,57 (m, 5H), 3,52 (dd, *J* = 9,7, 6,8 Hz, 1H), 2,71 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 1,27 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).	
Exemplul 563		Int-A13 şi Int-A5
	5-[[(2*S*)-1-[3-[4-(5-Cloropiridin-2-il)piperazin-1-il]-3-oxopropoxi] propan-2-il]amino]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă;	
	LCMS: $[M+H]^+$ 489,35;	
	^{1}HNMR (400 MHz, Metanol-d_4) *δ*: 8,08 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,55 (dd, *J* = 9,1, 2,7 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 9,1, 1H), 4,20 - 4,10 (m, 1H), 3,90 - 3,69 (m, 2H), 3,74 - 3,51 (m, 4H),3,49-3,37 (m, 6H), 2,70 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 1,27 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).	
Exemplul 564		Int-A13 şi Int-A18
	5-[[(2*S*)-1-(3-Oxo-3-[4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il] propoxi)propan-2-il]amino]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă;	
	LCMS: $[M+H]^+$ 523,30;	
	^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-d_4) δ 8,36 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,74 (dd, *J* = 9,1, 2,5 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,20 - 4,14 (m, 1H), 3,85 - 3,80 (m, 2H), 3,78 - 3,68 (m, 8H), 3,61 (dd, *J* = 9,7, 4,0 Hz, 1H), 3,49 (dd, *J* = 9,7, 6,8 Hz, 1H), 2,68 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 1,25 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).	

Exemplul 565 Izomer A: 5-[[(2*S*,5*S*)-5-[2-[4-(5-Cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il]-2-oxoetil]oxolan-2-il]metoxi]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă şi

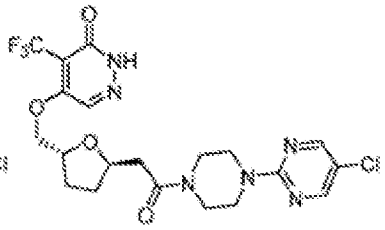
Exemplul 565 Izomer B: 5-[[(2*R*,5*R*)-5-[2-[4-(5-Cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il]-2-oxoetil]oxolan-2-il]metoxi]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă şi

Exemplul 565 Izomer C: 5-[[(2*S*,5*R*)-5-[2-[4-(5-Cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il]-2-oxoetil]oxolan-2-il]metoxi]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă şi

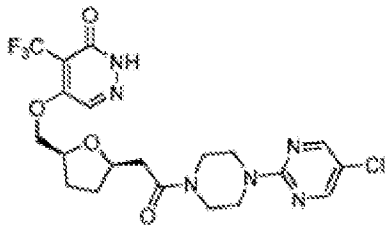
Exemplul 565 Izomer D: 5-[[(2*R*,5*S*)-5-[2-[4-(5-Cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il]-2-oxoetil]oxolan-2-il]metoxi]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă



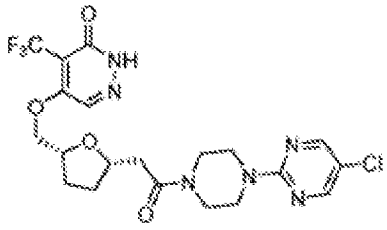
Exemplul 565
Izomer A



Exemplul 565
Izomer B



Exemplul 565
Izomer C



Exemplul 565
Izomer D

Etapa 1: 2-[5-[(Benziloxi)metil]oxolan-2-il]-1-[4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il]etan-1-onă

O soluţie de acid 2-[5-[(benziloxi)metil]oxolan-2-il]acetic (2 g, 7,99 mmol, 1 echiv), HATU (3949,7 mg, 10,39 mmol, 1,3 echiv), DIPEA (4130,9 mg, 31,96 mmol, 4 echiv), şi Int-A3 (1587,3 mg, 7,99 mmol, 1 echiv) în DMF (25 mL) a fost agitată timp de 1,5 ore la RT. După concentrare sub presiune redusă, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/ACN pentru a da 2,6 g (76%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 431,18.

Etapa 2: 1-[4-(5-Cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il]-2-[5-(hidroximetil)oxolan-2-il] etan-1-onă

O soluţie de 2-[5-[(benziloxi)metil]oxolan-2-il]-1-[4-(5-cloropirimidin-2-il) piperazin-1-il]etan-1-onă (2,17 g, 5 mmol, 1 echiv), TMSI (5 g, 25 mmol, 5,00 echiv) în DCM (20 mL) a fost agitată peste noapte la 40°C. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/ACN pentru a da 1,6 g (94%) de compus din titlu ca solid galben. LCMS: $[M+H]^+$ 341,14.

Etapa 3: Metil-5-[(5-[2-[4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il]-2-oxoetil]oxolan-2-il)metoxi]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de 1-[4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il]-2-[5-(hidroximetil)oxolan-2-il]etan-1-onă (800 mg, 2,35 mmol, 1 echiv), Cs_2CO_3 (2294,4 mg, 7,04 mmol, 3 echiv), Int-A6 (1543,6 mg, 4,69 mmol, 2,00 echiv) în DMF (20 mL) a fost agitată timp de 3 ore la 80°C. Solidele au fost filtrate şi soluţia rezultată a fost stinsă cu apă (50 mL) şi extrasă cu EtOAc (3 x 60 mL) şi straturile organice au fost combinate. Soluţia a fost uscată pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrată sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu cu EtOAc/eter de petrol (1:1) pentru a da 600 mg (40%) de compus din titlu ca solid galben. LCMS: $[M+H]^+$ 633,22.

Etapa 4: 5-[[(2S,5S)-5-[2-[4-(5-Cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il]-2-oxoetil]oxolan-2-il]metoxi]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă, 5-[[(2R,5R)-5-[2-[4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il]-2-oxoetil]oxolan-2-il]metoxi]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă, 5-[[(2S,5R)-5-[2-[4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il]-2-oxoetil]oxolan-2-il]metoxi]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă şi 5-[[(2R,5S)-5-[2-[4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il]-2-oxoetil]oxolan-2-il] metoxi]-4-(trifluorometil)-2, 3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de 5-[(5-[2-[4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il]-2-oxoetil]oxolan-2-il) metoxi]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (600 mg, 0,95 mmol, 1 echiv) şi TFA (4 mL) în DCM (20 mL) a fost agitată timp de 1 oră la RT. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/ACN. Reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC şi Chiral-Prep-HPLC (IA-3 CHIRALPAK, 3 µm, coloană 0,46 x 5 cm, eluând cu un gradient de MtBE (10 mM NH_3):IPA=85:15, la un debit de 1 mL/min) rezultând (după atribuirea arbitrară a stereochimiei absolute) compuşii din titlu ca solide albe.

Exemplul 565 Izomer A: 46,5 mg, 10%, LCMS: $[M+H]^+$ 503,20, ^1H RMN (300 MHz, Metanol-d_4) δ 8,29 (s, 2H), 8,22 (s, 1H), 4,54 (dd, *J* = 10,7, 3,1 Hz, 1H), 4,41 - 4,24 (m, 3H), 3,90 - 3,74 (m, 2H), 3,73 - 3,58 (m, 4H), 3,56 - 3,53 (m, 2H), 2,76 (dd, *J* = 14,8, 7,8 Hz, 1H), 2,55 (dd, *J* = 14,8, 4,8 Hz, 1H), 2,15 - 2,06 (m, 2H), 1,96 - 1,92 (m, 1H), 1,80 - 1,68 (m, 1H). tR = 1,725 min.

Exemplul 565 Izomer B: 46,3 mg, 10%, LCMS: $[M+H]^+$ 503,20, ^1H RMN (300 MHz, Metanol-d_4) δ 8,29 (s, 2H), 8,20 (s, 1H), 4,46 - 4,33 (m, 4H), 3,90 - 3,56 (m, 8H), 2,80 (dd, *J* = 14,8, 7,8 Hz, 1H), 2,55 (dd, *J* = 14,8, 4,8 Hz, 1H), 2,24 - 2,18 (m, 2H), 1,89 - 1,76 (m, 1H), 1,73 - 1,72 (m, 1H). tR = 2,396 min.

Exemplul 565 Izomer C: 34,5 mg 7%, LCMS: $[M+H]^+$ 503,20, ^1H RMN (300 MHz, Metanol-d_4) δ 8,29 (s, 2H), 8,20 (s, 1H), 4,46 - 4,33 (m, 4H), 3,90 - 3,54 (m, 8H), 2,80 (dd, *J* = 14,8, 7,8 Hz, 1H), 2,55 (dd, *J* = 14,8, 4,8 Hz, 1H), 2,24 - 2,17 (m, 2H), 1,89 - 1,76 (m, 1H), 1,73 - 1,72 (m, 1H). tR = 3,189 min.

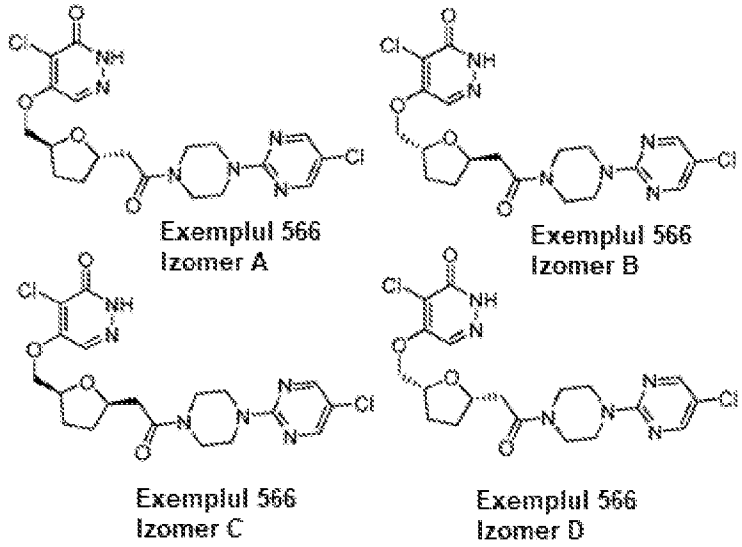
Exemplul 565 Izomer D: 35,2 mg 7%, LCMS: $[M+H]^+$ 503,20, ^1H RMN (300 MHz, Metanol-d_4) δ 8,29 (s, 2H), 8,22 (s, 1H), 4,54 (dd, *J* = 10,7, 3,1 Hz, 1H), 4,41 - 4,24 (m, 3H), 3,90 - 3,74 (m, 2H), 3,73 - 3,58 (m, 4H), 3,56 - 3,55 (m, 2H), 2,76 (dd, *J* = 14,8, 7,8 Hz, 1H), 2,55 (dd, *J* = 14,8, 4,8 Hz, 1H), 2,17 - 2,06 (m, 2H), 1,96 - 1,92 (m, 1H), 1,80 - 1,68 (m, 1H). tR = 3,805 min.

Exemplul 566 Izomer A: 4-Cloro-5-[[(2*S*,5*S*)-5-[2-[4-(5-cloropirimidin-2-il) piperazin-1-il]-2-oxoetil]oxolan-2-il]metoxi]-2,3-dihidropiridazin-3-onă şi

Exemplul 566 Izomer B: 4-Cloro-5-[[(2*R*,5*R*)-5-[2-[4-(5-cloropirimidin-2-il) piperazin-1-il]-2-oxoetil]oxolan-2-il]metoxi]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

Exemplul 566 Izomer C: 4-Cloro-5-[[(2*S*,5*R*)-5-[2-[4-(5-cloropirimidin-2-il) piperazin-1-il]-2-oxoetil]oxolan-2-il]metoxi]-2,3-dihidropiridazin-3-onă şi

Exemplul 566 Izomer D: 4-Cloro-5-[[(2*R*,5*S*)-5-[2-[4-(5-cloropirimidin-2-il) piperazin-1-il]-2-oxoetil]oxolan-2-il]metoxi]-2,3-dihidropiridazin-3-onă



Etapa 1: 4-Cloro-5-[(5-[2-[4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il]-2-oxoetil]oxolan-2-il)metoxi]-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de 1-[4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il]-2-[5-(hidroximetil)oxolan-2-il]etan-1-onă (840 mg, 2,46 mmol, 1 echiv), NaH (118,3 mg, 4,93 mmol, 2 echiv), şi Int-A7 (2183,0 mg, 7,39 mmol, 3,00 echiv) în ACN (20 mL) a fost agitată timp de 1,5 ore la RT. Solventul a fost concentrat sub presiune redusă şi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1:1) pentru a da 850 mg (58%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 599,20.

Etapa 2: 4-Cloro-5-[[(2S,5S)-5-[2-[4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il]-2-oxoetil] oxolan-2-il]metoxi]-2,3-dihidropiridazin-3-onă, 4-cloro-5-[[(2S,5R)-5-[2-[4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il]-2-oxoetil]oxolan-2-il]metoxi]-2,3-dihidropiridazin-3-onă, 4-cloro-5-[[(2R,5R)-5-[2-[4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin -1-il]-2-oxoetil]oxolan-2-il]metoxi]-2,3-dihidropiridazin-3-onă şi 4-cloro-5-[[(2R,5S)-5-[2-[4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il]-2-oxoetil]oxolan-2-il] metoxi]-2,3-dihidropiridazin-3-onă.

O soluţie de 4-cloro-5-[(5-[2-[4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il]-2-oxoetil] oxolan-2-il)metoxi]-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (800 mg, 1,33 mmol, 1 echiv) şi TFA (4 mL) în DCM (20 mL) a fost agitată timp de 1 oră la RT. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/ACN. Reziduul a fost purificat

suplimentar prin Prep-HPLC şi Chiral-Prep-HPLC (IA-3 CHIRALPAK, 3 µm, coloană 0,46 x 15 cm, eluând cu un gradient de MtBE (0,3% izopropilamină):IPA=75:25, la un debit de 1 mL/min) rezultând (după atribuirea arbitrară a stereochimiei absolute) compuşii din titlu ca solide albe.

Exemplul 566 Izomer A: 49,1 mg, 8%, LCMS: $[M+H]^+$ 469,10, ^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-d_4) δ 8,28 (s, 2H), 8,15 (s, 1H), 4,51 - 4,47 (m, 1H), 4,35 - 4,28 (m, 3H), 3,86 - 3,62 (m, 6H), 3,58 - 3,51 (m, 2H), 2,79 (dd, *J* = 14,7, 7,9 Hz, 1H), 2,56 (dd, *J* = 14,7, 4,7 Hz, 1H), 2,18 - 2,11 (m, 2H), 2,00 - 1,98 (m, 1H), 1,96 - 1,95 (m, 1H); tR = 2,184 min.

Exemplul 566 Izomer B: 66,9 mg, 11%, LCMS: $[M+H]^+$ 469,15, ^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-d_4) δ 8,28 (s, 2H), 8,14 (s, 1H), 4,43 - 4,31 (m, 4H), 3,94 - 3,60 (m, 5H), 3,58 - 3,51 (m, 3H), 2,79 (dd, *J* = 14,7, 7,9 Hz, 1H), 2,56 (dd, *J* = 14,7, 4,7 Hz, 1H), 2,24 - 2,17 (m, 2H), 1,89 - 1,85 (m, 1H), 1,77 - 1,74 (m, 1H). tR = 3,458 min

Exemplul 566 Izomer C: 47,7 mg, 8%, LCMS: $[M+H]^+$ 469,10, ^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-d_4) δ 8,28 (s, 2H), 8,15 (s, 1H), 4,51 - 4,47 (m, 1H), 4,35 - 4,28 (m, 3H), 3,86 - 3,62 (m, 6H), 3,58 - 3,51 (m, 2H), 2,79 (dd, *J*= 14,7, 7,9 Hz, 1H), 2,56 (dd, *J*= 14,7, 4,7 Hz, 1H), 2,18 - 2,11 (m, 2H), 2,00 - 1,98 (m, 1H), 1,96 - 1,95 (m, 1H). tR = 4,325 min

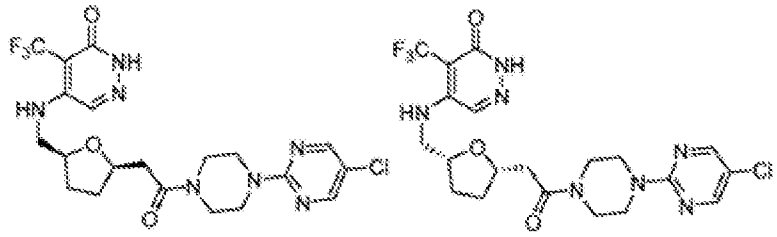
Exemplul 566 Izomer D: 37,0 mg, 6%, LCMS: $[M+H]^+$ 469,10, ^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-d_4) δ 8,31 (s, 2H), 8,14 (s, 1H), 4,44 - 4,31 (m, 4H), 3,94 - 3,85 (m, 2H), 3,79 - 3,52 (m, 6H), 2,79 (dd, *J* = 14,7, 7,9 Hz, 1H), 2,56 (dd, *J* = 14,7, 4,7 Hz, 1H), 2,26 - 2,20 (m, 2H), 1,89 - 1,85 (m, 1H), 1,77 - 1,74 (m, 1H). tR = 5,695 min.

Exemplul 567 Izomer A: 5-((((2S,SR)-5-(2-(4-(5-Cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il)-2-oxoetil)tetrahidrofuran-2-il)metil)amino)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă şi

Exemplul 567 Izomer B: 5-((((2R,5S)-5-(2-(4-(5-Cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il)-2-oxoetil)tetrahidrofuran-2-il)metil)amino)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă,

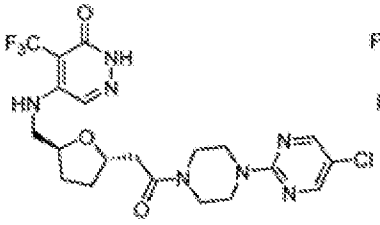
Exemplul 567 Izomer C: 5-((((2S,5S)-5-(2-(4-(5-Cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il)-2-oxoetil)tetrahidrofuran-2-il)metil)amino)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă şi

Exemplul 567 Izomer D: 5-((((2R,SR)-5-(2-(4-(5-Cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il)-2-oxoetil)tetrahidrofuran-2-il)metil)amino)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă

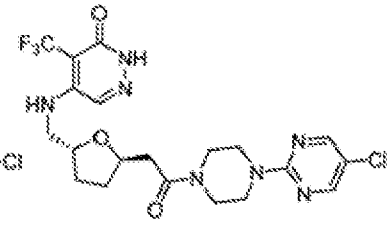


Exemplul 567
Izomer A

Exemplul 567
Izomer B



Exemplul 567
Izomer C



Exemplul 567
Izomer D

Etapa 1: Metansulfonat de (5-[2-[4-(5-Cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il]-2-oxoetil] oxolan-2-il)metil

O soluţie de 1-[4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il]-2-[5-(hidroximetil)oxolan-2-il]etan-1-onă (1 g, 2,93 mmol, 1 echiv), TEA (890,7 mg, 8,80 mmol, 3 echiv), şi metansulfonat de metansulfonil (766,7 mg, 4,40 mmol, 1,5 echiv) în DCM (20 mL) a fost agitată timp de 1 oră la 25°C. La soluţia rezultată s-au adăugat 20 mL de $NaHCO_3$ apoasă, şi soluţia rezultată a fost extrasă cu 3 x 20 mL de DCM şi straturile organice au fost combinate. Soluţia rezultată a fost spălată cu 20 mL de NH_4Cl (apos) şi straturile organice au fost combinate şi uscate pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrate sub vid pentru a da 1,1 g (90%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 419,11.

Etapa 2: 2-[5-(Azidometil)oxolan-2-il]-1-[4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il] etan-1-onă

O soluţie de metansulfonat de (5-[2-[4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il]-2-oxoetil]oxolan-2-il)metil (1,1 g, 2,63 mmol, 1 echiv), şi NaN_3 (0,2 g, 3,15 mmol, 1,2 echiv) în DMF (20 mL) a fost agitată timp de 4 ore la 90°C. Soluţia rezultată a fost diluată cu 30 mL de apă şi extrasă cu 3 x 20 mL de EtOAc. Straturile organice au fost combinate şi soluţia rezultată a fost spălată cu 3 x 20 mL de clorură de sodiu saturată, uscată pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrată pentru a da 600 mg (62%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 366,14.

Etapa 3: 2-[5-(Aminometil)oxolan-2-il]-1-[4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il] etan-1-onă

O soluţie de 2-[5-(azidometil)oxolan-2-il]-1-[4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il]etan-1-onă (500 mg, 1,37 mmol, 1 echiv) şi trifenilfosfină (537,7 mg, 2,05 mmol, 1,5 echiv) în THF (20 mL) şi H_2O (5 mL) a fost agitată 5 ore la 60°C. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/ACN pentru a da 450 mg (97%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 340,15.

Etapa 4: -5-[[(5-[2-[4-(5-Cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il]-2-oxoetil]oxolan-2-il) metil]amino]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de 2-[5-(aminometil)oxolan-2-il]-1-[4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il]etan-1-onă (300 mg, 0,88 mmol, 1 echiv), Int-A6 (348,3 mg, 1,06 mmol, 1,2 echiv), şi TEA (268,0 mg, 2,65 mmol, 3 echiv) în EtOH (20 mL) a fost agitată timp de 2 ore la 60°C. Solventul a fost concentrat sub vid şi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1/1) pentru a da 480 mg (86%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 632,23.

Etapa 5: 5-((((2S,5R)-5-(2-(4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il)-2-oxoetil) tetrahidrofuran-2-il)metil)amino)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă, 5-((((2R,SS)-5-(2-(4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il)-2-oxoetil)tetrahidrofuran-2-il)metil)amino)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă, 5-((((2S,SS)-5-(2-(4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il)-2-oxoetil)tetrahidrofuran-2-il)metil)amino)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă şi 5-((((2R,5R)-5-(2-(4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il)-2-oxoetil)tetrahidrofuran-2-il)metil)amino)-4-(trifluorometil) piridazin-3(2H)-onă

O soluţie de 5-[[(5-[2-[4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il]-2-oxoetil]oxolan-2-il)metil]amino]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (470 mg, 0,74 mmol, 1 echiv) şi TFA (2 mL) în DCM (10 mL) a fost agitată timp de 2 ore la 25°C. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/ACN. Reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC şi Chiral-Prep-HPLC rezultând (după atribuirea arbitrară a stereochimiei), compuşii din titlu ca solide albe.

Purificare prin Chiral-Prep-HPLC a Izomerilor A şi D prin IA reparat, 5 µm, coloană 0,46 x 10 cm, eluând cu un gradient de (hexani/DCM=3:1)(0,1%DEA):EtOH=95:5, la un debit de 1 mL/min). Purificarea Chiral Prep-HPLC a Izomerilor B şi C prin IG-3 CHIRALPAK, 3 µm, coloană 0,46 x 10 cm, eluând cu un gradient de (hexani/DCM=1:1)(0,1%DEA):MeOH=50:50, la un debit de 1 mL/min).

Exemplul 567 Izomer A: 41,6 mg, 11%, LCMS: $[M+H]^+$ 502,15, ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,39 (s, 1H), 8,43 (s, 2H), 7,91 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,21 - 4,10 (m, 1H), 3,97 (s, 1H), 3,77 - 3,61 (m, 4H), 3,61 - 3,33 (m, 6H), 2,58 (dd, J = 15,4, 6,4 Hz, 1H), 2,37 (dd, J = 15,4, 6,4 Hz, 1H), 2,09 - 1,83 (m, 2H), 1,68 (s, 1H), 1,52 (d, J = 10,5 Hz, 1H). tR = 4,364 min

Exemplul 567 Izomer B: (42,3 mg, 11,34%), LCMS: $[M+H]^+$: 502,15, ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,35 (s, 1H), 8,41 (s, 2H), 7,88 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,23 (s, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,71 (m, 10H), 2,64 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 2,45 (d, 1H), 2,03 (d, J = 29,9 Hz, 2H), 1,56 (s, 2H). tR = 1,333 min.

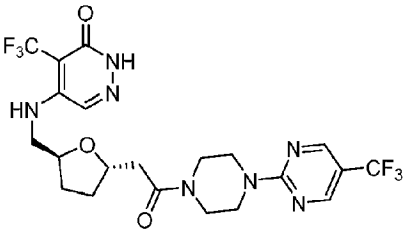
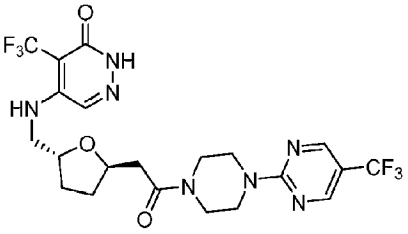
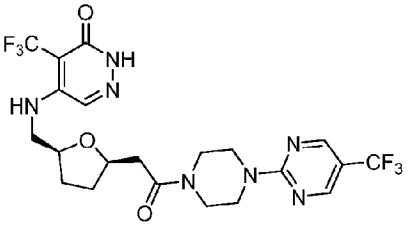
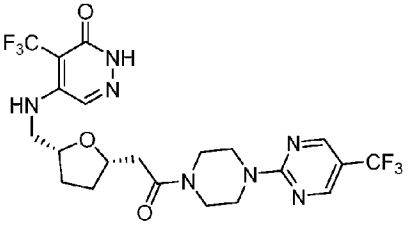
Exemplul 567 Izomer C: 42,2 mg, 11%, LCMS: $[M+H]^+$ 502,15, ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,35 (s, 1H), 8,41 (s, 2H), 7,88 (s, 1H), 6,99 - 6,81 (m, 1H), 4,25 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 4,08 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 3,78 - 3,38 (m, 10H), 2,66 (dd, J = 15,0, 6,6 Hz, 1H), 2,42 (dd, J = 14,9, 6,2 Hz, 1H), 2,12 - 1,91 (m, 2H), 1,68 - 1,47 (m, 2H). tR = 1,719 min.

Exemplul 567 Izomer D: 31,8 mg, 9%, LCMS: $[M+H]^+$ 502,15, ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,39 (s, 1H), 8,43 (s, 2H), 7,91 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,15 (q, J = 6,5 Hz, 1H), 3,97 (s, 1H), 3,77 - 3,61 (m, 4H), 3,61 - 3,33 (m, 6H), 2,58 (dd, J = 15,4, 6,5 Hz, 1H), 2,37 (dd, J = 15,3, 6,3 Hz, 1H), 2,07 - 1,80 (m, 2H), 1,65 (dd, J = 12,7, 6,2 Hz, 1H), 1,58 - 1,42 (m, 1H). tR = 6,678 min.

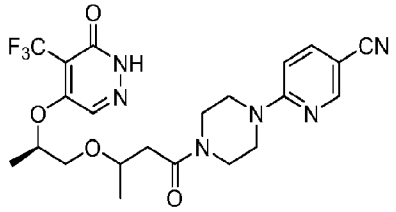
Exemplul 568 Izomeri A-D

Compuşii din titlu au fost preparaţi utilizând aceleaşi secvenţe de reacţii cum s-a descris pentru Exemplu 567, dar începând cu 2-(5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-1-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)etan-1-onă.

Exemplu	**Nume şi structură**	**LCMS: $[M+H]^+$**

Exemplu	Nume şi structură	LCMS: $[M+H]^+$
Exemplul 568 Izomer A#		536,30
	5-((((2*S*,5*S*)-5-(2-Oxo-2-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il) piperazin-1-il)etil)tetrahidrofuran-2-il)metil)amino)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
Exemplul 568 Izomer B#		536,30
	5-((((2*R*,5*R*)-5-(2-Oxo-2-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il) piperazin-1-il)etil)tetrahidrofuran-2-il)metil)amino)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
Exemplul 568 Izomer C#		536,30
	5-((((2*S*,5*R*)-5-(2-Oxo-2-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il) piperazin-1-il)etil)tetrahidrofuran-2-il)metil)amino)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
Exemplul 568 Izomer D#		536,30
	5-((((2*R*,5*S*)-5-(2-Oxo-2-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il) piperazin-1-il)etil)tetrahidrofuran-2-il)metil)amino)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
# Stereochimia absolută a izomerilor din Exemplul 568 a fost atribuită arbitrar după izolarea fiecărui diastereoizomer prin HPLC chirală.		

Exemplul 569: 6-(4-[3-[(2*R*)-2-[[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] oxi]propoxi]butanoil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril



Etapa 1: 6-(4-[3-[(2R)-2-Hidroxipropoxi]butanoil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril

O soluţie de 6-[4-[(2*E*)-but-2-enoil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril (2,5 g, 9,75 mmol, 1,00 echiv), Cs_2CO_3 (6,49 g, 19,92 mmol, 2,00 echiv), (2*R*)-propan-1,2-diol (3,7 g, 48,62 mmol, 5,00 echiv) în ACN (30 mL) a fost agitată timp de 24 ore la 75°C. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/ACN pentru a da 1,3 g (40%) de compus din titlu ca ulei maro. LCMS: $[M+H]^+$ 333,00.

Etapa 2: 6-(4-[3-[(2R)-2-[[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]propoxi]butanoil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril

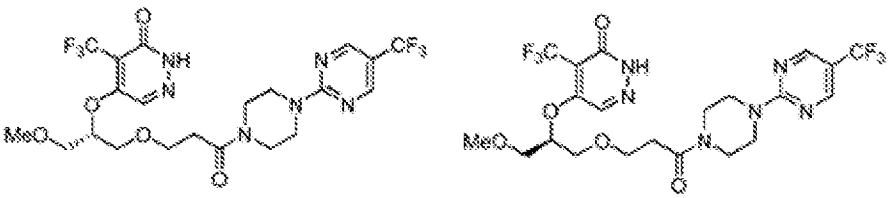
O soluţie de 6-(4-[3-[(2*R*)-2-hidroxipropoxi]butanoil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril (350 mg, 1,05 mmol, 1 echiv), Int-A6 (1,0 g, 3,16 mmol, 3 echiv), şi Cs_2CO_3 (686,1 mg, 2,11 mmol, 2 echiv) în CAN (15 mL) a fost agitată timp de 6 ore la 70°C. Amestecul rezultat a fost concentrat şi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu cu EtOAc/eter de petrol (1:1) pentru a da 70 mg (11%) de compus din titlu ca ulei maro. LCMS: $[M+H]^+$ 625,00.

Etapa 6: 6-(4-[3-[(2R)-2-[[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi] propoxi]butanoil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril.

O soluţie de 6-(4-[3-[(2R)-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]propoxi]butanoil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril (200 mg, 0,32 mmol, 1 echiv) şi TFA (2 ml) în DCM (10 mL) a fost agitată timp de 0,5 ore la RT. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/ACN. Reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (18,6 mg, 12%) ca solid alb. LCMS: $[M+H]^+$ 495,10, ^1H RMN (300 MHz, Metanol-d_4) δ 8,43 (s, 1H), 8,23 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,77 (dd, *J* = 9,1, 2,2 Hz, 1H), 6,85 (dd, *J* = 9,1, 2,6 Hz, 1H), 5,11 - 5,01 (m, 1H), 4,08 - 3,89 (m, 1H), 3,89 - 3,47 (m, 10H), 2,83 - 2,53 (m, 1H), 2,52 - 2,30 (m, 1H), 1,36 (dd, *J* = 6,3, 1,4 Hz, 3H), 1,33 - 1,07 (m, 3H).

Exemplul 570 Izomer A: (*S*)-5-(1-Metoxi-3-(3-oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)propoxi)propan-2-iloxi)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă

Exemplul 570 Izomer B: (*R*)-5-(1-Metoxi-3-(3-oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)propoxi)propan-2-iloxi)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă



Exemplul 570 Izomer A

Exemplul 570 Izomer B

Etapa 1: 3-(2-Hidroxi-3-metoxipropoxi)-1-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il) piperazin-1-il)propan-1-onă

O soluţie de Int-A21 (1,4 g, 4,89 mmol, 1,00 echiv), 3-metoxipropan-1,2-diol (2,6 g, 24,50 mmol, 5,00 echiv), şi Cs_2CO_3 (3,18 g, 9,76 mmol, 2,00 echiv) în ACN (30 mL) a fost agitată timp de 5 ore la 80°C. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/ACN pentru a da 1,45 g (76%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS: $[M+H]^+$ 393,17.

Etapa 2: 5-(1-Metoxi-3-(3-oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il) propoxi)propan-2-iloxi)-4-(trifluorometil)-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piridazin-3(2H)-onă

O soluţie de 3-(2-hidroxi-3-metoxipropoxi)-1-[4-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il] piperazin-1-il]propan-1-onă (1,3 g, 3,31 mmol, 1 echiv), Cs_2CO_3 (2,2 g, 6,75 mmol, 2,04 echiv), şi Int-A6 (6,5 g, 19,78 mmol, 5,97 echiv) în ACN (20 mL) a fost agitată timp de 1,3 ore la 80°C. Solidele au fost filtrate şi soluţia rezultată a fost extrasă cu EtOAc (3 x 30 mL) şi straturile organice au fost combinate. Soluţia a fost uscată pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrată sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/hexan (1:1) pentru a da 1,3 g (57%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 685,25.

Etapa 3: (S)-5-(1-Metoxi-3-(3-oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)propoxi)propan-2-iloxi)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă şi (R)-5-(1-metoxi-3-(3-oxo-3-(4-(5-(triflitorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)propoxi)propan-2-iloxi)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă

O soluţie de 5-[[1-metoxi-3-(3-oxo-3-[4-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperazin-1-il]propoxi)propan-2-il]oxi]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropirazin-3-onă (1,3 g, 1,90 mmol, 1 echiv) şi TFA (4 mL, 49,37 mmol, 26,00 echiv) în DMF (20 mL) a fost agitată timp de 1 oră la RT. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/ACN. Reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC şi Chiral-Prep-HPLC (ID-3 CHIRALPAK, 3 µm, coloană 0,46 x 5 cm, eluând cu un gradient de MtBE(10 mM NH_3):EtOH=90:10, la un debit de 1 mL/min) rezultând compuşii din titlu ca solide albe. Stereochimia absolută a fost atribuită pe baza unei structuri cristaline cu raze X a proteinei obţinute din Exemplul 513A, care a confirmat stereochimia absolută (S) a enantiomerului mai potent.

Exemplul 570 Izomer A: LCMS: $[M+H]^+$ 555,30, ^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-d_4) δ 8,61 (s, 2H), 8,25 (s, 1H), 5,13 - 5,11 (m,1H), 3,96 - 3,91 (m, 4H), 3,90 - 3,61 (m, 10H), 3,37 (s, 3H), 2,69 (t, J = 6,0 Hz, 2H). tR = 1,439 min.

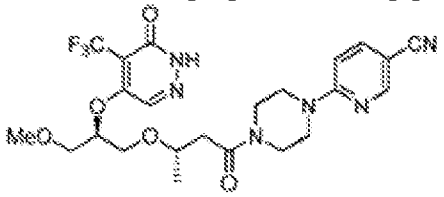
Exemplul 570 Izomer B: LCMS: $[M+H]^+$ 555,30.

Exemplul 571 Izomer A: 6-[4-[(3*R*)-3-[(2*R*)-3-Metoxi-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]propoxi]butanoil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril şi

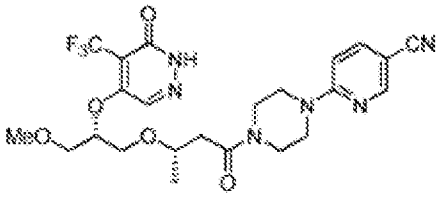
Exemplul 571 Izomer B: 6-[4-[(3*S*)-3-[(2*S*)-3-Metoxi-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]propoxi]butanoil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril şi

Exemplul 571 Izomer C: 6-[4-[(3*R*)-3-[(2*R*)-3-Metoxi-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]propoxi]butanoil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril şi

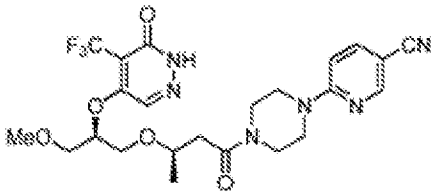
Exemplul 571 Izomer D: 6-[4-[(3R)-3-[(2S)-3-Metoxi-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]propoxi]butanoil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril



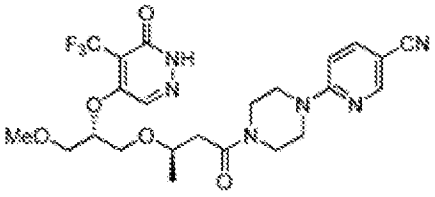
Exemplul 571
Izomer A



Exemplul 571
Izomer B



Exemplul 571
Izomer C



Exemplul 571
Izomer D

Etapa 1: 6-[4-[3-(2-Hidroxi-3-metoxipropoxi)butanoil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de 6-[4-[(2*E*)-but-2-enoil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril (1,5 g, 5,85 mmol, 1,00 echiv), 3-metoxipropan-1,2-diol (3,1 g, 29,21 mmol, 5,00 echiv) şi Cs_2CO_3 (3,8 g, 11,66 mmol, 2,00 echiv) în ACN (20 mL) a fost agitată timp de 2 zile la 70°C. Solidele au fost filtrate şi soluţia rezultată a fost concentrată sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/ACN pentru a da 668 mg (31%) de compus din titlu ca ulei maro deschis. LCMS: $[M+H]^+$ 363,20.

Etapa 2: 6-[4-[3-(3-Metoxi-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]propoxi)butanoil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de 6-[4-[3-(2-hidroxi-3-metoxipropoxi)butanoil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril (630 mg, 1,74 mmol, 1,00 echiv), Int-A6 (3,4 g, 10,34 mmol, 6,00 echiv) şi Cs_2CO_3 (1,69 g, 5,19 mmol, 3,00 echiv) în ACN (25 mL) a fost agitată timp de 2 ore la 80°C. Solidele au fost filtrate şi soluţia rezultată a fost concentrată sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (85:15) pentru a da 170 mg (15%) de compus din titlu ca ulei maro deschis. LCMS: $[M+H]^+$ 655,28.

Etapa 3: 6-[4-[(3R)-3-[(2R)-3-Metoxi-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]propoxi]butanoil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril şi 6-[4-[(3R)-3-[(2S)-3-metoxi-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi] propoxi]butanoil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril şi 6-[4-[(3S)-3-[(2R)-3-metoxi-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]propoxi]butanoil] piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril şi 6-[4-[(3S)-3-[(2S)-3-metoxi-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]propoxi]butanoil]piperazin-1-il] piridin-3-carbonitril

O soluţie de 6-[4-[3-(3-metoxi-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]propoxi)butanoil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril (110 mg, 0,17 mmol, 1,00 echiv) şi TFA (1,25 mL) în DCM (5 mL) a fost agitată timp de 1 oră la RT, şi apoi soluţia rezultată a fost concentrată sub vid. Reziduul a fost dizolvat în NH_3 (gaz)/MeOH (2 mL, 7 M) şi agitat timp de 30 min la RT, şi apoi soluţia rezultată a fost concentrată sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/ACN. Reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC şi Chiral-Prep-HPLC (IA reparat, 5 µm, coloană 0,46 x 10 cm, eluând cu un gradient de MtBE (10 mmol NH_3): MeOH = 90:10, la un debit de 1 mL/min) rezultând compuşii din titlu ca solide albe. Stereochimia absolută a fost atribuită arbitrar pentru compuşii din titlu.

Exemplul 571 Izomer A: 2,1 mg, 4%, LCMS: $[M+H]^+$ 525,30, ^1H RMN (300 MHz, Metanol-d_4) δ 8,43 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,79 (dd, *J* = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 5,12 - 5,03 (m, 1H), 4,03 - 3,93 (m, 1H), 3,87 - 3,55 (m, 12H), 3,36 (s, 3H), 2,76 (dd, *J*=15,3, 7,8 Hz, 1H), 2,45 (dd, *J* = 15,3 Hz, 4,2Hz, 1H), 1,26 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H). tR = 4,653 min

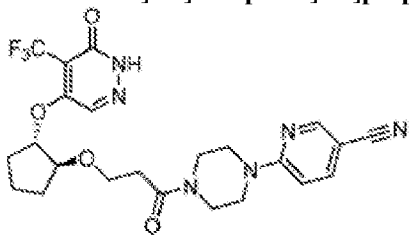
Exemplul 571 Izomer B: 1,6 mg, 3%, LCMS: $[M+H]^+$ 525,30, ^1H RMN (300 MHz, Metanol-d_4) δ 8,43 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,79 (dd, *J* = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 5,09 -5,07 (m, 1H), 4,00 - 3,96 (m, 1H), 3,87 - 3,55 (m, 12H), 3,36 (s, 3H), 2,76 (dd, *J* = 15,3, 5,1 Hz, 1H), 2,45 (dd, *J* = 15,3, 4,5 Hz, 1H), 1,26 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H). tR = 5,481 min

Exemplul 571 Izomer C: 6,0 mg, 12%, LCMS: $[M+H]^+$ 525,30, ^1H RMN (300 MHz, Metanol-d_4) δ 8,44 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,79 (dd, *J* = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,14-5,07 (m, 1H), 4,04 - 3,97 (m, 1H), 3,78 - 3,60 (m, 12H), 3,37 (s, 3H), 2,77 (dd, *J* = 15,3, 8,4 Hz, 1H), 2,46 (dd, *J* = 15,3, 4,2 Hz, 1H), 1,21 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H). tR = 7,604 min

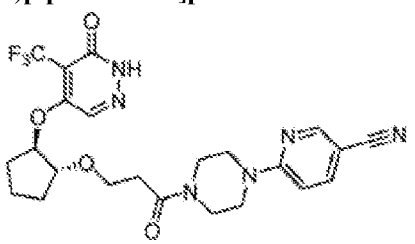
Exemplul 571 Izomer D: 5,3 mg, 11%), LCMS: $[M+H]^+$ 525,30, ^1H RMN (300 MHz, Metanol-d_4) δ 8,44 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,79 (dd, *J* = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,11 - 5,09 (m, 1H), 4,04 - 3,97 (m, 1H), 3,81 - 3,56 (m, 12H), 3,37 (s, 3H), 2,77 (dd, *J* = 15,3, 9,1 Hz, 1H), 2,46 (dd, *J* = 15,3, 4,2 Hz, 1H), 1,21 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H). tR = 9,953 min

Exemplul 572 Izomer A: 6-[4-(3-[[(1*S*,2*S*)-2-[[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]ciclopentil]oxi]propanoil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril şi

Exemplul 572 Izomer B: 6-[4-(3-[[(1*R*,2*R*)-2-[[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]ciclopentil]oxi]propanoil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril



Exemplul 572
Izomer A



Exemplul 572
Izomer B

Etapa 1: 5-[(2-Hidroxiciclopentil)oxi]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de Int-A6 (2,4 g), ciclopentan-1,2-diol (1,5 g, 1 echiv), şi Cs_2CO_3 (2,4 g) în ACN (20 mL) a fost agitată timp de 6 ore la 25°C. Solidele au fost filtrate şi soluţia a fost combinată şi concentrată sub presiune redusă. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu cu EtOAc/eter de petrol (1/3) pentru a da 500 mg (9%) de compus din titlu ca solid. LCMS: $[M+H]^+$ 395,18.

Etapa 2: 3-[(2-[[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]ciclopentil)oxi]propanoat de metil

O soluţie de 5-[(2-hidroxiciclopentil)oxi]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-2,3-dihidropirazin-3-onă (500 mg, 1,27 mmol, 1 echiv), prop-2-enoat de metil (2,5 mL), şi Cs_2CO_3 (300 mg, 0,92 mmol, 0,73 echiv) în ACN (20 mL) a fost agitată timp de 6 ore la 25°C. Soluţia a fost combinată şi concentrată sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu cu EtOAc/eter de petrol (1/2) pentru a da 200 mg (33%) de compus din titlu ca solid galben. LCMS: $[M+H]^+$ 481,27.

Etapa 3: 3-[(2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]ciclopentil) oxi]propanoat de metil

O soluţie de 3-[(2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]ciclopentil)oxi]propanoat de metil (200 mg, 0,42 mmol, 1 echiv) în DCM (5 mL) şi TFA (1 mL) a fost agitată timp de 1 oră la 25°C. Amestecul rezultat a fost concentrat pentru a da 150 mg de compus din titlu ca ulei incolor. LCMS: $[M+H]^+$ 351,37.

Etapa 4: Acid 3-[(2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi] ciclopentil)oxi]propanoic

O soluţie de 3-[(2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi] ciclopentil)oxi]propanoat de metil (150 mg, 0,43 mmol, 1 echiv) şi $LiOH \cdot H_2O$ (60 mg, 1,43 mmol, 3,34 echiv) în MeOH (5 mL) şi H_2O (5 mL) a fost agitată timp de 4 ore la 25°C. După concentrare sub presiune redusă, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/ACN pentru a da 100 mg (69%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS: $[M+H]^+$ 337,35.

Etapa 5: 6-[4-(3-[[(1S,2S)-2-[[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi] ciclopentil]oxi]propanoil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril şi 6-[4-(3-[[(1R,2R)-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]ciclopentil]oxi]propanoil) piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril.

O soluţie de acid 3-[(2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi] ciclopentil)oxi]propanoic (100 mg, 0,30 mmol, 1 echiv), Int-A4 (60 mg, 0,32 mmol, 1,07 echiv), HATU (115 mg, 0,30 mmol, 1,02 echiv), şi DIPEA (0,3 mL) în DMF (4 mL) a fost agitată timp de 1 oră la 25°C. După concentrare la presiune redusă, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/ACN. Reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC şi Chiral-Prep-HPLC (IF CHIRALPAK, 5 µm, coloană 2 × 25 cm, eluând cu un gradient de hexani (0,1%DEA):EtOH=50:50, la un debit de 1 mL/min) rezultând (după atribuirea arbitrară a stereochimiei) compuşii din titlu ca solide albe.

Exemplul 572 Izomer A: 46,7 mg, 29%, LCMS: $[M+H]^+$ 507,35, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13,33(s, 1 H), 8,50(d, J = 4,0 Hz, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 7,90 - 7,86 (dd, J = 4,0, 12,0 Hz 1 H), 6,93 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 5,14 - 5,12 (m, 1 H), 3,98 - 3,96 (m, 1 H), 3,90 - 3,48(m, 10 H), 2,66 -2,60 (m, 2 H), 2,16 - 2,08 (m, 1 H), 1,98 - 1,92 (m, 1 H), 1,72 - 1,55 (m, 4H). tR = 2,982 min.

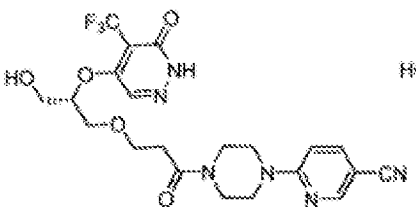
Exemplul 572 Izomer B: 41,9 mg, 26%, LCMS: $[M+H]^+$ 507,35, tR = 3,054 min.

Exemplul 573 Izomer A: 6-[4-(3-[[(2*S*)-1-Hidroxi-3-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]propan-2-il]oxi]propanoil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril şi

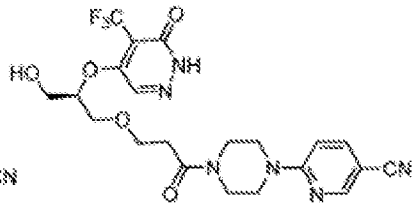
Exemplul 573 Izomer B: 6-(4-[3-[(2*R*)-3-Hidroxi-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]propoxi]propanoil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril şi

Exemplul 573 Izomer C: 6-(4-[3-[(2*S*)-3-Hidroxi-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]propoxi]propanoil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril şi

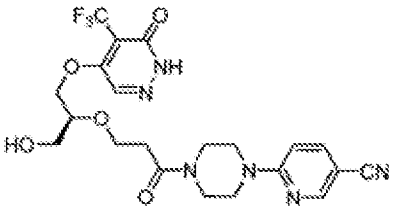
Exemplul 573 Izomer D: 6-[4-(3-[[(2*R*)-1-Hidroxi-3-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]propan-2-il]oxi]propanoil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril



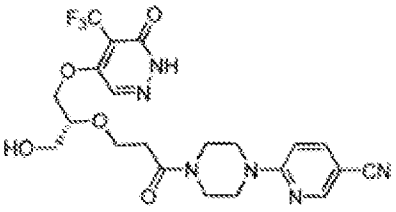
Exemplul 573
Izomer A



Exemplul 573
Izomer B



Exemplul 573
Izomer C



Exemplul 573
Izomer D

Etapa 1: Amestec de 6-(4-[3-[3-(benziloxi)-2-hidroxipropoxi]propanoil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril şi 6-(4-(3-((1-(benziloxi)-3-hidroxipropan-2-il)oxi) propanoil)piperazin-1-il)nicotinonitril

O soluţie de 6-[4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril (1 g, 4,13 mmol, 1 echiv), 3-(benziloxi)propan-1,2-diol (1,5 g, 8,23 mmol, 1,99 echiv) şi Cs_2CO_3 (4,0 g, 12,28 mmol, 2,97 echiv) în ACN (10 mL) a fost agitată timp de 2 ore la 80°C. Solidele au fost filtrate şi soluţia rezultată a fost concentrată sub presiune redusă. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1:4) pentru a da 687 mg (39%) de amestec al compuşilor din titlu ca ulei galben deschis. LCMS: $[M+H]^+$ 425,21.

Etapa 2: Amestec de 6-(4-[3-[3-(benziloxi)-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]propoxi]propanoil]piperazin -1-il)piridin-3-carbonitril şi 6-(4-(3-((1-(benziloxi)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-3,6-dihidropiridazin-4-il)oxi)propan-2-il)oxi)propanoil) piperazin-1-il)nicotinonitril

O soluţie de Int-A6 (482 mg, 1,47 mmol, 1 echiv), 684,5mg (1,61 mmol, 1,1echiv) şi amestecul de 6-(4-[3-[3-(benziloxi)-2-hidroxipropoxi]propanoil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril şi 6-(4-(3-((1-(benziloxi)-3-hidroxipropan-2-il)oxi)propanoil) piperazin-1-il)nicotinonitril, şi Cs_2CO_3 (955,3 mg, 2,93 mmol, 2,00 echiv) în ACN (30 mL) au fost agitate timp de 1 oră la 60°C. Solidele au fost filtrate şi soluţia rezultată a fost concentrată sub vid, şi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1:7) pentru a da 434 mg (41%) de compuşi din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 717,30 $[M+H]^+$

Etapa 3: Amestec de 6-[4-(3-[[(2S)-1-hidroxi-3-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]propan-2-il]oxi]propanoil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril, 6-(4-[3-[(2R)-3-hidroxi-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin -4-il]oxi]propoxi]propanoil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril, 6-(4-[3-[(2S)-3-hidroxi-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]propoxi] propanoil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril şi 6-[4-(3-[[(2R)-1-hidroxi-3-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]propan-2-il]oxi]propanoil) piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril.

La o soluţie de amestec de 6-(4-[3-[3-(benziloxi)-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]propoxi]propanoil]piperazin-1-il) piridin-3-carbonitril şi 6-(4-(3-((1-(benziloxi)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-3,6-dihidropiridazin-4-il)oxi)propan-2-il)oxi)propanoil)piperazin-1-il)nicotinonitril (434 mg, 0,61 mmol, 1 echiv) în DCM (4 mL) s-a adăugat BCl_3 (70,8 mg, 0,61 mmol, 1,00 echiv) în picătură la 0°C şi soluţia rezultată a fost agitată timp de 1 oră la 0°C. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid şi reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/ACN. Reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC şi Chiral-Prep-HPLC (OJ-3 CHIRALCEL, 3 μm, coloană 0,46 x 50 cm, eluând cu un gradient de EtOH(0,1% DEA), la un debit de 1 mL/min) rezultând compuşii din titlu ca solide albe. Stereochimia absolută pentru Izomerii A şi B a fost atribuită analog cu Exemplul 513A, pe baza potenţei PARP7 a enantiomerului mai potent şi analog cu razele X din Exemplul 513A.

Stereochimia din Izomerilor C şi D din Exemplul 573 a fost atribuită arbitrar. (Poziţia grupării metil a fost confirmată prin ^{1}H-RMN).

Exemplul 573 Izomer A: 5,1 mg, 2%, LCMS: $[M+H]^+$ 497,10, ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ13,28 (s, 1H), 8,50 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 9,3, 2,4 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,27 (d, J = 4,8 Hz,1H), 4,39 - 4,35 (m, 1H), 3,91 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 3,69 - 3,65 (m, 6H), 3,57 - 3,55 (m, 5H), 3,44 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 2,62 (t, J = 6,3 Hz, 2H). tR = 2,06 min.

Exemplul 573 Izomer B: 20,2 mg, 7%, LCMS: $[M+H]^+$ 497,10, ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,30 (s, 1H), 8,51 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,90 (dd, J = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 9,3Hz, 1H), 4,82 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,50 (dd, J = 10,6, 3,6 Hz, 2H), 3,81 - 3,74 (m, 2H), 3,70 - 3,62 (m, 5H), 3,59 - 3,47 (m, 6H), 2,58 (t, J = 6,4 Hz, 2H), tR = 1,19 min.

Exemplul 573 Izomer C: 28,0 mg, 9%, LCMS: $[M+H]^+$ 497,25, ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,24 (br, 1H), 8,50 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,30 - 8,24 (m, 1H), 7,88 (dd, J = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,26 - 4,81 (br, 1H), 4,81 - 4,35 (m, 2H), 3,91 - 3,71 (m, 7H), 3,69 - 3,55 (m, 5H), 3,49 - 3,42 (m, 1H), 2,61 (dt, J = 11,9, 6,2 Hz, 2H). tR = 2,11 min.

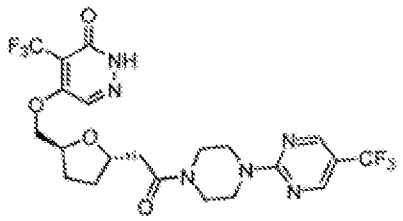
Exemplul 573 Izomer D: 38,8 mg, 13%, LCMS: $[M+H]^+$ 497,25, ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,26 (s, 1H), 8,51 (d, J = 2,1, 1H), 8,27 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 9,0Hz, 1H), 5,27 (d, J = 5,1Hz, 1H), 4,39 - 4,31 (m, 2H), 3,93 (dt, J = 9,9, 4,8 Hz, 1H), 3,71 - 3,63 (m, 6H), 3,57 - 3,55 (m, 4H), 3,44 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 2,64 (t, J = 6,3 Hz, 2H). tR = 2,14 min.

Exemplul 574 Izomer A: 5-(((2*S*,5*S*)-5-(2-Oxo-2-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il) piperazin-1-il)etil)-tetrahidrofuran-2-il)metoxi)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă şi

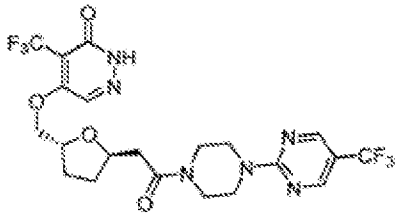
Exemplul 574 Izomer B: 5-(((2*R*,5*R*)-5-(2-Oxo-2-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il) piperazin-1-il)etil)-tetrahidrofuran-2-il)metoxi)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă şi

Exemplul 574 Izomer C: 5-(((2*S*,5*R*)-5-(2-Oxo-2-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il) piperazin-1-il)etil)-tetrahidrofuran-2-il)metoxi)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă şi

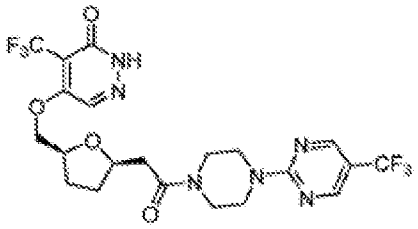
Exemplul 574 Izomer D: 5-(((2*R*,5*S*)-5-(2-Oxo-2-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il) piperazin-1-il)etil)-tetrahidrofuran-2-il)metoxi)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă



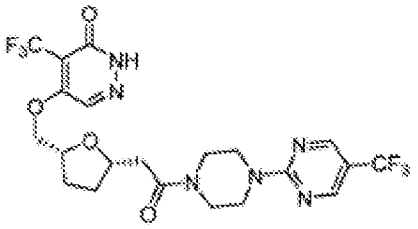
Exemplul 574
Izomer A



Exemplul 574
Izomer B



Exemplul 574
Izomer C



Exemplul 574
Izomer D

Etapa 1: 2-[5-[(Benziloxi)metil]oxolan-2-il]-1-[4-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il] piperazin-1-il]etan-1-onă

O soluţie de acid 2-[5-[(benziloxi)metil]oxolan-2-il]acetic (2 g, 7,19 mmol, 1 echiv), HATU (3,344 g, 8,8 mmol, 1,22 echiv), DIPEA (5,3 mL, 32 mmol, 4,46 echiv), şi Int-A2 (2,39 g, 8 mmol) în DMF (20 mL) a fost agitată timp de 1 oră la 25°C. Reacţia a fost stinsă prin adăugarea a 150 mL de apă. Amestecul rezultat a fost spălat cu 2x150 mL de DCM şi 2x15 mL de soluţie apoasă saturată de clorură de sodiu. Amestecul a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrat sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu (80 g) cu EtOAc/eter de petrol (9/11) pentru a da 2,45 g (62,34%) de compus din titlu ca solid galben. LCMS (ESI, m/z): 465,20 $[M+H]^+$

Etapa 2: 2-[5-(Hidroximetil)oxolan-2-il]-1-[4-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il] piperazin-1-il]etan-1-onă

O soluţie de 2-[5-[(benziloxi)metil]oxolan-2-il]-1-[4-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperazin-1-il]etan-1-onă (2,43 g, 5 mmol, 1 echiv, 85%), Pd/C (0,6 g) în CH_3OH (40 mL) a fost agitată timp de 2 zile la 50°C sub o atmosferă de H_2(g). Solidele au fost filtrate. Amestecul rezultat a fost concentrat pentru a da 1,73 g (64%) de compus din titlu ca solid galben. LCMS (ESI, m/z): 375,36 $[M+H]^+$.

Etapa 3: 5-[[5-(2-Oxo-2-[4-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperazin-1-il]etil) oxolan-2-il]metoxi]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de 2-[5-(hidroximetil)oxolan-2-il]-1-[4-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il] piperazin-1-il]etan-1-onă (800 mg, 2,1 mmol, 1 echiv), Int-A6 (3,444 g, 10,5 mmol, 5 echiv), şi Cs_2CO_3 (2,086 g, 6,3 mmol, 3 echiv) în ACN (10 mL) a fost agitată timp de 5 ore la 60°C. Solidele au fost filtrate şi spălate cu 15 mL x 2 EtOAc, straturile organice au fost combinate şi concentrate. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/ACN (1/1) pentru a da 0,88 g (69,49%) de 5-[[5-(2-oxo-2-[4-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperazin-1-il]etil)oxolan-2-il]metoxi]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 667,25 $[M+H]^+$

Etapa 4: 5-(((2S,5S)-5-(2-oxo-2-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il) etil)-tetrahidrofuran-2-il)metoxi)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă, 5-(((2R,5R) -5-(2-oxo-2-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)etil)-tetrahidrofuran-2-il)metoxi)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă, 5-(((2S,5R)-5-(2-oxo-2-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)etil)-tetrahidrofuran-2-il)metoxi)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă, şi 5-(((2R,S)-5-(2-oxo-2-(4-(5-(trifluorometil) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)etil)-tetrahidrofuran-2-il)metoxi)-4-(trifluorometil) piridazin-3(2H)-onă.

O soluţie de 5-[[5-(2-oxo-2-[4-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperazin-1-il]etil) oxolan-2-il]metoxi]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (0,86 g, 1,291 mmol), şi TFA (2 mL) în DCM (8 mL) a fost agitată timp de 1 oră la 25°C. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/ACN. Apoi amestecul diastereomeric a fost purificat prin Chiral-Prep-HPLC (IA-3 CHIRALPAK, 0,46*5cm;3um, MtBE (10mMNH_3):EtOH=80:20, 1,0mL/min) rezultând (după atribuirea arbitrară a stereochimiei) compuşii din titlu ca solide albe.

Exemplul 574 Izomer A: 17,3 mg, 10%, LCMS: 537,05 $[M+H]^+$, ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,33 (s, 1H), 8,72 (s, 2H), 8,27 (s, 1H), 4,48 - 4,56 (m, 1H), 4,36 - 4,40 (m, 1H), 4,19 - 4,25 (m, 1H), 4,18 - 4,11 (m, 1H), 3,83 - 3,89 (m, 4H), 3,65 - 3,44 (m, 4H), 2,68 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 2,44 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 2,04 - 2,10 (m, 2H), 1,84-1,71 (m, 1H), 1,55 - 1,63 (m, 1H).tR = 1,56 min.

Exemplul 574 Izomer B: 19,1 mg, 11%, LCMS (ESI, m/z): 537,05 [M+H]+, ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,29 (s, 1H), 8,73 (s, 2H), 8,25 (s, 1H), 4,47 - 4,34 (m, 2H), 4,25 - 4,31 (m, 2H), 3,95 - 3,68 (m, 3H), 3,65 - 3,45 (m, 4H), 2,73 (dd, *J* = 15,1, 6,6 Hz, 1H), 2,52 - 2,43 (m, 1H), 2,18 - 2,00 (m, 1H), 1,68 - 1,77 (m, 1H), 1,54 - 1,64 (m, 1H). tR = 2,06 min.

Exemplul 574 Izomer C: 15,6 mg, 9%, LCMS (ESI, m/z): 537,05 [M+H]+, ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,30 (s, 1H), 8,73 (s, 2H), 8,25 (s, 1H), 4,47 - 4,34 (m, 2H), 4,25 - 4,31 (m, 2H), 3,94 - 3,78 (m, 4H), 3,81 - 3,68 (m, 4H), 2,73 (dd, *J*= 15,1, 6,6 Hz, 1H), 2,52 - 2,43 (m, 1H), 2,16 - 2,00 (m, 2H), 1,68 - 1,77 (m, 1H), 1,66 - 1,54 (m, 1H). tR = 3,79 min.

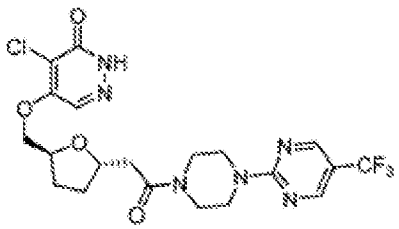
Exemplul 574 Izomer D: 19,1 mg, 11%, LCMS (ESI, m/z): 537,05 $[M+H]^+$, ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,33 (s, 1H), 8,72 (s, 2H), 8,27 (s, 1H), 4,38 (dd, *J* = 10,6, 5,2 Hz, 1H), 4,17 - 4,25 (m, 1H), 4,12 - 4,17 (m, 1H), 3,91 - 3,67 (m, 4H), 3,66 - 3,45 (m, 4H), 2,66 - 2,74 (m, 1H), 2,44 (dd, *J* = 15,2, 6,1 Hz, 1H), 2,13 - 1,92 (m, 2H), 1,82 - 1,73 (m, 1H), 1,55 - 1,63 (m, 1H). tR = 4,41 min.

Exemplul 575 Izomer A: 4-Cloro-5-(((2*S*,5*S*)-5-(2-oxo-2-(4-(5-(trifluorometil) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)etil)-tetrahidrofuran-2-il)metoxi)piridazin-3(2H)-onă şi

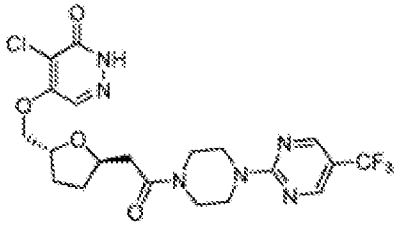
Exemplul 575 Izomer B: 4-Cloro-5-(((2*R*,5*R*)-5-(2-oxo-2-(4-(5-(trifluorometil) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)etil)-tetrahidrofuran-2-il)metoxi)piridazin-3(2H)-onă şi

Exemplul 575 Izomer C: 4-Cloro-5-(((2*S*,5*R*)-5-(2-oxo-2-(4-(5-(trifluorometil) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)etil)-tetrahidrofuran-2-il)metoxi)piridazin-3(2H)-onă şi

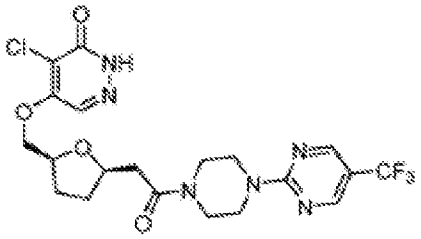
Exemplul 575 Izomer D: 4-Cloro-5-(((27?,55)-5-(2-oxo-2-(4-(5-(trifluorometil) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)etil)-tetrahidrofuran-2-il)metoxi)piridazin-3(2H)-onă



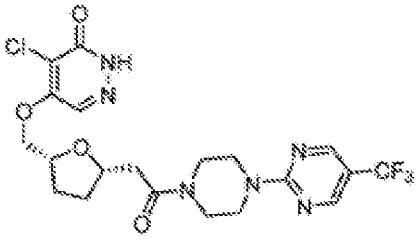
Izomer A



Izomer B



Izomer C



Izomer D

Etapa 1: 4-Cloro-5-((5-(2-oxo-2-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il) etil)-tetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piridazin-3(2H)-onă

O soluţie de 2-[5-(hidroximetil)oxolan-2-il]-1-[4-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il] piperazin-1-il]etan-1-onă (900 mg, 2,40 mmol, 1 echiv), NaH (115,4 mg, 4,81 mmol, 2 echiv), Int-A7 (2,1 g, 7,11 mmol, 2,96 echiv) în ACN (15 mL) a fost agitată timp de 1 oră la 60°C. Solventul a fost concentrat sub vid şi reziduul a fost aplicată pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/hexan eter (2:1) pentru a da 920 mg (60,44%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 633 $[M+H]^+$.

Etapa 2: 4-cloro-5-(((2S,5S)-5-(2-oxo-2-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il) piperazin-1-il)etil)-tetrahidrofuran-2-il)metoxi)piridazin-3(2H)-onă, 4-cloro-5-(((2R,5R)-5-(2-oxo-2-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)etil)-tetrahidrofuran-2-il)metoxi)piridazin-3(2H)-onă, 4-cloro-5-(((2S,5R)-5-(2-oxo-2-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)etil)-tetrahidrofuran-2-il)metoxi) piridazin-3(2H)-onă şi 4-cloro-5-(((2R,5S)-5-(2-oxo-2-(4-(5-(trifluorometil) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)etil)-tetrahidrofuran-2-il)metoxi)piridazin-3(2H)-onă

O soluţie de 4-cloro-5-[[5-(2-oxo-2-[4-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperazin-1-il]etil)oxolan-2-il]metoxi]-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (570 mg, 0,90 mmol, 1 echiv), TFA (4 mL) în DCM (20 mL) a fost agitată timp de 1 oră la RT. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN. Apoi reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC şi Chiral-Prep-HPLC (IA-3 CHIRALPAK, 0,46*5cm; 3um, (hex:DCM=3:1) (0,1%DEA): EtOH=50:50, 1,0mL/min) rezultând (după atribuirea arbitrară a stereochimiei) compuşii din titlu ca solide albe.

Exemplul 575 Izomer A: 14,8 mg, 3,27%, LCMS (ESI, m/z): 503,30 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (Metanol-d_4, 300 MHz) δ: 8,58 (d, J= 0,8 Hz, 2H), 8,18 (s, 1H), 4,55 - 4,51 (m, 1H), 4,39 - 4,33 (m, 3H), 4,09 - 3,91 (m, 2H), 3,86 - 3,74 (m, 4H), 3,61 - 3,56 (m, 2H), 2,82 (dd, J = 14,7, 8,0 Hz, 1H), 2,59 (dd, J = 14,7, 4,6 Hz, 1H), 2,28 - 2,08 (m, 2H), 2,11 - 1,92 (m, 1H), 1,90 - 1,75 (m, 1H). tR = 2,199 min.

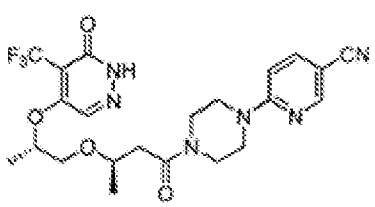
Exemplul 575 Izomer B: 11,4 mg, 2,52%, LCMS (ESI, m/z): 503,10 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (Metanol-d_4, 300 MHz) δ: 8,60 (d, J = 0,9 Hz, 2H), 8,16 (s, 1H), 4,52 - 4,28 (m, 4H), 4,19 - 3,91 (m, 2H),, 3,96 - 3,73 (m, 4H), 3,71 - 3,51 (m, 2H), 2,84 (dd, J = 14,4, 7,9 Hz, 1H), 2,59 (dd, J = 14,4, 4,5 Hz, 1H), 2,36 - 2,13 (m, 2H), 2,01 - 1,80 (m, 1H), 1,83 - 1,68 (m, 1H). tR = 4,243 min.

Exemplul 575 Izomer C: 31,9 mg, 7,05%, LCMS (ESI, m/z): 503,10 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (Metanol-d_4, 300 MHz) δ: 8,58 (d, J = 0,8 Hz, 2H), 8,18 (s, 1H), 4,58 - 4,47 (m, 1H), 4,39 - 4,33 (m, 3H), 4,09 - 3,91 (m, 2H), 3,86 - 3,74 (m, 4H), 3,61 - 3,56 (m, 2H), 2,82 (dd, J = 14,7, 8,0 Hz, 1H), 2,59 (dd, J = 14,7, 4,6 Hz, 1H), 2,28 - 2,05 (m, 2H), 2,10 - 1,92 (m, 1H), 1,90 - 1,75 (m, 1H). tR = 5,652 min.

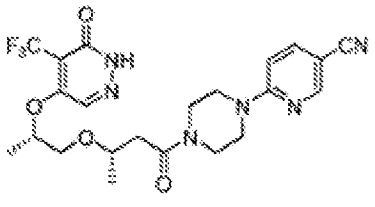
Exemplul 575 Izomer D: 13,5 mg, 2,98%, LCMS (ESI, m/z): 503,10 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (Metanol-d_4, 300 MHz) δ: 8,60 (d, J = 0,9 Hz, 2H), 8,16 (s, 1H), 4,52 - 4,28 (m, 4H), 4,19 - 3,91 (m, 2H),, 3,96 - 3,73 (m, 4H), 3,71 - 3,51 (m, 2H), 2,84 (dd, J = 14,4, 7,9 Hz, 1H), 2,59 (dd, J = 14,4, 4,5 Hz, 1H), 2,36 - 2,13 (m, 2H), 2,01 - 1,80 (m, 1H), 1,83 - 1,68 (m, 1H). tR = 8,327 min.

Exemplul 576 Izomer A: 6-[4-[(3*R*)-3-[(2*S*)-2-[[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]propoxi]butanoil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril şi

Exemplul 576 Izomer B: 6-[4-[(3*S*)-3-[(2*S*)-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]propoxi]butanoil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril



Izomer A



Izomer B

Etapa 1: (E)-6-[4-[But-2-enoil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de (E)-but-2-enoat de (2E)-but-2-enoil (1,05 g, 6,81 mmol, 1,30 echiv), TEA (1,515 g), Int-A4 (1 g, 5,31 mmol, 1,00 echiv) în DCM (20 mL) a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu cu EtOAc/eter de petrol (1/1) pentru a da 1,28 g (94%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 257,33 [M+H]+.

Etapa 2: (S)-6-(4-[3-[2-[[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]propoxi]propanoil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril

O soluţie de (*E*)-6-[4-[but-2-enoil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril (3 g, 11,70 mmol, 1 echiv), Cs_2CO_3 (7,6 g) în (S)-propan-1,2-diol (10 mL) a fost agitată timp de 3 zile la 80°C. Solidele au fost filtrate. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN pentru a da 800 mg (20,56%) de compus din titlu ca solid galben. LCMS (ESI, m/z): 333,27$[M+H]^+$.

Etapa 3: (S)-6-(4-[3-[2-[[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]propoxi]butanoil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril

O soluţie de (*S*)-6-(4-[3-[2-hidroxipropoxi]butanoil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril (800 mg, 2,41 mmol, 1 echiv), Int-A6 (8 g, 24,33 mmol, 10,11 echiv), Cs_2CO_3 (1,6 g, 4,91 mmol, 2,04 echiv) în ACN (40 mL) a fost agitată timp de 5 ore la 70°C. Solidele au fost filtrate. Soluţia a fost concentrată sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol pentru a da 300 mg (19,95%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 625,34$[M+H]^+$.

Etapa 4: 6-[4-[(3R)-3-[(2S)-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] oxi]propoxi]butanoil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril şi 6-[4-[(3S)-3-[(2S)-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]propoxi]butanoil]piperazin-1 il]piridin-3-carbonitril

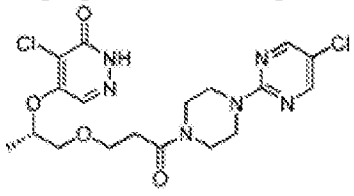
O soluţie de (*S*)-6-(4-[3-[2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]propoxi]butanoil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril (300 mg, 0,48 mmol, 1 echiv) în TFA (1 mL) şi DCM (5 mL) a fost agitată timp de 1 oră la 25°C. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN. Apoi reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC şi Chiral-Prep-HPLC (IE CHIRALPAK, 2*25cm,5um; hex(0,1%DEA):EtOH=50:50, 1,0mL/min) rezultând compuşii din titlu ca solide albe.

Exemplul 576 Izomer A: 13,8 mg, 5,81%, LCMS (ESI, m/z): 495,15 $[M+H]^+$, ^1H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 13,19 (s, 1 H), 8,50 (d, J = 4,0 Hz, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 7,90 - 7,86 (dd, J = 2,0, 12,4 Hz, 1 H), 6,92 (d, J = 12,0 Hz, 1 H), 5,11-5,10 (m, 1 H), 3,89 - 3,83 (m, 1 H), 3,69 - 3,48 (m, 10 H), 2,66 - 2,64(m, 1 H), 2,35 - 2,28(m, 1 H), 1,25 (d, J = 12,4 Hz, 3 H), 1,12(d, J = 12,4 Hz, 3 H). tR = 1,486 min.

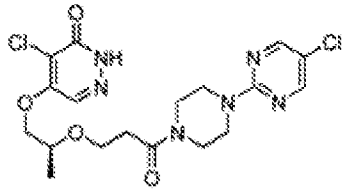
Exemplul 576 Izomer B: 12,3 mg, 5,18%, LCMS (ESI, m/z): 495,15 $[M+H]^+$, tR = 2,479 min.

Exemplul 577 Izomer A: 4-Cloro-5-[[(2S)-1-[3-[4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il]-3-oxopropoxi] propan-2-il] oxi] -2,3-dihidropiridazin-3-onă şi

Exemplul 577 Izomer B: 4-Cloro-5-[(2S)-2-[3-[4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il]-3-oxopropoxi] propoxi]-2,3-dihidropiridazin-3-onă



Izomer A



Izomer B

Etapa 1: (S)-1-(4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-(2-hidroxipropoxi) propan-1-onă şi (S)-1-(4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-(1-hidroxipropan-2-iloxi)propan-1-onă

O soluţie de 1-[4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il]prop-2-en-1-onă (1,2 g, 4,75 mmol, 1 echiv), (2S)-propan-1,2-diol (1806,8 mg, 23,74 mmol, 5 echiv), Cs_2CO_3 (3094,5 mg, 9,50 mmol, 2 echiv) în CH_3CN (20 mL) a fost agitată timp de 2 zile la 75°C. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN pentru a da 650 mg (41,63%) de amestec al compuşilor din titlu ca ulei maro. LCMS (ESI, m/z): 329,00 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Amestec de (S)-4-cloro-5-(1-(3-(4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi)propan-2-iloxi)-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piridazin-3(2H)-onă şi (S)-4-cloro-5-(2-(3-(4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi)propoxi)-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piridazin-3(2H)-onă

O soluţie de (*S*)-1-(4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-(2-hidroxipropoxi) propan-1-onă şi un amestec de (*S*)-1-(4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-(1-hidroxipropan-2-iloxi)propan-1-onă (630 mg, 1,92 mmol, 1 echiv), Int-A7 (1,7 g, 5,76 mmol, 3,01 echiv), Cs_2CO_3 (1,2 g, 3,83 mmol, 2 echiv) în ACN (15 mL) au fost agitate timp de 2 zile la 80°C. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1:1) pentru a da 480 mg (42,64%) de compuşi din titlu ca ulei maro. LCMS (ESI, m/z): 588,00 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Amestec de 4-cloro-5-[[(2S)-1-[3-[4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il]-3-oxopropoxi]propan-2-il]oxi]-2, 3-dihidropiridazin-3-onă şi 4-cloro-5-[(2S)-2-[3-[4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il]-3-oxopropoxi]propoxi]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

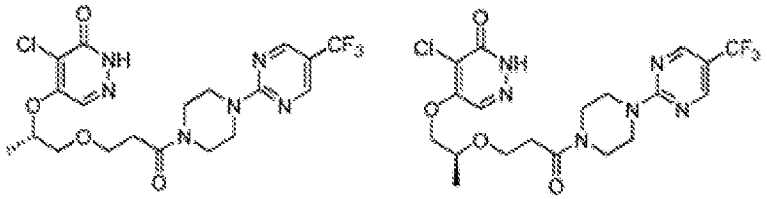
Un amestec de (*S*)-4-cloro-5-(1-(3-(4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi)propan-2-iloxi)-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piridazin-3(2H)-onă şi un amestec de (*S*)-4-cloro-5-(2-(3-(4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi) propoxi)-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piridazin-3(2H)-onă (470 mg, 0,80 mmol, 1 echiv), TFA (2 mL) în DCM (10 ml) au fost agitate timp de 0,5 ore la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN. Reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC rezultând compuşii din titlu ca solide albe.

Exemplul 577 Izomer A: 54,2 mg, 14,82%, LCMS (ESI, m/z): 457,15 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (300 MHz, Metanol-d_4) δ 8,32 (d, J = 2,7 Hz, 2H), 8,16 (s, 1H), 5,02 (qd, J= 6,5, 3,3 Hz, 1H), 3,93 - 3,69 (m, 6H), 3,74 - 3,53 (m, 6H), 2,66 (t, J= 6,0 Hz, 2H), 1,37 (s, 3H).

Exemplul 577 Izomer B: 30,1 mg, 8,23%, LCMS (ESI, m/z): 457,15 [M+H]+, ^{1}HNMR (300 MHz, Metanol-d_4) δ 8,32 (d, J= 1,5 Hz, 2H), 8,15 (s, 1H), 4,46 - 4,22 (m, 2H), 4,02 - 3,86 (m, 2H), 3,91 - 3,74 (m, 5H), 3,66 (dt, J= 7,3, 3,3 Hz, 4H), 2,68 (t, J= 6,0 Hz, 2H), 1,28 (dd, J = 76,8, 6,0 Hz, 3H).

Exemplul 578 Izomer A: (*S*)-4-Cloro-5-(1-(3-oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il) piperazin-1-il)propoxi)propan-2-iloxi)piridazin-3(2H)-onă şi

Exemplul 578 Izomer B: (*S*)-4-Cloro-5-(2-(3-oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il) piperazin-1-il)propoxi)propoxi)piridazin-3(2H)-onă



Izomer A Izomer B

Etapa 1: (S)-3-(2-hidroxipropoxi)-1-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)propan-1-onă şi (S)-3-(1-hidroxipropan-2-iloxi)-1-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)propan-1-onă

O soluţie de 1-[4-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-onă (1,2 g, 4,19 mmol, 1 echiv), Cs_2CO_3 (2,7 g, 8,29 mmol, 1,98 echiv), (2S)-propan-1,2-diol (1,6 g, 21,03 mmol, 5,02 echiv) în ACN (20 mL) a fost agitată timp de 9 ore la 75°C. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN pentru a da 1,1 g (71,42%) de amestec al compuşilor din titlul ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 363,16 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Amestec de (S)-4-cloro-5-(1-(3-oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il) piperazin-1-il)propoxi)propan-2-iloxi)-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piridazin-3(2H)-onă şi (S)-4-cloro-5-(2-(3-oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il) piperazin-1-il)propoxi)propoxi)-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piridazin-3(2H)-onă

O soluţie a amestecului de (S)-3-(2-hidroxipropoxi)-1-(4-(5-(trifluorometil) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)propan-1-onă şi (*S*)-3-(1-hidroxipropan-2-iloxi)-1-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-

il)piperazin-1-il)propan-1-onă (700 mg, 1,93 mmol, 1 echiv), Cs_2CO_3 (1255,7 mg, 3,86 mmol, 2 echiv), Int-A7 (1711,0 mg, 5,80 mmol, 3 echiv) în ACN (15 mL) a fost agitată timp de 28 ore la 80°C. Solidele au fost filtrate, soluţia rezultată a fost extrasă cu EtOAc (3 x 60 mL) şi straturile organice au fost combinate. Soluţia a fost uscată pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrată sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/hexan (2:1) pentru a da 670 mg (55,84%) de amestec al compuşilor din titlul ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 621,22 $[M+H]^+$.

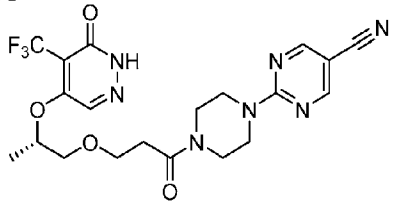
Etapa 3: Amestec de (S)-4-cloro-5-(1-(3-oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il) piperazin-1-il)propoxi)propan-2-iloxi)piridazin-3(2H)-onă şi (S)-4-cloro-5-(2-(3-oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)propoxi)propoxi)piridazin-3(2H)-onă

O soluţie a amestecului de (*S*)-1-(3-oxo-3-[4-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il] piperazin-1-il]propoxi)propan-2-il]oxi]-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă şi a amestecului de (*S*)-4-cloro-5-(2-(3-oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)propoxi)propoxi)-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piridazin-3(2H)-onă (480 mg, 0,77 mmol, 1 echiv), TFA (2 mL) în DCM (10 mL) a fost agitată timp de 1 oră la RT. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN. Apoi reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC şi Chiral-Prep-HPLC (IA-3 CHIRALPAK,0,46* 10cm; 5um, MtBE(10mMNH3): EtOH=80:20, 1,0mL/min) rezultând compuşii din titlu ca solide albe.

Exemplul 578 Izomer A: 84,6 mg, 22,30%, LCMS (ESI, m/z): 491,20$[M+H]^+$, ^{1}HNMR (Metanol-d_4, 300 MHz) *δ:* 8,60 (d, *J* = 0,9 Hz, 2H), 8,16 (s, 1H), 5,08-5,00 (m, 1H), 3,94 - 3,91 (m, 4H), 3,89 - 3,82 (m, 2H), 3,80 - 3,62 (m, 6), 2,67 (t, *J*= 5,9 Hz, 2H), 1,38 (d, *J*= 6,3 Hz, 3H). tR = 2,125 min.

Exemplul 578 Izomer B: 51,5 mg ,13,58%, LCMS (ESI, m/z): 491,05 $[M+H]^+$, ^{1}H RMN (Metanol-d_4, 300 MHz) *δ*: 8,60 (d, *J*= 0,8 Hz, 2H), 8,15 (s, 1H), 4,41 - 4,29 (m, 2H), 3,98 - 3,80 (m, 7H), 3,70 - 3,67 (m, 4H), 2,69 (t, *J*= 6,0 Hz, 2H), 1,28 (d, *J*= 6,4 Hz, 3H). tR = 3,775 min.

Exemplul 579: 2-(4-[3-[(2S)-2-[[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] oxi]propoxi]propanoil]piperazin-1-il)pirimidin-5-carbonitril



Etapa 1: 2-[4-(Prop-2-enoil)piperazin-1-il]pirimidin-5-carbonitril

O soluţie de Int-A1 (6,4 g, 33,82 mmol, 1 echiv), prop-2-enoat de prop-2-enoil (5,1 g, 40,44 mmol, 1,20 echiv) şi TEA (6,8 g, 67,20 mmol, 1,99 echiv) în DCM (40 mL) a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei. Soluţia rezultată a fost concentrată sub vid, şi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (7:3) pentru a da 3,6 g (43,75%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 244,12 $[M+H]^+$.

Etapa 2: 2-(4-[3-[(2S)-2-hidroxipropoxi]propanoil]piperazin-1-il)pirimidin-5-carbonitril

O soluţie de 2-[4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]pirimidin-5-carbonitril (1 g, 4,11 mmol, 1 echiv), (2S)-propan-1,2-diol (0,3 g, 3,94 mmol, 0,96 echiv) şi Cs_2CO_3 (2,7 g, 8,29 mmol, 2,02 echiv) în ACN (10 mL) a fost agitată timp de 1 oră la 80°C într-o baie cu ulei. Solidele au fost filtrate şi soluţia rezultată a fost concentrată sub vid, şi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (3:2) pentru a da 594 mg (45,25%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z):320,16 $[M+H]^+$.

Etapa 3: (S)-2-(4-(3-(2-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)oxi)propoxi)propanoil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carbonitril

O soluţie de 2-(4-[3-[(2*S*)-2-hidroxipropoxi]propanoil]piperazin-1-il)pirimidin-5-carbonitril de metil (674 mg, 2,11 mmol, 1 echiv), Int-A6 (1,4g, 4,22 mmol, 2,00 echiv) şi Cs_2CO_3 (2,1g, 6,33 mmol, 3,00 echiv) în ACN (10 mL). Soluţia rezultată a fost agitată timp de 1 oră la 60°C într-o baie cu ulei, apoi solidele au fost filtrate şi soluţia rezultată a fost concentrată sub vid, apoi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (3:1) pentru a da 144 mg (11,15%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 612,25$[M+H]^+$.

Etapa 4: 2-(4-[3-[(2S)-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi] propoxi]propanoil]piperazin-1-il)pirimidin-5-carbonitril

O soluţie de 2-(4-[3-[(2S)-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]propoxi]propanoil]piperazin-1-il)pirimidin-5-carbonitril (144 mg, 0,24 mmol, 1 echiv) şi TFA (2 mL) în DCM (10 mL) a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei. Amestecul a fost concentrat şi reziduul a fost purificat prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (27,9 mg,

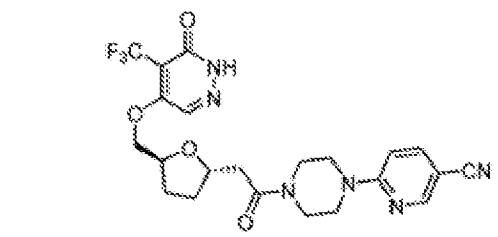
24,62%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 482,05 [M+H]+, ^{1}H RMN (CD_3OD-*d4*, 300 MHz) δ8,63 (s, 2H), 8,23 (s, 1H), 5,18-5,08 (m, 1H), 3,95 - 3,90 (m, 4H), 3,87 - 3,80 (m, 1H), 3,78 - 3,70 (m, 1H), 3,69 - 3,56 (m, 6H), 2,66 (t, *J*= 5,9 Hz, 2H), 1,36 (d, *J*= 6,3 Hz, 3H).

Exemplul 580 Izomer A: 6-(4-[2-[(2S,5S)-5-([[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]metil)oxolan-2-il]acetil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril şi

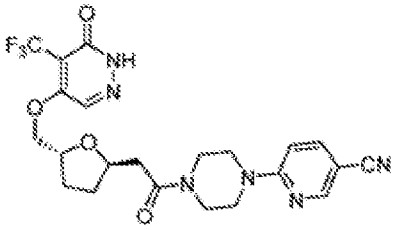
Exemplul 580 Izomer B: 6-(4-[2-[(2R,SR)-5-([[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]metil)oxolan-2-il]acetil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril şi

Exemplul 580 Izomer C: 6-(4-[2-[(2R,5S)-5-([[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]metil)oxolan-2-il]acetil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril şi

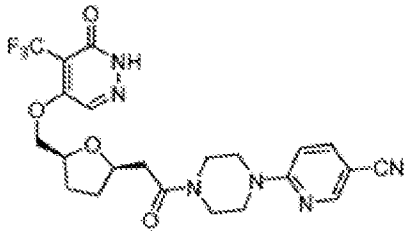
Exemplul 580 Izomer D: 6-(4-[2-[(2S,SR)-5-([[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]metil)oxolan-2-il]acetil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril



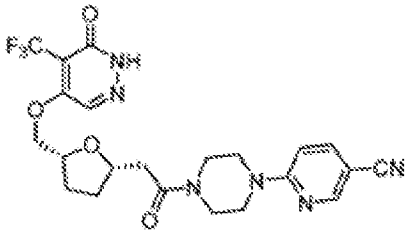
Izomer A



Izomer B



Izomer C



Izomer D

Etapa 1: 1-(Benziloxi)hex-5-en-2-ol

La o soluţie de bromo(prop-2-en-1-il)magneziu (27,4 mL, 1,50 echiv) în THF (20 mL) s-a adăugat 2-[(benziloxi)metil]oxiran (3 g, 18,27 mmol, 1,00 echiv) în picătură sub azot la -40°C, şi apoi soluţia rezultată a fost agitată timp de 1 oră la -40°C. Soluţia rezultată a fost stinsă cu 100 mL de NH_4Cl apoasă şi extrasă cu 3 x 100 mL de EtOAc. Straturile organice au fost combinate, spălate cu 1x100 mL de saramură, uscate pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrate sub vid, şi apoi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc /eter de petrol (1:5) pentru a da 2,16 g (57%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 207,13 $[M+H]^+$.

Etapa 2: (2Z)-7-(Benziloxi)-6-hidroxihept-2-enoat de metil

Sub azot, o soluţie de 1-(benziloxi)hex-5-en-2-ol (2 g, 9,70 mmol, 1,00 echiv), prop-2-enoat de metil (4,17 g, 48,44 mmol, 5,00 echiv) şi catalizator Grubbs de a 2-a generaţie (82 mg, 0,01 echiv) în DCM (25 mL) a fost agitată timp de 4 ore la 40°C. Soluţia rezultată a fost concentrată sub vid şi reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/ACN pentru a da 1,4 g (55%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 265,14 $[M+H]^+$.

Etapa 3: 2-[5-[(Benziloxi)metil]oxolan-2-il]acetat de metil

O soluţie de (2Z)-7-(benziloxi)-6-hidroxihept-2-enoat de metil (46 g, 1 echiv) şi NaH (0,7 g, 0,1 echiv) în THF (200 mL) a fost agitată timp de 12 ore la 25°C. Soluţia rezultată a fost stinsă cu 200 mL de apă, extrasă cu 3 x 200 mL de DCM, şi straturile organice au fost combinate şi spălate cu 1x100 mL de saramură, uscate pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrate sub vid pentru a da 46 g de compus din titlu ca ulei maro. LCMS (ESI, m/z): 265,14 [M+H]+.

Etapa 4: Acid 2-[5-[(benziloxi)metil]oxolan-2-il]acetic

O soluţie de 2-[5-[(benziloxi)metil]oxolan-2-il]acetat de metil (46 g, 174,03 mmol, 1 echiv) şi $LiOH.H_2O$ (14,6 mg, 0,35 mmol, 2 echiv) în THF (200 mL) şi H_2O (200 mL) a fost agitată timp de 2 ore la 25°C. Soluţia rezultată a fost spălată cu 1 x 200 ml de DCM, straturile apoase au fost combinate şi valoarea pH-ului straturilor apoase a fost ajustată la 4 cu HCl (1 M). Soluţia rezultată a fost extrasă cu 1x200 mL EtOH, şi straturile organice au fost combinate şi concentrate sub vid pentru a da 40 g (91,83%) de compus din titlu ca ulei galben deschis. LCMS (ESI, m/z): 251,12 [M+H]+.

Etapa 5: Sinteză de 6-[4-(2-[5-[(benziloxi)metil]oxolan-2-il]acetil)piperazin-1-il] piridin-3-carbonitril

O soluţie de acid 2-[5-[(benziloxi)metil]oxolan-2-il]acetic (1 g, 4,00 mmol, 1,00 echiv), Int-A4 (752 mg, 4,00 mmol, 1,00 echiv), HATU (1,52 g, 4,00 mmol, 1,00 echiv) şi DIPEA (1,55 g, 11,99 mmol, 3,00 echiv) în DMF (10 mL) a fost agitată timp de 1 oră la RT. Soluţia rezultată a fost diluată cu 50 mL of EtOAc şi spălată cu 3x40 mL de H_2O. Straturile organice au fost combinate, uscate pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrate sub vid, şi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (6:4) pentru a da 1,28 g (76%) de compus din titlu ca ulei maro. LCMS (ESI, m/z): 421,22 $[M+H]^+$.

Etapa 6: 6-(4-[2-[-5-(Hidroximetil)oxolan-2-il]acetil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril

La o soluţie de 6-[4-(2-[5-[(benziloxi)metil]oxolan-2-il]acetil)piperazin-1-il] piridin-3-carbonitril (1,28 g, 3,04 mmol, 1,00 echiv) în DCM (120 mL) s-a adăugat BCl_3/DCM (9,1 mL, 1M) în picătură, şi apoi soluţia rezultată a fost agitată timp de 20 min la 0°C. Soluţia a fost stinsă cu 10 mL de MeOH şi concentrată sub vid şi reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/ACN pentru a da 600 mg (60%) de compus din titlu ca solid galben deschis. LCMS (ESI, m/z): 331,17 $[M+H]^+$.

Etapa 7: 6-(4-[2-[5-([[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]metil)oxolan-2-il]acetil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril

O soluţie de 6-(4-[2-[5-(hidroximetil)oxolan-2-il]acetil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril (160 mg, 1,00 echiv), Int-A6 (480 mg, 3,00 echiv) şi Cs_2CO_3 (480 mg, 3,00 echiv) în ACN (8 mL) a fost agitată timp de 1 oră la 80°C. Soluţia rezultată a fost diluată cu 30 mL de EtOAc, spălată cu 2 x 20 ml de H_2O şi 20 ml de saramură. Straturile organice au fost combinate, uscate pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrate sub vid, şi apoi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc pentru a da 120 mg de compus din titlu ca solid maro. LCMS (ESI, m/z): 623,25 $[M+H]^+$.

Etapa 8: 6-(4-[2-[(2S,5S)-5-([[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]metil)oxolan-2-il]acetil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril şi 6-(4-[2-[(2R,5R)-5-([[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]metil)oxolan-2-il]acetil] piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril şi 6-(4-[2-[(2R,5S)-5-([[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]metil)oxolan-2-il]acetil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril şi 6-(4-[2-[(2S,5R)-5-([[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]metil)oxolan-2-il]acetil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril

O soluţie de 6-(4-[2-[5-([[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]metil)oxolan-2-il]acetil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril (730 mg, 1,17 mmol, 1 echiv) şi TFA (1,25 mL) în DCM (5 mL) a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei. Soluţia care rezultă a fost concentrată sub vid, şi reziduul a fost dizolvat în NH_3(gaz)/MeOH (2 mL, 7 M) şi agitat timp de 20 min la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/ACN. Reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC şi Chiral-Prep-HPLC (ID-3 CHIRALAPK, 0,46* 10cm; 3um, MtBE(0,2%IPAmină): EtOH=70:30, 1,0mL/min) rezultând (după atribuirea arbitrară a stereochimiei) compuşii din titlu ca solide albe.

Exemplul 580 Izomer A: 69 mg, 16,43%, LCMS (ESI, m/z): 493,10 $[M+H]^+$, ^{1}H RMN (Metanol-d_4, 300 MHz) δ 8,41 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,77 (dd, *J*= 9,0, 2,1 Hz, 1H), 6,85 (dd, *J*= 9,0, 0,6 Hz, 1H), 4,57 (dd, *J*= 10,5, 3,0 Hz, 1H), 4,39-4,25 (m, 3H), 3,80-3,62 (m, 8H), 2,81 (dd, *J* = 15,0, 7,8 Hz, 1H), 2,61 (dd, *J* = 15,0, 4,8 Hz, 1H), 2,17-2,10 (m, 2H), 1,94-1,89 (m, 1H), 1,81-1,66 (m, 1H). tR = 2,526 min.

Exemplul 580 Izomer B: 45,4 mg, 10,81%, LCMS (ESI, m/z): 493,10 $[M+H]^+$, ^{1}H NMR8,43 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,78 (dd, *J* = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 6,88 (dd, *J* = 9,0, 0,6 Hz, 1H), 4,48-4,37 (m, 4H), 3,81-3,62 (m, 8H), 2,86 (dd, *J* = 14,4, 7,8 Hz, 1H), 2,61 (dd, *J* = 14,7, 4,8 Hz, 1H), 2,30-2,19 (m, 2H), 1,94-1,82 (m, 1H), 1,81-1,69 (m, 1H). tR = 4,043 min.

Exemplul 580 Izomer C: 49 mg, 11,67%, LCMS (ESI, m/z): 493,10 $[M+H]^+$, ^{1}H RMN (Metanol-d_4, 300 MHz) δ 8,41 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,77 (dd, *J* = 9,0, 2,1 Hz, 1H), 6,85 (dd, *J*= 9,3, 0,8 Hz, 1H), 4,58 (dd, *J*= 10,8, 3,0 Hz, 1H), 4,43-4,26 (m, 3H), 3,80-3,62 (m, 8H), 2,81 (dd, *J*= 15,0, 7,8 Hz, 1H), 2,61 (dd, *J*= 15,0, 4,8 Hz, 1H), 2,17-2,08 (m, 2H), 1,98-1,94 (m, 1H), 1,77-1,73 (m, 1H). tR = 3,168 min.

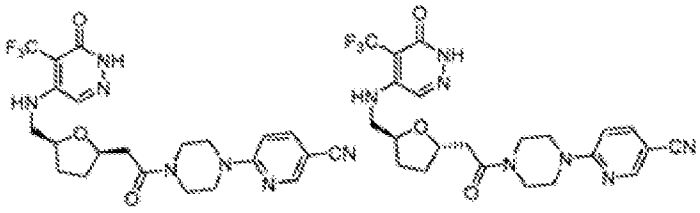
Exemplul 580 Izomer D: 55,5 mg, 13,21%, (ESI, m/z): 493,10 $[M+H]^+$, ^{1}H RMN (Metanol-d_4, 300 MHz) δ 8,43 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,79 (dd, *J* = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* =9,3, 0,8 Hz, 1H), 4,48-4,38 (m, 4H), 3,85-3,62 (m, 8H), 2,86 (dd, *J* = 14,7, 7,8 Hz, 1H), 2,61 (dd, *J* = 14,7, 4,8 Hz, 1H), 2,24-2,19 (m, 2H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,78-1,69 (m, 1H). tR = 4,930 min.

Exemplul 581 Izomer A: 6-(4-[2-[(2R,5S)-5-([[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]metil)oxolan-2-il]acetil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril şi

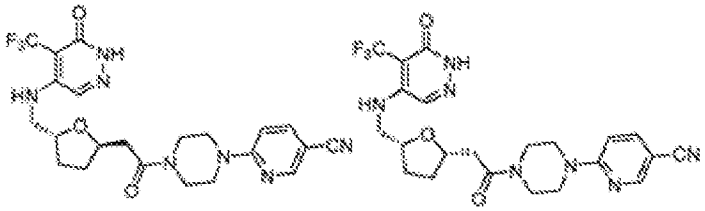
Exemplul 581 Izomer B: 6-(4-[2-[(2S,5S)-5-([[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]metil)oxolan-2-il]acetil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril şi

Exemplul 581 Izomer C: 6-(4-[2-[(2R,5R)-5-([[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]metil)oxolan-2-il]acetil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril şi

Exemplul 581 Izomer D: 6-(4-[2-[(2S,5R)-5-([[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]metil)oxolan-2-il]acetil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril



Izomer A Izomer B



Izomer C Izomer D

Etapa 1: Metansulfonat de (5-[2-[4-(5-cianopiridin-2-il)piperazin-1-il]-2-oxoetil] oxolan-2-il)metil

O soluţie de 6-(4-[2-[5-(hidroximetil)oxolan-2-il]acetil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril (1,5 g, 4,54 mmol, 1 echiv), TEA (0,9 g, 8,89 mmol, 1,96 echiv), Ms_2O (0,95 g) în DCM (20 mL) a fost agitată timp de 5 ore la temperatura camerei. Soluţia rezultată a fost diluată cu 20 mL de apă şi extrasă cu 3x20 mL DCM. Straturile organice au fost combinate şi uscate pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrate sub vid pentru a da 2,3 g de compus (brut) din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 409,15 $[M+H]^+$.

Etapa 2: 6-(4-[2-[5-(Azidometil)oxolan-2-il]acetil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril

O soluţie de metansulfonat de (5-[2-[4-(5-cianopiridin-2-il)piperazin-1-il]-2-oxoetil]oxolan-2-il)metil (1,85 g, 4,53 mmol, 1 echiv), NaN_3 (442 mg, 6,80 mmol, 1,50 echiv) în DMF (20 mL) a fost agitată timp de 2 ore la 90°C. Reacţia a fost apoi stinsă prin adăugarea a 20 mL de apă. Soluţia rezultată a fost extrasă cu 3x30 mL de EtOAc, şi straturile organice au fost combinate, uscate pe sulfat de sodiu anhidru, şi concentrate sub vid pentru a da 1,8 g de compus (brut) din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 356,18 $[M+H]^+$.

Etapa 3: 6-(4-[2-[5-(Aminometil)oxolan-2-il]acetil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril

O soluţie de 6-(4-[2-[5-(azidometil)oxolan-2-il]acetil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril (1,6 g, 4,50 mmol, 1 echiv), trifenilfosfină (1,4 g, 5,34 mmol, 1,19 echiv) în THF (20 mL) şi H_2O (5 mL) a fost agitată 3 ore la 80°C. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/ACN pentru a da 1,1 g (74,18%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 330,19$[M+H]^+$.

Etapa 4: 6-(4-[2-[-5-([[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-ilamino]metil)oxolan-2-il]acetil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril

O soluţie de 6-(4-[2-[5-(aminometil)oxolan-2-il]acetil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril (400 mg, 1,21 mmol, 1 echiv), TEA (242,4 mg, 2,40 mmol, 1,97 echiv), şi Int-A6 (434 mg, 1,32 mmol, 1,09 echiv) în EtOH (20 mL) a fost agitată timp de 2 ore la 80°C. Solventul a fost concentrat sub vid şi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1/1) pentru a da 800 mg de compus din titlu ca solid galben. LCMS (ESI, m/z): 622,27$[M+H]^+$.

Etapa 5: 6-(4-[2-[(2R,5S)-5-([[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] amino]metil)oxolan-2-il]acetil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril, 6-(4-[2-[(2S, 5S) -5-([[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]metil)oxolan-2-il] acetil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril, 6-(4-[2-[(2R,5R)-5-([[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]metil)oxolan-2-il]acetil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril şi 6-(4-[2-[(2S,5R)-5-([[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]metil)oxolan-2-il]acetil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril

O soluţie de 6-(4-[2-[5-([[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]metil)oxolan-2-il]acetil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril (800 mg, 1,29 mmol, 1 echiv), TFA (1 mL) în DCM (10 mL) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN. Apoi reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC şi Chiral-Prep-HPLC (IC reparat, 0,46*10cm; 3um, (hex:DCM=1:1) (0,1%DEA):EtOH=50:50, 1,0mL/min) rezultând (după atribuirea arbitrară a stereochimiei) compuşii din titlu ca solide albe.

Exemplul 581 Izomer A: 27,4 mg, 4,33%, LCMS (ESI, m/z): 491,47 $[M+H]^+$, ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d6) *δ:* 12,35 (s, 1H), 8,48 (d, *J*= 2,3 Hz, 1H), 7,91 - 7,80 (m, 2H), 6,92 - 6,89 (m, 2H), 4,24 (q, *J*= 6,4 Hz, 1H), 4,08 (t, *J*= 5,9 Hz, 1H), 3,69 - 3,32 (m, 10H), 2,87-2,65 (m, 1H), 2,51- 2,42 (m, 1H), 2,02 (m, 2H), 1,69 - 1,45 (m, 2H). tR = 3,364 min.

Exemplul 581 Izomer B: 24,7 mg, 3,91%, LCMS (ESI, m/z): 491,47 $[M+H]^+$, ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d6) *δ:* 12,35 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,94 - 7,81 (m, 2H), 6,90 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H), 4,17 (q, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,02 - 3,92 (m, 1H), 3,69 - 3,36 (m, 10H), 2,59 (dd, *J* = 15,4, 6,6 Hz, 1H), 2,38 (dd, *J* = 15,4, 6,2 Hz, 1H), 2,00 - 1,80 (m, 2H), 1,66 (dt, *J* = 12,3, 5,5 Hz, 1H), 1,50 (s, 1H). tR = 4,177 min.

Exemplul 581 Izomer C: 33,6 mg, 5,31%, LCMS (ESI, m/z): 491,47 $[M+H]^+$, ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d6) *δ:* 12,42 (s, 1H), 8,52 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,97 - 7,85 (m, 2H), 6,93 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H), 4,19 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,00 (s, 1H), 3,67 - 3,34 (m, 10H), 2,62 (dd, *J* = 15,5, 6,5 Hz, 1H), 2,41 (dd, *J* = 15,3, 6,1 Hz, 1H), 2,01 - 1,90 (m, 2H), 1,71 (s, 1H), 1,53 (s, 1H). tR = 7,477 min.

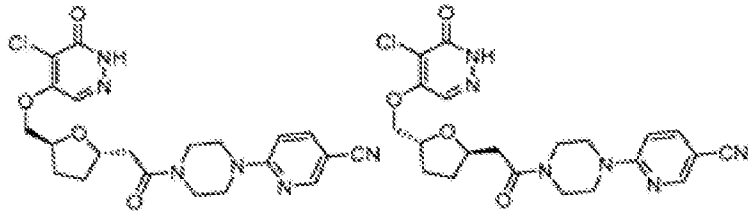
Exemplul 581 Izomer D: 39,6 mg, 6,26%, LCMS (ESI, m/z): 491,47 $[M+H]^+$, ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d6) *δ:* 12,39 (s, 1H), 8,51 (d, *J*= 2,2 Hz, 1H), 7,95 - 7,83 (m, 2H), 6,93 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 4,26 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,16 - 4,07 (m, 1H), 3,67 -3,34 (m, 10H), 2,69 (dd, *J* = 15,1, 6,5 Hz, 1H), 2,45 (dd, *J* = 15,0, 6,3 Hz, 1H), 2,11 -2,00 (m, 2H), 1,65-1,54 (m, 2H). tR = 10,970 min.

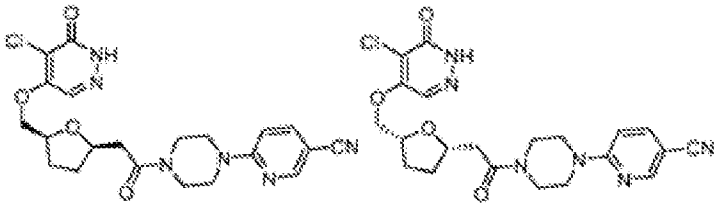
Exemplul 582 Izomer A: 6-(4-[2-[(2S,SS)-5-[[(5-Cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)oxi]metil]oxolan-2-il]acetil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril şi

Exemplul 582 Izomer B: 6-(4-[2-[(2R,5R)-5-[[(5-Cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)oxi]metil]oxolan-2-il]acetil]piperazin- 1-il)piridin-3-carbonitril şi,

Exemplul 582 Izomer C: 6-(4-[2-[(2R,SS)-5-[[(5-Cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)oxi]metil]oxolan-2-il]acetil]piperazin- 1-il)piridin-3-carbonitril şi

Exemplul 582 Izomer D: 6-(4-[2-[(2S,5R)-5-[[(5-Cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)oxi]metil]oxolan-2-il]acetil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril





Etapa 1: 6-[4-[2-(5-[[(5-cloro-6-oxo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il)oxi]metil]oxolan-2-il)acetil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de Int-A7 (1,3 g, 4,5 mmol, 3 echiv), 6-(4-[2-[5-(hidroximetil)oxolan-2-il]acetil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril (500 mg, 1,5 mmol, 1 echiv), NaH (121 mg, 3,0 mmol, 2 echiv, 60%) în ACN (10 mL) a fost agitată timp de 1 oră la 40°C. Amestecul rezultat a fost concentrat şi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1:1) pentru a da 420 mg (47,10%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 589,24 $[M+H]^+$.

Etapa 2: 6-(4-[2-[(2S,5S)-5-[[(5-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)oxi]metil] oxolan-2-il]acetil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril, 6-(4-[2-[(2R,5R)-5-[[(5-cloro-6-oxo-1, 6-dihidropiridazin-4-il)oxi]metil]oxolan-2-il]acetil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril, 6-(4-[2-[(2R,5S)-5-[[(5-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)oxi] metil]oxolan-2-il]acetil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril şi 6-(4-[2-[(2S,5R)-5-[[(5-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)oxi]metil]oxolan-2-il]acetil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril

O soluţie de 6-[4-[2-(5-[[(5-cloro-6-oxo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il)oxi]metil]oxolan-2-il)acetil]piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril (410 mg, 0,70 mmol, 1 echiv), şi TFA (2 mL) în DCM (10 mL) a fost agitată timp de 0,5 ore la RT. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/ACN. Apoi reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC şi Chiral-HPLC rezultând (după atribuirea arbitrară a stereochimiei) compuşii din titlu ca solide albe.

Exemplul 582 Izomer A: 12,6 mg, 3,95%, LCMS (ESI, m/z): 459,30 [M+H]+, ^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8,40 (d, *J*= 0,8 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,75 (dd, *J* = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 6,82 (dd, *J* = 9,1, 0,9 Hz, 1H), 4,57 - 4,47 (m, 1H), 4,44 - 4,27 (m, 3H), 3,86 - 3,59 (m, 8H), 2,80 (dd, *J*= 14,8, 7,8 Hz, 1H), 2,59 (dd, *J*= 14,7, 4,7 Hz, 1H), 2,17 - 2,07 (m, 2H), 2,02 - 1,92 (m, 1H), 1,90 - 1,75 (m, 1H). tR = 3,894 min.

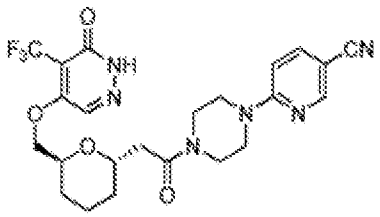
Exemplul 582 Izomer B: 3,0 mg, 4,07%, LCMS (ESI, m/z): 459,30 [M+H]+, ^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-d_4) δ 8,40 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,75 (dd, *J* = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,57 - 4,47 (m, 1H), 4,44 - 4,27 (m, 3H), 3,86 - 3,59 (m, 8H), 2,80 (dd, *J* = 14,8, 7,8 Hz, 1H), 2,59 (dd, *J*= 14,8, 4,7 Hz, 1H), 2,20 - 2,09 (m, 2H), 2,08-2,03 (m, 1H), 1,90 - 1,75 (m, 1H). tR = 4,613 min.

Exemplul 582 Izomer C: 24,4 mg, 7,64%, LCMS (ESI, m/z): 459,30 [M+H]+, ^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-d$_4$) δ 8,43 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,77 (dd, *J* = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 9,1Hz, 1H), 4,50 - 4,28 (m, 4H), 3,94 - 3,55 (m, 8H), 2,83 (dd, *J* = 14,4, 7,9 Hz, 1H), 2,58 (dd, *J* = 14,4, 4,6 Hz, 1H), 2,35 - 2,13 (m, 2H), 2,01-1,92 (m, 1H), 1,90 - 1,75 (m, 1H). tR = 8,158 min.

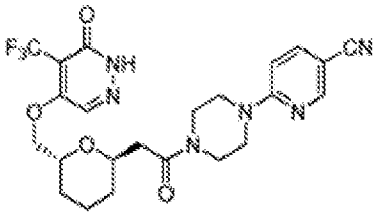
Exemplul 582 Izomer D: 18,5 mg, 5,79%, LCMS (ESI, m/z): 459,30 [M+H]+, ^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8,43 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 9,1, 0,9 Hz, 1H), 4,45 - 4,28 (m, 4H), 3,94 - 3,55 (m, 8H), 2,83 (dd, J = 14,4, 7,9 Hz, 1H), 2,58 (dd, J = 14,4, 4,6 Hz, 1H), 2,27 - 2,13 (m, 2H), 2,01 - 1,76 (m, 2H). tR = 5,253 min.

Exemplul 583 Izomer A: 6-(4-[2-[(2*S*,6*S*)-6-([[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]metil)oxan-2-il]acetil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril şi

Exemplul 583 Izomer B: 6-(4-[2-[(2*R*,6*R*)-6-([[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi] metil)oxan-2-il]acetil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril



Izomer A



Izomer B

Etapa 1: 1-(Benziloxi)hept-6-en-2-ol

La o soluţie de CuI (234 mg, 1,23 mmol, 0,10 echiv) în THF (40 mL) s-a adăugat bromo(but-3-en-1-il)magneziu (18,3 mL, 114,68 mmol, 1,5 echiv) la -40°C, şi soluţia rezultată a fost agitată timp de 10 min la -40°C. S-a adăugat în picătură 2-[(benziloxi)metil]oxiran (2 g, 12,18 mmol, 1 echiv) şi apoi soluţia rezultată a fost agitată timp de alte 1,5 ore la această temperatură. Reacţia a fost stinsă prin adăugarea a 50 mL de NH_4Cl, extrasă cu 3 x 50 ml de EtOAc, spălată cu 1 x 50ml de saramură, uscată pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrată sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1:5) pentru a da 1,17 g (43,60%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 221,10 $[M+H]^+$.

Etapa 2: (2Z)-8-(Benziloxi)-7-hidroxioct-2-enoat de metil

O soluţie de 1-(benziloxi)hept-6-en-2-ol (1,6 g, 7,26 mmol, 1 echiv), prop-2-enoat de metil (3,12 g, 0,04 mmol) şi catalizator Grubbs de a 2-a generaţie (61,7 mg, 0,07 mmol, 0,01 echiv) în DCM (32 mL) a fost agitată timp de 12 ore la 50°C într-o baie cu ulei. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid şi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1:3) pentru a da 1,57 g (77,67%) de compus din titlu ca ulei maro deschis. LCMS (ESI, m/z): 279,05 $[M+H]^+$.

Etapa 3: 2-[6-[(Benziloxi)metil]oxan-2-il]acetat de metil

La o soluţie de (2*Z*)-8-(benziloxi)-7-hidroxioct-2-enoat de metil (1,4 g, 5,03 mmol, 1 echiv) în THF (10 mL) s-a adăugat NaH (241 mg, 10,04 mmol, 2,00 echiv) în câteva loturi. Soluţia rezultată a fost agitată timp de 6 ore la temperatura camerei. Reacţia a fost apoi stinsă prin adăugarea a 20 mL de apă, extrasă cu 3x30 ml de EtOAc, spălată cu 20 ml de saramură, uscată pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrată sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1:3) pentru a da 560 mg (40,0%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 279,05 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Acid 2-[6-[(benziloxi)metil]oxan-2-il]acetic

O soluţie de 2-[6-[(benziloxi)metil]oxan-2-il]acetat de metil (510 mg, 1,83 mmol, 1 echiv) şi NaOH (220 mg, 5,50 mmol, 3,00 echiv) în H_2O (2 mL) în THF (10 mL) a fost agitată timp de 4 ore la temperatura camerei. S-a adăugat 1 M HCl pentru a ajusta pH-ul la 4, şi soluţia a fost extrasă cu 3x5 ml de acetat de etil. Porţiunea organică a fost uscată pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrată sub vid. Acet lucru a condus la 410 mg (84,66%) de compus din titlu ca solid galben. LCMS (ESI, m/z): 265,10 $[M+H]^+$.

Etapa 5: 6-[4-(2-[6-[(henziloxi)metil]oxan-2-il]acetil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril

O soluţie de acid 2-[6-[(benziloxi)metil]oxan-2-il]acetic (400 mg, 1,51 mmol, 1 echiv), HATU (575 mg, 1,51 mmol, 1,00 echiv), DIPEA (587 mg, 4,54 mmol, 3,00 echiv) şi Int-A4 în DMF (5 mL) a fost agitată timp de 40 min la temperatura camerei. Apoi soluţia care rezultă a fost diluată cu 15 mL de apă, extrasă cu 3x15 mL de EtOAc, spălată cu 1x15 mL de saramură, uscată pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrată sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu DCM/MeOH (10:1) pentru a da 490 mg (71,53%) de compus din titlu ca solid maro deschis. LCMS (ESI, m/z): 435,15 $[M+H]^+$.

Etapa 6: 6-(4-[2-[6-(Hidroximetil)oxan-2-il]acetil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril

La o soluţie de 6-[4-(2-[6-[(benziloxi)metil]oxan-2-il]acetil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril (2,1 g, 4,83 mmol, 1 echiv) în DCM (200 mL) la 0°C s-a adăugat BCl_3 (7,2 mL, 1,5 echiv) în picătură. Soluţia rezultată a fost agitată timp de 2 ore la 0°C într-o baie de apă/gheaţă. Reacţia a fost stinsă prin adăugarea a 100 mL de MeOH, şi valoarea pH-ului soluţiei a fost ajustată la 4 cu HCl (1 M) şi a fost concentrată sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/ACN pentru a da 680 mg (40,85%) de compus din titlu ca solid galben. LCMS (ESI, m/z): 345,10 $[M+H]^+$.

Etapa 7: 6-(4-[2-[6-([[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]metil)oxan-2-il]acetil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril

O soluţie de 6-(4-[2-[6-(hidroximetil)oxan-2-il]acetil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril (680 mg, 1,97 mmol, 1 echiv), Cs_2CO_3 (1,93 g, 0,01 mmol) şi Int-A6 (1,94 g, 0,01 mmol) în ACN (20 mL) a fost agitată timp de 3 ore la 70°C într-o baie cu ulei. Solidele au fost filtrate şi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1:4) pentru a da 860 mg de produs brut. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/ACN pentru a da 720 mg (57,27%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 637,25 $[M+H]^+$.

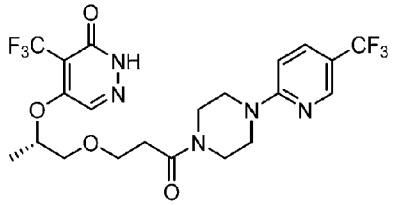
Etapa 8: 6-(4-[2-[(2S,6S)-6-([[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]metil)oxan-2-il]acetil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril şi 6-(4-[2-[(2R, 6R)-6-([[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]metil)oxan-2-il]acetil] piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril

O soluţie de 6-(4-[2-[6-([[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]metil)oxan-2-il]acetil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril (720 mg, 1,13 mmol, 1 echiv) şi TFA (6 mL, 0,05 mmol, 0,05 echiv) în DCM (30 mL) a fost agitată timp de 1 oră la RT. Amestecul rezultat a fost concentrat şi produsul brut a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/ACN. Produsul brut a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC şi Chiral-Prep-HPLC (OJ-3 CHIRALCEL, 4,6*50mm, 3um; MeOH(0,1% DEA), 2,0ml/min) rezultând (după atribuirea arbitrară a stereochimiei) compuşii din titlu ca solide albe.

Exemplul 583 Izomer A: 80,3 mg, 43,8%, LCMS (ESI, m/z): 507,30 $[M+H]^+$, ^1H RMN (CD_3OD-*d4*, 300 MHz) *δ*: 8,38 (dd, *J* = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,73 (dd, *J* = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 6,78 (dd, *J*= 9,1, 0,8 Hz, 1H), 4,46 - 4,31 (m, 2H), 3,90 - 3,75 (m, 6H), 3,65-3,57 (m,4H), 2,76 (dd, *J*= 14,5, 8,7 Hz, 1H), 2,45 (dd, *J*= 14,4, 3,8 Hz, 1H), 1,96 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 1,78 - 1,60 (m, 3H), 1,56 - 1,28 (m, 2H). tR = 2,027 min.

Exemplul 583 Izomer B: 78,1 mg, 42,6%, LCMS (ESI, m/z): 507,30 [M+H]+, ^1H RMN (CD_3OD-*d4*, 300 MHz) δ 8,38 (dd, *J* = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,73 (dd, *J* = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 6,78 (dd, *J*= 9,1, 0,8 Hz, 1H), 4,46 - 4,32 (m, 2H), 3,90 - 3,74 (m, 6H), 3,65 -3,56 (m, 4H), 2,76 (dd, *J* = 14,5, 8,7 Hz, 1H), 2,45 (dd, *J* = 14,4, 3,8 Hz, 1H), 1,97 (d, *J* =13,3 Hz, 1H), 1,78 - 1,60 (m, 3H), 1,56 - 1,28 (m, 2H). tR = 2,408 min.

Exemplul 584: 5-[[(2*S*)-1-(3-oxo-3-[4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il]propoxi)propan-2-il]oxi]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă



Etapa 1: 1-[4-[5-(Trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-onă

O soluţie de Int-A18 (1 g, 4,32 mmol, 1 echiv), prop-2-enoat de prop-2-enoil (600 mg, 4,76 mmol, 1,10 echiv) şi TEA (1,3 g, 12,85 mmol, 2,97 echiv) în DCM (50 mL) a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei. Soluţia rezultată a fost concentrată sub vid şi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1:1) pentru a da 750 mg (60,79%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 286,11[M+H]$^+$.

Etapa 2: 3-[(2S)-2-Hidroxipropoxi]-1-[4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il]propan-1-onă

O soluţie de 1-[4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-onă (750 mg, 1,0 echiv), (2S)-propan-1,2-diol (600 mg, 3,0 echiv) şi Cs_2CO_3 (2,5 g, 3,0 echiv) în ACN (50 mL) a fost agitată timp de 18 ore la 80°C. Solidul a fost filtrat şi soluţia rezultată a fost concentrată sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (2:98), şi reziduul a fost purificat suplimentar prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/ACN pentru a da 276 mg de compus din titlu ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 362,16[M+H]$^+$.

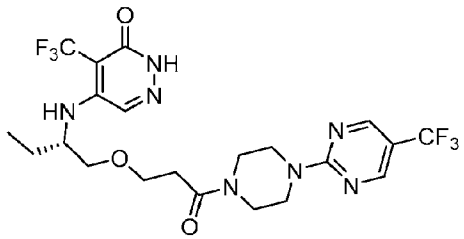
Etapa 3: 5-[[(2S)-1-(3-Oxo-3-[4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il] propoxi)propan-2-il]oxi]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de 3-[(2*S*)-2-hidroxipropoxi]-1-[4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il] piperazin-1-il]propan-1-onă (225 mg, 0,62 mmol, 1 echiv), Int-A6 (1,2 g, 3,65 mmol, 5,86 echiv) şi Cs_2CO_3 (506 mg, 1,55 mmol, 2,49 echiv) în ACN (8 mL) a fost agitată timp de 2 ore la 80°C. Solidul a fost filtrat şi soluţia rezultată a fost concentrată sub vid, şi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (88:12) pentru a da 70 mg (17,20%) de compus din titlu ca solid maro. LCMS (ESI, m/z): 654,25 [M+H]$^+$.

Etapa 4: 5-[[(2S)-1-(3-oxo-3-[4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il] propoxi)propan-2-il]oxi]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de 5-[[(2*S*)-1-(3-oxo-3-[4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il] propoxi)propan-2-il]oxi]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (125 mg, 0,19 mmol, 1 echiv) şi TFA (2 mL) în DCM (5 mL) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei, apoi soluţia rezultată a fost concentrată sub vid şi reziduul a fost purificat prin Pre-HPLC rezultând compusul din titlu (11,8 mg, 11,79%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 524,10 [M+H]+. ^{1}H RMN (Metanol-d4, 300 MHz) δ 8,38 (dt, J = 2,1, 1,0 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,78 (dd, J = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,18-5,08 (m, 1H), 3,87-3,58 (m, 12H), 2,67 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 1,37 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

Exemplul 585: 5-[[(2*S*)-1-(3-Oxo-3-[4-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperazin-1-il]propoxi)butan-2-il]amino]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă



Etapa 1: 5-[[(2S)-1-Hidroxibutan-2-il]amino]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de (2*S*)-2-aminobutan-1-ol (534 mg, 5,99 mmol, 1 echiv), TEA (1212,4 mg, 11,98 mmol, 2 echiv) şi Int-A6 (1969,7 mg, 5,99 mmol, 1,0 echiv) în EtOH (20 mL) a fost agitată timp de 1 oră la 60°C. Solventul a fost concentrat sub vid şi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (4/6) pentru a da 1,1 g (48,13%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 382,17 [M+H]$^+$.

Etapa 2: 3-[(2S)-2-[[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]butoxi]propanoat de metil

O soluţie de 5-[[(2S)-1-hidroxibutan-2-il]amino]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropyndazin-3-onă (1,0g, 2,62 mmol, 1 echiv), Cs_2CO_3 (2562,3 mg,

7,86 mmol, 3 echiv) şi prop-2-enoat de metil (2256,8 mg, 26,21 mmol, 10 echiv) în ACN (20 mL) a fost agitată timp de 6 ore la RT. Solidul a fost filtrat şi soluţia rezultată a fost concentrată sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/ACN pentru a da 450 mg (36,71%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 468,21 $[M+H]^+$.

Etapa 3: 3-[(2S)-2-[[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino] butoxi]propanoat de metil

O soluţie de 3-[(2*S*)-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]butoxi]propanoat de metil (450 mg, 0,96 mmol, 1 echiv) şi TFA (0,6 mL) în DCM (3 mL) a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid pentru a da 340 mg de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 338,13 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Acid 3-[(2S)-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino] butoxi]propanoic

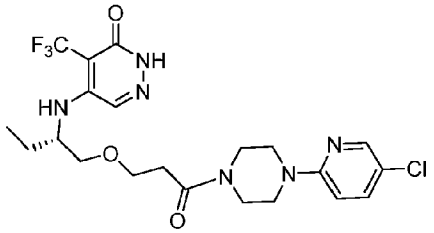
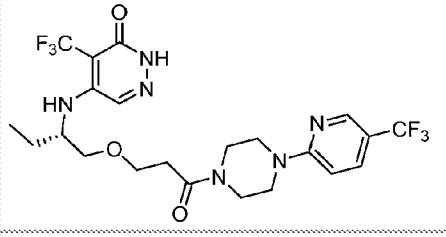
O soluţie de 3-[(2*S*)-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino] butoxi]propanoat de metil (340 mg, 1,01 mmol, 1 echiv) şi LiOH (241,4 mg, 10,08 mmol, 10 echiv) în MeOH (10 mL) şi H_2O (2 mL) a fost agitată timp de 2 ore la RT. Soluţia rezultată a fost concentrată sub vid şi reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/ACN pentru a da 220 mg (67,51%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 324,11 $[M+H]^+$.

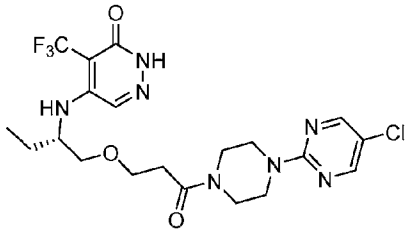
Etapa 5: 5-[[(2S)-1-(3-oxo-3-[4-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperazin-1-il] propoxi)butan-2-il]amino]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de acid 3-[(2*S*)-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] amino]butoxi]propanoic (200 mg, 0,62 mmol, 1 echiv), HATU (235,2 mg, 0,62 mmol, 1 echiv), DIPEA (159,9 mg, 1,24 mmol, 2 echiv) şi Int-A2 (143,7 mg, 0,62 mmol, 1 echiv) în DMF (5 mL) a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei şi soluţia rezultată a fost purificată prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/ACN. Reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (43,2 mg, 13%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 538,30 $[M+H]^+$, ^{1}H RMN (Metanol-d_4, 300 MHz) δ: 8,61 (d, *J* = 0,9 Hz, 2H), 7,96 (s, 1H), 4,01-3,91 (m, 5H), 3,86 - 3,52 (m, 8H), 2,72 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 1,75 - 1,55 (m, 2H), 1,01 (t, *J*= 7,5 Hz, 3H).

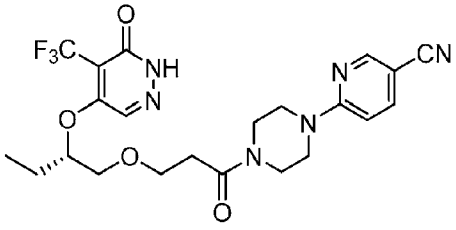
Următoarele exemple din Tabelul E10 au fost preparate în mod similar din acid 3-[(2*S*)-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]butoxi]propanoic şi intermediari adecvaţi cum s-a descris pentru Exemplul 585.

Tabelul E10

Exemplu	Nume, structură, şi date analitice	Int.
586		3-[(2*S*)-2-[[6-oxo-5-(trifluorome thyl)-1,6-dihidropiridazin-4-il] amino]butoxi]propan
	5-[[(2*S*)-1-[3-[4-(5-Cloropiridin-2-il)piperazin-1-il]-3-oxopropoxi]butan-2-il]amino]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă;	Acid oic şi Int-A5
	LCMS $[M+H]^+$ 503,25;	
	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ8,07 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,54 (dd, *J* = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,96 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,84-3,50 (m, 12H), 2,68 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 1,78-1,52 (m, 2H), 0,98 (t, *J* =7,4 Hz, 3H).	
587		3-[(2S)-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]butoxi]propan
	5-[[(2*S*)-1-(3-Oxo-3-[4-[5-(trifluorometil)piridin-2-	oic acid şi Int-A18

Exemplu	Nume, structură, şi date analitice	Int.
	il]piperazin-1-il]propoxi)butan-2-il]amino]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă;	
	LCMS $[M+H]^+$ 537,35;	
	^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-d_4) δ 8,38 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 9,1, 2,6 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 3,97 - 3,85 (m, 1H), 3,83 - 3,62 (m, 11H), 3,58 - 3,52 (m, 1H), 2,70 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 1,76 - 1,55 (m, 2H), 0,99 (t, J = 7,4 Hz, 3H).	
588		Acid 3-[(2*S*)-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] amino]butoxi]propanoic şi Int-A3
	5-[[(2*S*)-1-[3-[4-(5-Cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il]-3-oxopropoxi]butan-2-il]amino]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă;	
	LCMS $[M+H]^+$ 504,35;	
	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 12,41 (s, 1H), 8,45 (s, 2H), 7,93 (s, 1H), 6,25-6,20 (m, 1H), 3,98 (d, J= 7,7 Hz, 1H), 3,76-3,61 (m, 6H), 3,58-3,49 (m, 6H), 2,60 (t, J= 6,6 Hz, 2H), 1,54 (td, J = 7,2, 3,6 Hz, 2H), 0,87 (t, J= 7,4 Hz, 3H).	

Exemplul 589: 6-(4-[3-[(2*S*)-2-[[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi]butoxi]propanoil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril



Etapa 1: 6-(4-[3-[(2S)-2-hidroxibutoxi]propanoil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril

O soluţie de (2*S*)-butan-1,2-diol (1080 mg, 3 echiv), Cs_2CO_3 (2600 mg, 2 echiv) şi 6-[4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]piridin-3-carbonitril (968 mg, 1 echiv) în ACN (10 mL) a fost agitată timp de 6 ore la 60°C. Solidele au fost filtrate şi soluţia rezultată a fost concentrată sub vid, şi reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/ACN pentru a da 400 mg (30,12%) de compus din titlu ca ulei incolor. LCMS (ESI, m/z): 333,19 $[M+H]^+$.

Etapa 2: 6-(4-[3-[(2S)-2-([1-[(4-Metoxifenil)metil]-6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi)butoxi]propanoil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril

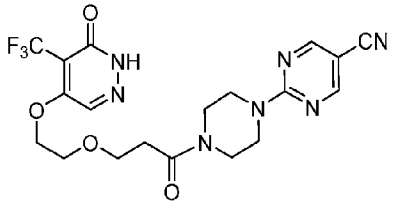
O soluţie de 6-(4-[3-[(2*S*)-2-hidroxibutoxi]propanoil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril (400 mg, 1,20 mmol, 1 echiv), Cs_2CO_3 (784,2 mg, 2,41 mmol, 2 echiv) şi Int-A20 (575,2 mg, 1,81 mmol, 1,5 echiv) în ACN (10 mL, 0,24 mmol, 0,20 echiv) a fost agitată timp de 6 ore la 80°C. Solidele au fost filtrate şi soluţia rezultată a fost concentrată sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol pentru a da 320 mg (43,27%) de compus din titlu ca ulei roşu. LCMS (ESI, m/z): 625,27 $[M+H]^+$.

Etapa 3: 6-(4-[3-[(2S)-2-[[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi] butoxi]propanoil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril

O soluţie de 6-(4-[3-[(2*S*)-2-([1-[(4-metoxifenil)metil]-6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi)butoxi]propanoil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril (300 mg, 0,49 mmol, 1 echiv) şi H_2SO_4 (95,7 mg, 0,98 mmol, 2 echiv) în TFA (5 mL, 0,04 mmol, 0,09 echiv) a fost agitată timp de 6 ore la RT. Soluţia rezultată a fost stinsă cu gheaţă/apă (5 mL), şi extrasă cu EtOAc (5 mL), şi

straturile organice au fost concentrate sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN, şi apoi reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (58,1 mg, 24,07%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 495,15 $[M+H]^+$, ^1H RMN (Metanol-d_4, 300 MHz) δ 8,43 (d, *J*= 1,8 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,79 (dd, *J* = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 5,03-4,96 (m, 1H), 3,89-3,59 (m, 12H), 2,63 (t, *J*= 6,0 Hz, 2H), 1,79 (td, *J*= 8,3, 7,8, 5,9 Hz, 2H), 1,04 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

Exemplul 590: 2-(4-(3-(2-(6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-iloxi) etoxi)propanoil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carbonitril

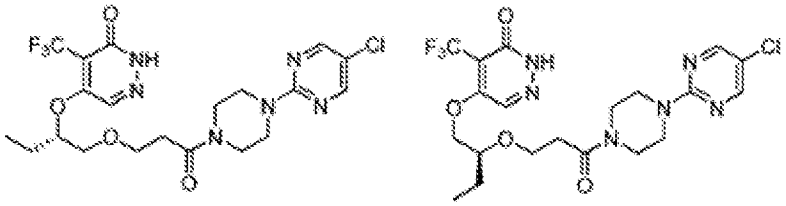


Etapa 1: 2-(4-(3-(2-(6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-iloxi)etoxi) propanoil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carbonitril

O soluţie de Int-A11 (310 mg, 1,05 mmol, 1,00 echiv), HOBt (212,0 mg, 1,57 mmol, 1,5 echiv), EDCI (300,7 mg, 1,57 mmol, 1,5 echiv), Int-A1 (197,9 mg, 1,05 mmol, 1 echiv) în DMF (5 mL) a fost agitată timp de 4,5 ore la RT. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/ACN pentru a da 22,4 mg (4,58%) de compus din titlu (22,4 mg, 4,58%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 468,15 $[M+H]^+$, ^1H RMN (Metanol-d_4, 300 MHz) *δ*: 8,63 (s, 2H), 8,22 (s, 1H), 4,56 (t, *J*= 1,8 Hz, 2H), 3,97 - 3,91 (m, 4H), 3,86 - 3,82 (m,4H), 3,70 - 3,69 (m, 4H), 2,72 (t, *J*= 6,0 Hz, 2H).

Exemplul 591 Izomer A: 5-[[(2*S*)-1-[3-[4-(5-Cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il]-3-oxopropoxi]butan-2-il]oxi]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă şi

Exemplul 591 Izomer B: 5-[(2*S*)-2-[3-[4-(5-Cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il]-3-oxopropoxi]butoxi]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă



Izomer A Izomer B

Etapa 1: 1-[4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il]-3-[(2S)-2-hidroxibutoxi]propan-1-onă şi (S)-1-(4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-(1-hidroxibutan-2-iloxi) propan-1-onă

O soluţie de (2*S*)-butan-1,2-diol (1426,5 mg, 15,83 mmol, 4 echiv), Cs_2CO_3 (2578,7 mg, 7,91 mmol, 2,00 echiv), 1-[4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il] prop-2-en-1-onă (1 g, 3,96 mmol, 1 echiv) în ACN (20 mL) a fost agitată timp de 5 ore la 75°C. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN pentru a da 820 mg (60,44%) de amestec al compusilor amestecului din titlul ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 343,15 $[M+H]^+$.

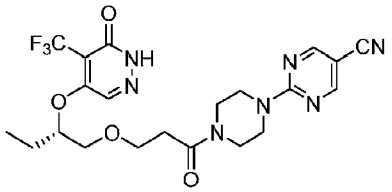
Etapa 2: 5-[[(2S)-1-[3-[4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il]-3-oxopropoxi]butan-2-il]oxi]-2-[(4-metoxifenil)metil]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă şi (S)-5-(2-(3-(4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi)butoxi)-2-(4-metoxibenzil)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă

O soluţie a amestecului de 1-[4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il]-3-[(2S)-2-hidroxibutoxi]propan-1-onă şi (*S*)-1-(4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-(1-hidroxibutan-2-iloxi)propan-1-onă (290 mg, 0,85 mmol, 1 echiv), Cs_2CO_3 (551,2 mg, 1,69 mmol, 2 echiv), şi Int-A20 (808,7 mg, 2,54 mmol, 3,00 echiv) în DMF (20 mL) a fost agitată timp de 6 ore la 80°C. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/ACN pentru a da 400 mg (75,65%) de amestec al compuşilor din titlu ca solid galben. LCMS (ESI, m/z): 625,21 $[M+H]^+$.

Etapa 3: 5-[[(2S)-1-[3-[4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il]-3-oxopropoxi]butan-2-il]oxi]-2-[(4-metoxifenil)metil]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă şi 5-[(2S)-2-[3-[4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il]-3-oxopropoxi]butoxi]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de 5-[[(2*S*)-1-[3-[4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il]-3-oxopropoxi]butan-2-il]oxi]-2-[(4-metoxifenil)metil]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă şi un amestec de (*S*)-5-(2-(3-(4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi)butoxi)-2-(4-metoxibenzil)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă (336 mg, 0,53 mmol, 1 echiv), şi H_2SO_4 (525,0 mg, 5,35 mmol, 10 echiv) în TFA (10 mL) au fost agitate peste noapte la RT. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN. Reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC şi Chiral-Prep-HPLC rezultând compuşii din titlu ca solide albe. **Exemplul 591 Izomer A:** 34,7 mg, 32,10%, LCMS (ESI, m/z): 505,25 $[M+H]^+$, ^1H RMN (300 MHz, Metanol-d_4) δ 8,31 (s, 2H), 8,22 (s, 1H), 4,96 - 4,92 (m, 1H), 3,84 - 3,66 (m, 7H), 3,64 - 3,53(m, 5H), 2,61 (t, *J*= 5,9 Hz, 2H), 1,72 (p, *J*= 6,9 Hz, 2H), 1,00 (t, *J*= 7,4 Hz, 3H) şi **Exemplul 591 Izomer B:** 24,4 mg, 22,57%, LCMS (ESI, m/z): 505,25 $[M+H]^+$, ^1H RMN (300 MHz, Metanol-d_4) δ 8,31 (s, 2H), 8,21 (s, 1H), 4,47 - 4,36 (m, 2H), 3,89 - 3,76 (m, 6H), 3,68 - 3,54 (m, 5H), 2,66 (t, *J*= 6,0 Hz, 2H), 1,64 (p, *J*= 1,3 Hz, 2H), 0,98 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).

Exemplul 592: 2-(4-[3-[(2S)-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] oxi]butoxi]propanoil]piperazin-1-il)pirimidin-5-carbonitril



Etapa 1: 2-(4-[3-[(2S)-2-Hidroxibutoxi]propanoil]piperazin-1-il)pirimidin-5-carbonitril

O soluţie de 2-[4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]pirimidin-5-carbonitril (1,5 g, 6,17 mmol, 1 echiv), (2*S*)-butan-1,2-diol (2,8 g, 31,07 mmol, 5,04 echiv) şi Cs_2CO_3 (4,0 g, 12,28 mmol, 1,99 echiv) în ACN (16 mL) a fost agitată timp de 1 oră la 80°C într-o baie cu ulei. Solidele au fost filtrate şi amestecul rezultat a fost concentrat sub vid, şi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (3:2) pentru a oferi 1,25 g (60,81%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 334,18 $[M+H]^+$.

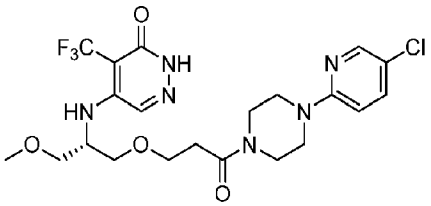
Etapa 2: 2-(4-[3-[(2S)-2-([1-[(4-Metoxifenil)metil]-6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi)butoxi]propanoil]piperazin-1-il)pirimidin-5-carbonitril

O soluţie de 2-(4-[3-[(2*S*)-2-hidroxibutoxi]propanoil]piperazin-1-il)pirimidin-5-carbonitril (684 mg, 2,05 mmol, 1 echiv), Int-A20 (980,7 mg, 3,08 mmol, 1,50 echiv) şi Cs_2CO_3 (1336,9 mg, 4,10 mmol, 2,00 echiv) în ACN (17,5 mL) a fost agitată timp de 6 ore la 80°C într-o baie cu ulei. Solidele au fost filtrate, soluţia rezultată a fost concentrată sub vid, şi reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/ACN pentru a da 1,04 g (82,34%) de compus din titlu ca solid alb LCMS (ESI, m/z): 616,25 $[M+H]^+$.

Etapa 3: 2-(4-[3-[(2S)-2-[[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi] butoxi]propanoil]piperazin-1-il)pirimidin-5-carbonitril

O soluţie de 2-(4-[3-[(2*S*)-2-([1-[(4-metoxifenil)metil]-6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi)butoxi]propanoil]piperazin-1- il)pirimidin-5-carbonitril (1,04 g, 1,69 mmol, 1 echiv) şi H_2SO_4 (1,7 g, 16,89 mmol, 10 echiv) în TFA (16mL) a fost agitată timp de 1 oră la RT. Soluţia reluată a fost concentrată sub vid şi reziduul a fost purificat prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (25,2 mg,3,01%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 496,10 $[M+H]^+$, ^1H RMN (CD_3OD-d_4, 300 MHz,) δ 8,64 (s, 2H), 8,24 (d, *J*= 0,9 Hz, 1H), 4,98 (d, *J*= 6,5 Hz, 1H), 3,94 - 3,88 (m, 4H), 3,84 - 3,68 (m, 8H), 2,63 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 1,77 - 1,67 (m, 2H), 1,02 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

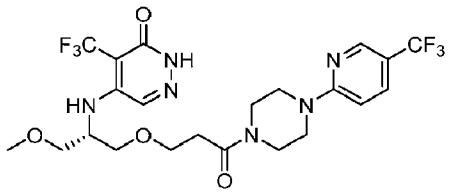
Exemplul 593: 5-[[(2S)-1-[3-[4-(5-Cloropiridin-2-il)piperazin-1-il]-3-oxopropoxi]-3-metoxipropan-2-il] amino]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă



O soluţie de acid 3-[(2*S*)-3-metoxi-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]propoxi]propanoic (180 mg, 0,53 mmol, 1 echiv), HATU (242,1 mg, 0,64 mmol, 1,2 echiv), DIPEA (205,7 mg, 1,59 mmol, 3 echiv), şi Int-A5 (125,8 mg, 0,64 mmol, 1,2 echiv) în DMF (3 mL) a

fost agitată timp de 1 oră la RT. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/ACN rezultând compusul din titlu (28,2 mg, 10,24%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 519,25 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (300 MHz, Metanol-d_4) δ 8,09 (d, *J*= 2,7 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,56 (dd, *J*= 9,1, 2,7 Hz, 1H), 6,85 (d, *J*= 9 Hz, 1H), 4,35 - 4,13 (m, 1H), 3,94 - 3,74 (m, 2H), 3,76 - 3,61 (m, 6H), 3.,61 - 3,51 (m, 6H), 3,39 (s, 3H), 2,70 (t, *J*= 6,0 Hz, 2H).

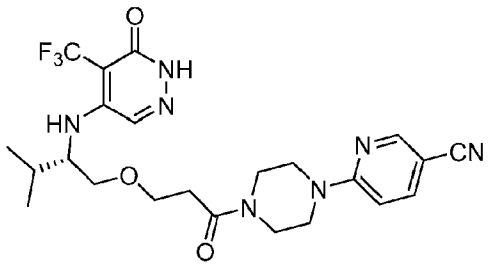
Exemplul 594: 5-[[(2*S*)-1-Metoxi-3-(3-oxo-3-[4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il] piperazin-1-il]propoxi)propan-2-il]amino]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă



5-[[(2S)-1-metoxi-3-(3-oxo-3-[4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il] propoxi)propan-2-il]amino]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de acid 3-[(2*S*)-3-metoxi-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]propoxi]propanoic (180 mg, 0,53 mmol, 1 echiv), HATU (242,1 mg, 0,64 mmol, 1,2 echiv), DIPEA (205,7 mg, 1,59 mmol, 3 echiv), Int-A4 (147,2 mg, 0,64 mmol, 1,20 echiv) în DMF (3 mL) a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/ACN rezultând compusul din titlu ca solid alb (45,5 mg, 15,52%). LCMS (ESI, m/z): 553,30 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (Metanol-d_4, 300 MHz) δ 7,95 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,75 (dd, *J*= 9,1, 2,5 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,22 - 4,18 (m, 1H), 3,92 - 3,58 (m, 12H), 3,56 - 3,47 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,71 (dd, *J*= 6,0, 6,3 Hz, 2H).

Exemplul 595: 6-(4-[3-[(2*S*)-3-Metil-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]butoxi]propanoil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril



Etapa 1: 5-[[(2S)-1-Hidroxi-3-metilbutan-2-il]amino]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de Int-A6 (1 g, 3,04 mmol, 1 echiv), TEA (613,8 mg, 6,07 mmol, 1,99 echiv), şi (2S)-2-amino-3-metilbutan-1-ol (347,7 mg, 3,37 mmol, 1,11 echiv) în EtOH (30 mL) a fost agitată timp de 15,5 ore la RT. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1/4) pentru a da 600 mg (49,88%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 396,19 $[M+H]^+$.

Etapa 2: 3-[(2S)-3-Metil-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]butoxi]propanoat de metil

O soluţie de 5-[[(2*S*)-1-hidroxi-3-metilbutan-2-il]amino]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (1,2 g, 3,03 mmol, 1 echiv), Cs_2CO_3 (1,97 g, 2 mmol), şi prop-2-enoat de metil (395,4 mg, 4,59 mmol, 1,51 echiv) în ACN (20 mL) a fost agitată timp de 2 ore la RT. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu cu EtOAc/eter de petrol (3/17) pentru a da 470 mg (32,17%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 482,22 $[M+H]^+$.

Etapa 3: 3-[(2S)-3-Metil-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] amino]butoxi]propanoat

O soluţie de 3-[(2*S*)-3-metil-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]butoxi]propanoat de metil (470 mg, 0,98 mmol,1 echiv), TFA (1 mL) în DCM (10 mL) a fost agitată 2 ore la RT. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid pentru a da 400 mg de compus din titlu ca ulei galben brut. LCMS (ESI, m/z): 352,14 $[M+H]^+$.

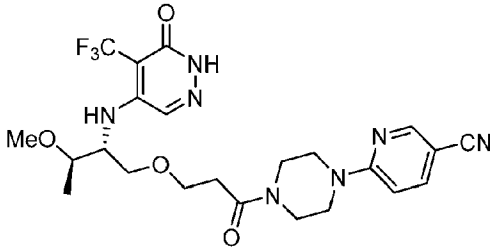
Etapa 4: Acid 3-[(2S)-3-metil-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] amino]butoxi]propanoic

O soluţie de 3-[(2*S*)-3-metil-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] amino]butoxi]propanoat de metil (400 mg, 1,14 mmol, 1 echiv), şi $LiOH \cdot H_2O$ (143 mg, 3,41 mmol, 2,99 echiv) în MeOH (10 mL) a fost agitată timp de 6 ore la RT. Caloarea pH-ului soluţiei a fost ajustată la 4 cu HCl (1 M). Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/ACN pentru a da 130 mg (33,85%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 338,12 $[M+H]^+$.

Etapa 5: 6-(4-[3-[(2S)-3-Metil-2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] amino]butoxi]propanoil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril

O soluţie de acid 3-[(2*S*)-3-metil-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]butoxi]propanoic (100 mg, 0,30 mmol, 1 echiv), HATU (123,9 mg, 0,33 mmol, 1,10 echiv), DIPEA (77 mg, 0,60 mmol, 2,01 echiv), Int-A4 (62 mg, 0,33 mmol, 1,11 echiv) în DMF (4 mL) a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/ACN. Apoi reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (106,5 mg, 70,78%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 508,2 $[M+H]^+$, ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ: 12,39 (s, 1H), 8,48 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,85 (dd, J = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 6,89 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 6,08 (m,1H), 3,84 (s, 1H), 3,65 - 3,52 (m, 12H), 2,55 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,85 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 0,87 (dd, J = 8,8, 6,7 Hz, 6H).

Exemplul 596: 6-(4-[3-[(2*R*,3*R*)-3-Metoxi-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]butoxi]propanoil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril



Etapa 1: (2R,3R)-2-amino-3-metoxibutan-1-ol

O soluţie de acid (2*S*,3*R*)-2-amino-3-metoxibutanoic (1 g, 7,51 mmol, 1 echiv), hidrogen diboranic (15,0 mL, 1 mol/L, 2 echiv) în THF (15 mL) a fost agitată timp de 12 ore la RT. Reacţia a fost stinsă prin adăugarea a 15 mL de metanol. Amestecul rezultat a fost diluat cu 15 mL de apă şi spălat cu 2 x 30 ml de DCM. Straturile organice au fost combinate şi uscate pe Na_2SO_4. Amestecul rezultat a fost concentrat pentru a da 2,2 g de compus (brut) din titlu ca ulei incolor. LCMS (ESI, m/z): 120,09 $[M+H]^+$.

Etapa 2: 5-[[(2R,3R)-1-Hidroxi-3-metoxibutan-2-il]amino]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de (2*R*,3*R*)-2-amino-3-metoxibutan-1-ol (2,18 g, 18,29 mmol, 1 echiv), Int-A6 (2,46 g, 7,48 mmol, 0,41 echiv), şi TEA (3,7 g, 36,56 mmol, 2,00 echiv) în EtOH (10 mL, 1,00 echiv) a fost agitată timp de 1 oră la 80°C. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (3/7) pentru a da 1,63 g (21,6%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 412,18 $[M+H]^+$.

Etapa 3: 3-[(2R,3R)-3-Metoxi-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]butoxi]propanoat de metil

O soluţie de 5-[[(2*R*,3*R*)-1-hidroxi-3-metoxibutan-2-il]amino]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (1,62 g, 3,94 mmol, 1 echiv), Cs_2CO_3 (2,6 g, 7,87 mmol, 2,00 echiv), şi prop-2-enoat de metil (1,7 g, 19,68 mmol, 5,00 echiv) în ACN (10 mL) a fost agitată timp de 1 oră la RT. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (3/7) pentru a da 870 mg (44,4%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 498,22$[M+H]^+$.

Etapa 4: 3-[(2R,3R)-3-Metoxi-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] amino]butoxi]propanoat de metil

O soluţie de 3-[(2*R*,3*R*)-3-metoxi-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]butoxi]propanoat de metil (850 mg, 1,71 mmol, 1 echiv) în DCM (10 mL) şi TFA (1 mL) a fost agitată timp de 1 oră la RT. Valoarea pH-ului soluţiei a fost ajustată la 8 cu etanolamină. Soluţia rezultată a fost diluată cu 20 mL de apă şi extrasă cu 4 x 20 mL de DCM. Straturile organice au fost combinate şi uscate pe Na_2SO_4. Soluţia rezultată a fost concentrată sub vid pentru a da 640 mg de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 368,14 $[M+H]^+$.

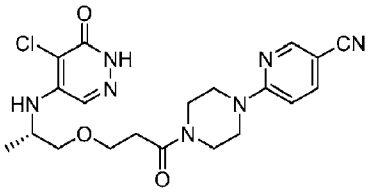
Etapa 5: Acid 3-[(2R, 3R)-3-metoxi-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1, 6-dihidropiridazin-4-il]amino]butoxi]propanoic

O soluţie de 3-[(2*R*,3*R*)-3-metoxi-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]butoxi]propanoat de metil (620 mg, 1,69 mmol, 1 echiv), şi LiOH.H_2O (354,2 mg, 8,44 mmol, 5,00 echiv) în MeOH (15 mL) şi apă (5 mL, 277,54 mmol, 164,43 echiv) a fost agitată timp de 1 oră la RT. După concentrare, valoarea pH-ului soluţiei a fost ajustată la 5 cu HCl (1 M). Soluţia rezultată a fost extrasă cu 5 x 25 mL de DCM. Straturile organice au fost combinate şi uscate pe Na_2SO_4. Soluţia rezultată a fost concentrată sub vid pentru a da 500 mg (84%) de compus din titlu ca solid galben. LCMS (ESI, m/z): 354,12 $[M+H]^+$.

Etapa 6: 6-(4-[3-[(2R,3R)-3-Metoxi-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin -4-il]amino]butoxi]propanoil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril

O soluţie de acid 3-[(2*R*,3*R*)-3-metoxi-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]butoxi]propanoic (200 mg, 0,57 mmol, 1 echiv), DIPEA (219,5 mg, 1,70 mmol, 3,0 echiv), Int-A4 (127,2 mg, 0,57 mmol, 1,00 echiv), şi HATU (322,9 mg, 0,85 mmol, 1,5 echiv) în DMF (4 mL) a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei. Soluţia rezultată a fost purificată prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN. Reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (58,4 mg, 19,7%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 524,51 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ: 8,44 (dd, *J*= 2,4, 0,8 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,77 (dd, *J*= 9,1, 2,3 Hz, 1H), 6,87 (dd, *J*= 9,1, 0,8 Hz, 1H), 3,99 (s, 1H), 3,87 - 3,54 (m, 13H), 3,37 (s, 3H), 2,68 (t, *J*= 5,9 Hz, 2H), 1,20 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H).

Exemplul 597: 6-(4-[3-[(2S)-2-[(5-Cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino] propoxi]propanoil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril



Etapa 1: 4-Cloro-5-[[(2S)-1-hidroxipropan-2-il]amino]-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de Int-A7 (3 g, 10,16 mmol, 1 echiv), TEA (3,1 g, 30,48 mmol, 3 echiv), şi (2*S*)-2-aminopropan-1-ol (2,3 g, 30,48 mmol, 3 echiv) în EtOH (30 mL) a fost agitată timp de 16 ore la 80°C. După concentrare, reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1:1) pentru a da 2 g (58,95%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 334,13 $[M+H]^+$.

Etapa 2: 3-(2-(5-cloro-6-oxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,6-dihidropiridazin-4-ilamino)propoxi)propanoat de (S)-etil

O soluţie de 4-cloro-5-[[(2*S*)-1-hidroxipropan-2-il]amino]-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-2,3-dihidropirazin-3-onă (2 g, 5,99 mmol, 1 echiv), Cs_2CO_3 (3,9 g, 11,98 mmol, 2 echiv), şi prop-2-enoat de etil (6,0 g, 59,90 mmol, 10 echiv) în ACN (30 mL) a fost agitată timp de 1 oră la RT. Solidele au fost filtrate. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid pentru a da 2,3 g (88,47%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 434,18 $[M+H]^+$.

Etapa 3: 3-(2-(5-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-ilamino)propoxi)propanoat de (S)-etil

O soluţie de 3-(2-(5-cloro-6-oxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,6-dihidropiridazin-4-ilamino)propoxi)propanoat de (*S*)-etil (5,3 g, 12,21 mmol, 1 echiv), şi TFA (6 mL, 80,78 mmol, 6,61 echiv) în DCM (30 mL) a fost agitată timp de 1 oră la RT. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid pentru a da 3,34 g de compus brut din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 304,10 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Acid 3-[(2S)-2-[(5-Cloro-6-oxo-1, 6-dihidropiridazin-4-il)amino]propoxi] propanoic

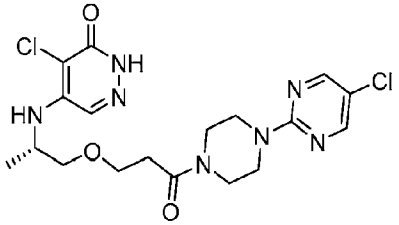
O soluţie de 3-(2-(5-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-ilamino)propoxi) propanoat de (*S*)-etil (5,2 g, 17,12 mmol, 1 echiv), LiOH (3,6 g, 85,60 mmol, 5 echiv), H_2O (10 mL) în MeOH (30 mL) a fost agitată timp de 4 ore la temperatura camerei. Valoarea pH-ului soluţiei a fost ajustată la 5 cu HCl (1 M). După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN pentru a da 2,14 g (45,34%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 276,07 $[M+H]^+$.

Etapa 5: 6-(4-[3-[(2S)-2-[(5-Cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino]propoxi] propanoil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril

O soluţie de acid 3-[(2*S*)-2-[(5-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino] propoxi]propanoic (209 mg, 0,76 mmol, 1 echiv), DIEA (285 mg, 2,27 mmol, 3 echiv), HATU (275 mg, 0,76 mmol, 1 echiv), Int-A4 (135 mg, 0,76 mmol, 1 echiv) în DMF (1 mL) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. S-a adăugat 2-aminoetan-1-ol (0,2 mL) şi s-a agitat timp de 2 ore la temperatura camerei. Reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/ACN rezultând compusul din titlu (121,1 mg 35,45%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 446,15 $[M+H]^+$, ^1H RMN (DMSO-d_6, 300

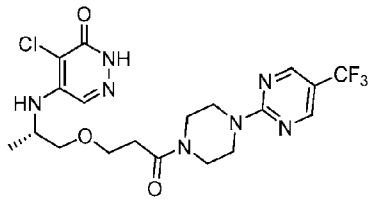
MHz) δ: 8,51 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,90 - 7,86 (m, 2H), 6,92 (dd, *J* = 9,2, 0,8 Hz, 1H), 6,01 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,10 - 4,01 (m, 1H), 3,72 - 3,62 (m, 6H), 3,56 - 3,54 (ddd, *J*= 12,9, 7,1, 4,1 Hz, 4H), 3,47 - 3,39 (m, 2H), 2,63 - 2,49 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 1,15 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Exemplul 598: 4-Cloro-5-[[(2*S*)-1-[3-[4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il]-3-oxopropoxi]propan-2-il]amino]-2,3-dihidropiridazin-3-onă



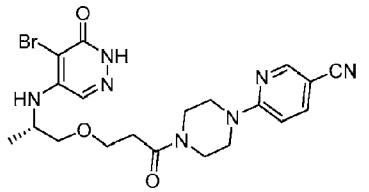
O soluţie de acid 3-[(2*S*)-2-[(5-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino] propoxi]propanoic (198 mg, 0,72 mmol, 1 echiv), DIEA (491 mg, 3,80 mmol, 5 echiv), HATU (275 mg, 0,72 mmol, 1 echiv) în DMF (0,5 mL) şi Int-A3 (199 mg, 1,00 mmol, 1 echiv) în DMF (0,5 mL) a fost agitată timp de 0,5 ore la RT. Reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN rezultând compusul din titlu (171,8 mg 52,32%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 456,05 $[M+H]^+$, ^1H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 12,48 (s, 1H), 8,44 (s, 2H), 7,87 (s, 1H), 6,02 (d, *J*= 9,1 Hz, 1H), 4,09 - 4,00 (dt, *J* = 15,3, 6,5 Hz, 1H), 3,70 - 3,61 (m, 6H), 3,53 - 3,45 (m, 6H), 2,59 - 2,51 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 1,16 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Exemplul 599: (S)-4-Cloro-5-(1-(3-oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il) piperazin-1-il)propoxi)propan-2-ilamino)piridazin-3(2H)-onă



O soluţie de acid 3-[(2*S*)-2-[(5-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino] propoxi]propanoic (200 mg, 0,73 mmol, 1 echiv), HATU (413,8 mg, 1,09 mmol, 1,5 echiv), DIEA (281,3 mg, 2,18 mmol, 3 echiv), Int-A2 (202,1 mg, 0,87 mmol, 1,2 echiv) în DMF (3 mL) a fost agitată timp de 1 oră la RT. După concentrare, reziduul a fost purificat prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (174,6 mg, 49,13%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 490,25 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR (Metanol-d_4, 300 MHz) *δ*: 8,60 (d, *J* = 0,9 Hz, 2H), 7,92 (s, 1H), 4,09 (q, *J*= 7,0, 4,2 Hz, 1H), 3,98 - 3,87 (m, 4H), 3,85 - 3,73 (m, 2H), 3,70 - 3,61 (m, 5H), 3,52 (dd, *J* = 9,7, 7,5 Hz, 1H), 2,69 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 1,27 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).

Exemplul 600: 6-(4-[3-[(2*S*)-2-[(5-Bromo-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino] propoxi]propanoil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril



Etapa 1: 4-Bromo-5-[[(2S)-1-hidroxipropan-2-il]amino]-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de Int-A8 (6 g, 15,62 mmol, 1 echiv), (2*S*)-2-aminopropan-1-ol (3519,5 mg, 46,86 mmol, 3,00 echiv) şi TEA (4741,5 mg, 46,86 mmol, 3 echiv) în EtOH (50 mL) a fost agitată timp de 4 ore la 80°C. Soluţia rezultată a fost concentrată sub vid, şi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1:1) pentru a da 4,2 g (71,07%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 378,08 $[M+H]^+$.

Etapa 2: 3-[(2S)-2-[(5-Bromo-6-oxo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino]propoxi]propanoat de terţ-butil

O soluţie de 4-bromo-5-[[(2*S*)-1-hidroxipropan-2-il]amino]-2-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (4,1 g, 10,84 mmol, 1 echiv), Cs_2CO_3 (7061,7 mg, 21,67 mmol, 2 echiv) şi prop-2-enoat de terţ-butil (13889,6 mg, 108,37 mmol, 10 echiv) în ACN (80 mL) a fost agitată timp de 1,5 ore la

40°C. Solidele au fost filtrate şi soluţia rezultată a fost concentrată sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/ACN pentru a da 4,2 g (76,4%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 506,17 $[M+H]^+$.

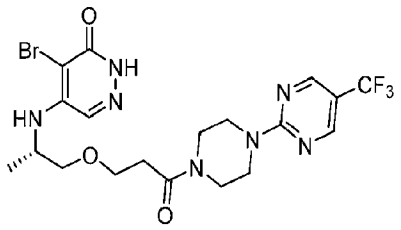
Etapa 3: Acid 3-[(2S)-2-[(5-Bromo-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino] propoxi]propanoic

O soluţie de 3-[(2S)-2-[(5-bromo-6-oxo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino]propoxi]propanoat de *terţ-butil* (2,7 g, 5,33 mmol, 1 echiv) şi TFA (6 mL) în DCM (30 mL) a fost agitată timp de 4 ore la temperatura camerei. Soluţia rezultată a fost concentrată sub vid, şi reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN pentru a da 2 g de compus din titlu ca brut solid galben. LCMS (ESI, m/z): 320,02 $[M+H]^+$.

Etapa 4: 6-(4-[3-[(2S)-2-[(5-bromo-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino]propoxi] propanoil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril

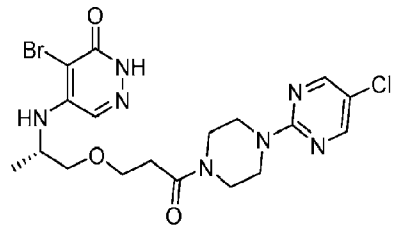
O soluţie de acid 3-[(2*S*)-2-[(5-bromo-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino] propoxi]propanoic (200 mg, 0,62 mmol, 1 echiv), HOBT (126,6 mg, 0,94 mmol, 1,5 echiv), EDCI (179,6 mg, 0,94 mmol, 1,5 echiv), DIPEA (242,2 mg, 1,87 mmol, 3,0 echiv) şi Int-A4 (117,6 mg, 0,62 mmol, 1,00 echiv) în DMF (4 mL) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. Soluţia rezultată a fost purificată prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN. După concentrare, reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (36,1 mg, 11,78%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 492,10 [M+H]+, ^{1}HNMR (DMSO-d_6, 300MHz) δ 12,50 (s, 1H), 8,51 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,90 (dd, *J*= 9,0, 2,4 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 6,93 (d, *J*= 9,0 Hz, 1H), 5,77 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,10-4,01 (m, 1H), 3,73-3,44 (m, 12H), 2,60 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,16 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Exemplul 601: 4-Bromo-5-[[(2*S*)-1-(3-oxo-3-[4-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il] piperazin-1-il]propoxi)propan-2-il]amino]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

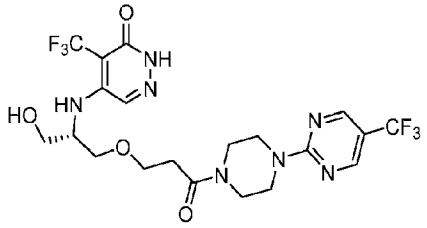


O soluţie de acid 3-[(2*S*)-2-[(5-bromo-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino] propoxi]propanoic (200 mg, 0,62 mmol, 1 echiv), HOBT (126,6 mg, 0,94 mmol, 1,5 echiv), EDCI (179,6 mg, 0,94 mmol, 1,5 echiv), DIPEA (242,2 mg, 1,87 mmol, 3,0 echiv) şi Int-A2 (144,4 mg, 0,62 mmol, 1,00 echiv) în DMF (4 mL) a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. Soluţia rezultată a fost purificată prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/ACN. După concentrare, reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (14,9 mg, 4,46%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 536,10 [M+H]+, ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300MHz) δ 12,50 (s, 1H), 8,73 (d, *J*= 0,6 Hz, 2H), 7,79 (s, 1H), 5,76 (d, *J*= 9,3 Hz, 1H), 4,12 - 4,01 (m, 1H), 3,87 - 3,47 (m, 12H), 2,60 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 1,16 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Exemplul 602: 4-Bromo-5-[[(2*S*)-1-(3-oxo-3-[4-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il] piperazin-1-il]propoxi)propan-2-il]amino]-2,3-dihidropiridazin-3-onă



Exemplul 603: 5-[[(2*S*)-1-Hidroxi-3-(3-oxo-3-[4-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il] piperazin-1-il]propoxi)propan-2-il]amino]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă



Etapa 1: (4R)-4-(Hidroximetil)-2,2-dimetil-1,3-oxazolidine-3-carboxilat de terţ-butil

O soluţie de 3-*terţ-butil* 4-metil (4*S*)-2,2-dimetil-1,3-oxazolidine-3,4-dicarboxilat (10 g, 38,565 mmol, 1,00 echiv), $NaBH_4$ (2,92 g, 77,130 mmol, 2,00 echiv), MeOH (30 mL), şi $CaCl_2$ (12,84 g, 115,695 mmol, 3,00 echiv) în THF (150 mL) a fost agitată timp de 1 oră la RT. Reacţia a fost stinsă prin adăugarea a 30 mL de apă, extrasă cu 3 x 100 mL de EtOAc, uscată pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrată sub vid pentru a da 9,38 g de compus din titlu ca ulei galben LCMS (ESI, m/z): 232,15 [M+H]+.

Etapa 2: (4R)-4-[(3-metoxi-3-oxopropoxi)metil]-2,2-dimetil-1,3-oxazolidin-3-carboxilat de terţ-butil

O soluţie de (4*R*)-4-(hidroximetil)-2-metil-1,3-oxazolidin-3-carboxilat de *terţ-butil* (9,38 g, 43,17 mmol, 1,00 echiv), Cs_2CO_3 (28,1 g, 86,24 mmol, 2,00 echiv), şi prop-2-enoat de metil (18,6 g, 216,05 mmol, 5,00 echiv) în ACN (80 mL) a fost agitată timp de 3 ore la temperatura camerei. Solidele au fost filtrate şi reziduul a fost concentrat sub vid pentru a da 9,92 g de compus din titlu ca brut ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 318,18 $[M+H]^+$.

Etapa 3: 3-[[(4R)-2,2-Dimetil-1,3-oxazolidin-4-il]metoxi]propanoat de metil

O soluţie de (4*R*)-4-[(3-metoxi-3-oxopropoxi)metil]-2,2-dimetil-1,3-oxazolidin-3-carboxilat de *terţ-butil* (9,92 g, 31,26 mmol, 1,00 echiv) în HCl/dioxan (100 mL) a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost concentrat pentru a da 9,6 g de compus din titlu ca ulei brut galben. LCMS (ESI, m/z): 218,14 $[M+H]^+$.

Etapa 4: 3-[(2S)-3-Hidroxi-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]propoxi]propanoat de metil

O soluţie de 3-[[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-oxazolidin-4-il]metoxi]propanoat de metil (9,6 g, 44,19 mmol, 1,00 echiv), DIPEA (11421,4 mg, 88,37 mmol, 2,00 echiv), Int-A6 (14527,8 mg, 44,19 mmol, 1,00 echiv) în IPA (80 mL) a fost agitată timp de 1 oră la 60°C. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid şi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (2:3) pentru a da 5,5 g (26,51%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): LCMS (ESI, m/z): 470,10 $[M+H]^+$.

Etapa 5: 3-[(2S)-3-Hidroxi-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] amino]propoxi]propanoat de metil

O soluţie de 3-[(2*S*)-3-hidroxi-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]propoxi]propanoat de metil (5,5 g, 11,71 mmol, 1,00 echiv), şi TFA (5 mL) în DCM (25 mL) a fost agitată timp de 40 min la RT. Amestecul rezultat a fost concentrat pentru a da 570 mg (14,34%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 340,00 $[M+H]^+$.

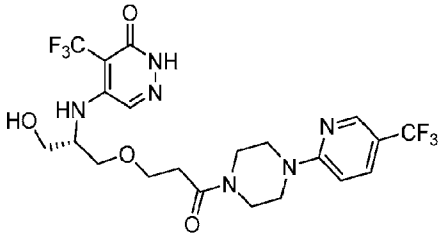
Etapa 6: Acid 3-[(2S)-3-hidroxi-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]propoxi]propanoic de metil

O soluţie de 3-[(2*S*)-3-hidroxi-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]propoxi]propanoat de metil (570 mg, 1,68 mmol, 1,00 echiv), LiOH (120,70 mg, 5,04 mmol, 3,00 echiv), şi H_2O (3 mL) în THF (15 mL) a fost agitată timp de 3 ore la RT. Amestecul a fost diluat cu 5 mL de apă, şi extras cu 10 mL de EtOAc. Straturile apoase au fost combinate, valoarea pH-ului a fost ajustată la 4 cu HCl (1M), şi au fost concentrate sub vid pentru a da 380 mg (69,54%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 326,09 [M+H]+.

Etapa 7: 5-[[(2S)-1-hidroxi-3-(3-oxo-3-[4-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperazin -1-il]propoxi)propan-2-il]amino]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă

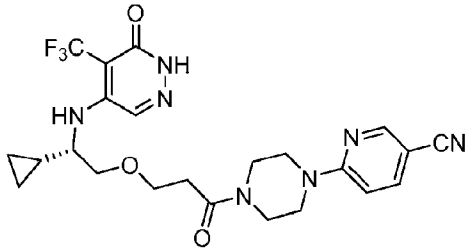
O soluţie de acid 3-(3-hidroxi-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]propoxi)propanoic (100 mg, 0,31 mmol, 1 echiv), DIPEA (80 mg, 0,62 mmol, 2,00 echiv), EDCl (89,8 mg, 0,47 mmol, 1,50 echiv), HOBt (62,8 mg, 0,47 mmol, 1,50 echiv), şi Int-A2 (69,4 mg, 0,37 mmol, 1,20 echiv) în DMF (3 mL) a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/ACN. Reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (28,1 mg, 16,94%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 540,30 [M+H]+, ^1H RMN (300 MHz, Metanol-d_4) δ 8,61 (d, *J* = 0,8 Hz, 2H), 7,98 (s, 1H), 4,09 (d, *J*= 5,7 Hz, 1H), 3,99-3,92 (m, 4H), 3,84 (dd, *J*= 5,2, 3 Hz, 2H), 3,79 - 3,62 (m, 8H), 2,72 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H).

Exemplul 604: 5-[[(2S)-1-Hidroxi-3-(3-oxo-3-[4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il] piperazin-1-il]propoxi)propan-2-il]amino]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă



O soluţie de acid 3-(3-hidroxi-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]propoxi)propanoic (100 mg, 0,31 mmol, 1 echiv), DIEA (80 mg, 0,62 mmol, 2,00 echiv), EDCl (89,8 mg, 0,47 mmol, 1,50 echiv), HOBt (62,8 mg, 0,47 mmol, 1,50 echiv), şi Int-A18 (69,4 mg, 0,37 mmol, 1,20 echiv) în DMF (3 mL) a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/ACN. Reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (27,9 mg, 16,85%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 539,30 [M+H]+, ^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-d_4) δ 8,38 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,77 (dd, *J*= 9,0, 2,6 Hz, 1H), 6,91 (d, *J*= 9,0 Hz, 1H), 4,14 - 4,04 (m, 1H), 3,89 - 3,78 (m, 2H), 3,78 - 3,63 (m, 12H), 2,71 (d, *J*= 6,0 Hz, 2H).

Exemplul 605: (*S*)-6-[4-[3-[2-Ciclopropil-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]etoxi]propanoil]piperazin-1-il]nicotinonitril



Etapa 1: 5-[[(1S)-1-ciclopropil-2-hidroxietil]amino]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de clorhidrat de (2*S*)-2-amino-2-ciclopropiletan-1-ol (1 g, 7,27 mmol, 1 echiv), Int-A6 (2,45 g, 7,45 mmol, 1,03 echiv) şi TEA (1,7 mL) în EtOH (15 mL) a fost agitată peste noapte la 60°C. Soluţia rezultată a fost diluată cu 200 mL de EtOAc şi spălată cu 50 mL de NH_4Cl şi 50 mL de saramură. Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrat. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu cu EtOAc/eter de petrol (1:2) pentru a da 2,2 g (76,94%) de compus din titlu ca solid. LCMS (ESI, m/z): 394,18 $[M+H]^+$.

Etapa 2: 3-[(2S)-2-Ciclopropil-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)-etoxi] metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]etoxi]propanoat de etil

O soluţie de 5-[[(1*S*)-1-ciclopropil-2-hidroxietil]amino]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (2,1 g, 5,34 mmol, 1 echiv), prop-2-enoat de etil (0,8 mL) şi Cs_2CO_3 (2 g, 6,14 mmol, 1,15 echiv) în ACN (15 mL) a fost agitată peste noapte la 35°C. Solidele au fost filtrate. Amestecul rezultat a fost concentrat. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu cu EtOAc/eter de petrol (1:1). Acest lucru a condus la 580 mg de compus (brut) din titlu ca solid. LCMS (ESI, m/z): 494,23 $[M+H]^+$.

Etapa 3: 3-[(2S)-2-Ciclopropil-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]etoxi]propanoat de etil

O soluţie de 3-[(2*S*)-2-ciclopropil-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]etoxi]propanoat de etil (550 mg, 1,11 mmol, 1 echiv) în HCl/dioxan (20 mL) a fost agitată peste noapte la RT. Amestecul rezultat a fost concentrat. Produsul brut a fost purificat prin Prep-HPLC pentru a da 300 mg (74,10%) de compus din titlu ca solid. LCMS (ESI, m/z): 364,15 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Acid 3-[(2S)-2-ciclopropil-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]etoxi]propanoic

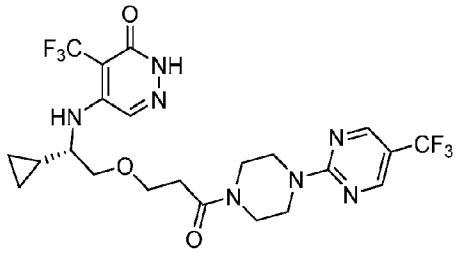
La o soluţie agitată de 3-[(2*S*)-2-ciclopropil-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]etoxi]propanoat de etil (300 mg, 0,83 mmol, 1 echiv) în THF (9 mL) şi H_2O (3 mL), s-a adăugat $LiOH·H_2O$ (140 mg, 3,5 mmol, 4,21 echiv). Soluţia rezultată a fost agitată timp de 5 ore la temperatura

camerei. Valoarea pH-ului soluţiei a fost ajustată la 1 cu HCl (1 M). Amestecul rezultat a fost concentrat pentru a da 260 mg de compus (brut) din titlu ca solid. LCMS (ESI, m/z): 336,12 $[M+H]^+$.

Etapa 5: (S)-6-[4-[3-[2Ciclopropil-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]etoxi]propanoil]piperazin-1-il]nicotinonitril

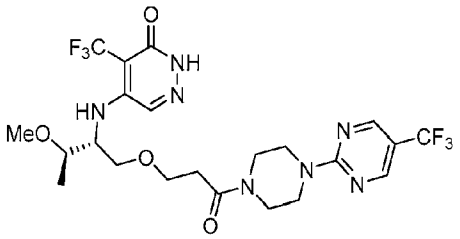
La o soluţie agitată de acid 3-[(2*S*)-2-ciclopropil-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]etoxi]propanoic (130 mg, 0,39 mmol, 1,00 echiv) în DMF (10 mL), şi Int-A4 (80 mg, 0,43 mmol, 1,09 echiv), s-au adăugat DIPEA (0,5 mL) şi HATU (180 mg, 0,47 mmol, 1,2 echiv). Soluţia rezultată a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN. Reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (75,9 mg, 39%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 506,25 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,40 (s, 1H), 8,51 (d, *J*= 2,3 Hz, 1H), 7,97 - 7,81 (m, 2H), 6,92 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 6,50 - 6,37 (m, 1H), 3,74 - 3,49 (m, 13H), 2,57 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,12 - 1,00 (m, 1H), 0,53 - 0,39 (m, 2H), 0,37 - 0,27 (m, 2H).

Exemplul 606: (S)-5-[(1-Ciclopropil-2-[3-oxo-3-[4-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il) piperazin-1-il]propoxi]-etil]amino]-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă



La o soluţie agitată de acid 3-[(2*S*)-2-ciclopropil-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]etoxi]propanoic (130 mg, 0,39 mmol, 1,00 echiv) în DMF (10 mL), şi Int-A2 (80 mg, 0,43 mmol, 1,09 echiv), s-au adăugat DIPEA (0,5 mL) şi HATU (180 mg, 0,47 mmol, 1,2 echiv). Soluţia rezultată a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN. Reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (79,3 mg, 37%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 550,25 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,40 (s, 1H), 8,73 (s, 2H), 7,88 (s, 1H), 6,51 - 6,38 (m, 1H), 3,94 - 3,44 (m, 13H), 2,58 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 1,15 - 1,01 (m, 1H), 0,55 - 0,40 (m, 2H), 0,38 - 0,25 (m, 2H).

Exemplul 607: 5-[[(2*R*,3*R*)-3-Metoxi-1-(3-oxo-3-[4-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il] piperazin-1-il]propoxi)butan-2-il]amino]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă



Etapa 1: (2R,3R)-2-amino-3-metoxibutan-1-ol

O soluţie de acid (2*S*,3*R*)-2-amino-3-metoxibutanoic (1 g, 7,51 mmol, 1 echiv), diboran (15,0 mL, 1 M, 2 echiv) în THF (15 mL) a fost agitată timp de 12 ore la temperatura camerei. Reacţia a fost stinsă prin adăugarea a 15 mL de metanol. Amestecul rezultat a fost concentrat, diluat cu 15 mL de apă şi spălat cu 2x30 ml de DCM. Straturile organice au fost combinate şi uscate pe Na_2SO_4. Amestecul rezultat a fost concentrat pentru a da 2,2 g de compus (brut) din titlu ca ulei incolor. LCMS (ESI, m/z): 120,09 $[M+H]^+$.

Etapa 2: 5-[[(2R,3R)-1-hidroxi-3-metoxibutan-2-il]amino]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2, 3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de *(2R,3R)-2-amino-3-metoxibutan-1-ol* (2,18 g, 18,29 mmol, 1 echiv), Int-A6 (2,46 g, 7,48 mmol, 0,41 echiv), şi TEA (3,7 g, 36,56 mmol, 2,00 echiv) în etanol (10 mL, 1,00 echiv) a fost agitată timp de 1 oră la 80°C. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (3/7) pentru a da 1,63 g (21,6%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 412,18$[M+H]^+$.

Etapa 3: 3-[(2R,3R)-3-Metoxi-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]butoxi]propanoat de metil

O soluţie de 5-[[(2*R*,3*R*)-1-hidroxi-3-metoxibutan-2-il]amino]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (1,62 g, 3,94 mmol, 1 echiv), Cs_2CO_3 (2,6 g, 7,87 mmol, 2,00 echiv), prop-2-enoat de metil (1,7 g, 19,68 mmol, 5,00 echiv) în ACN (10 mL) a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (3/7) pentru a da 870 mg (44,4%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 498,22$[M+H]^+$.

Etapa 4: 3-[(2R,3R)-3-Metoxi-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] amino]butoxi]propanoat de metil

O soluţie de 3-[(2*R*,3*R*)-3-metoxi-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]butoxi]propanoat de metil (850 mg, 1,71 mmol, 1 echiv) în DCM (10 mL) şi TFA (1 mL) a fost agitată timp de 1 oră la RT. Valoarea pH-ului soluţiei a fost ajustată la 8 cu etanolamină. Soluţia rezultată a fost diluată cu 20 mL de apă şi extrasă cu 4 x 20 mL de DCM. Straturile organice au fost combinate şi uscate pe Na_2SO_4. Soluţia rezultată a fost concentrată sub vid pentru a da 640 mg de compus din titlu ca ulei galben. LCMS (ESI, m/z): 368,14 $[M+H]^+$.

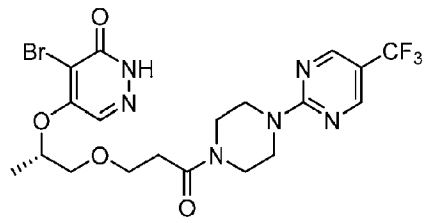
Etapa 5: Acid 3-[(2R, 3R)-3-Metoxi-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]butoxi]propanoic

O soluţie de 3-[(2*R*,3*R*)-3-metoxi-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]butoxi]propanoat de metil (620 mg, 1,69 mmol, 1 echiv), $LiOH.H_2O$ (354,2 mg, 8,44 mmol, 5,00 echiv) în metanol (15 mL) şi apă (5 mL, 277,54 mmol, 164,43 echiv) a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei. După concentrare, valoarea pH-ului soluţiei a fost ajustată la 5 cu HCl (1 M). Soluţia rezultată a fost extrasă cu 5x25 mL de DCM. Straturile organice au fost combinate şi uscate pe Na_2SO_4. Soluţia rezultată a fost concentrată sub vid pentru a da 500 mg (84%) de compus din titlu ca solid galben. LCMS (ESI, m/z): 354,12 $[M+H]^+$.

Etapa 6: 5-[[(2R,3R)-3-metoxi-1-(3-oxo-3-[4-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il] piperazin-1-il]propoxi)butan-2-il]amino]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de acid 3-[(2*R*,3*R*)-3-metoxi-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]butoxi]propanoic (100 mg, 0,28 mmol, 1 echiv), DIPEA (109,7 mg, 0,85 mmol, 3 echiv), Int-A2 (76,0 mg, 0,28 mmol, 1 echiv), HATU (161,4 mg, 0,42 mmol, 1,5 echiv) în DMF (3 mL) a fost agitată timp de 1 oră la RT. Soluţia rezultată a fost purificată prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/ACN. Reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (44,5 mg, 27,70%) ca solid alb. LCMS (ESI, m/z): 568,47 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 12,49 (s, 1H), 8,74 (d, *J* = 0,9 Hz, 2H), 7,91 (s, 1H), 6,01 (dd, *J* = 9,3, 4,8 Hz, 1H), 4,07 (d, *J*= 7,3 Hz, 1H), 3,83 (dt, *J* = 19,5, 5,5 Hz, 4H), 3,70 (tt, *J* = 9,3, 4,8 Hz, 2H), 3,54 (ddt, *J* = 12,8, 6,3, 3,6 Hz, 7H), 3,27 (s, 3H), 2,60 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,11 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H).

Exemplul 608: 4-Bromo-5-[[(2*S*)-1-(3-oxo-3-[4-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il] piperazin-1-il]propoxi)propan-2-il]oxi]-2,3-dihidropiridazin-3-onă



Etapa 1: 1-[4-[5-(Trifluorometil)pirimidin-2-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-onă

O soluţie de Int-A2 (5 g), prop-2-enoil prop-2-enoat (3 g), şi TEA (6,7 g) în DCM (80 mL) a fost agitată timp de 1 oră la RT. Soluţia rezultată a fost concentrată sub presiune redusă şi apoi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (38:62) pentru a da 4,2 g de compus din titlu ca solid alb. LCMS: $[M+H]^+$ 287,10.

Etapa 2: 3-[(2S)-2-(Benziloxi)propoxi]-1-[4-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il] piperazin-1-il]propan-1-onă

O soluţie de 1-[4-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperazin-1-il]prop-2-en-1-onă (Int-A21; 1 g, 3,49 mmol, 1 echiv), Cs_2CO_3 (3,4 g, 10,44 mmol, 2,99 echiv), şi (2*S*)-2-(benziloxi)propan-1-ol (1,74 g, 0,01 mmol) în ACN (50 mL) a fost agitată timp de 36 ore la 80°C. Solidele au fost filtrate şi apoi soluţia rezultată a fost concentrată sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1:1) pentru a da 480 mg (30%) de compus din titlu ca ulei maro LCMS: $[M+H]^+$ 453,20.

Etapa 3: 3-[(2S)-2-Hidroxipropoxi]-1-[4-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperazin-1-il]propan-1-onă

O soluţie de 3-[(2*S*)-2-(benziloxi)propoxi]-1-[4-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il] piperazin-1-il]propan-1-onă (460 mg, 1,02 mmol, 1 echiv) în DCM (10 mL) a fost agitată timp de 10 min la 0°C. S-a adăugat apoi BCl_3 în DCM (3 mL, 3,0 echiv) şi soluţia rezultată a fost agitată timp de alte 3 ore la 0°C. Soluţia rezultată a fost concentrată sub vid şi a fost purificată prin Prep-HPLC rapidă cu următoarele condiţii (Intel Flash-1): Coloană, C18 gel de siliciu; fază mobilă, ACN:H_2O=5:95 creştere la ACN:H_2O=47:53 în 25 min; Detector, UV 254 nm. Compusul din titlu a fost obţinut prin concentrarea sub presiune redusă pentru a da 190 mg (52%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS: $[M+H]^+$ 363,16.

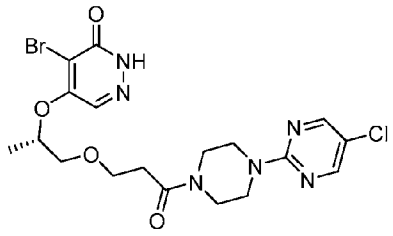
Etapa 4: 4-Bromo-5-[[(2S)-1-(3-oxo-3-[4-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperazin-1-il]propoxi)propan-2-il]oxi]-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de 3-[(2*S*)-2-hidroxipropoxi]-1-[4-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il] piperazin-1-il]propan-1-onă (170 mg, 0,47 mmol, 1 echiv), ACN (8 mL, 152,20 mmol, 324,41 echiv), Cs_2O_3 (458 mg, 1,41 mmol, 3,00 echiv), şi Int-A8 (538 mg, 1,40 mmol, 2,99 echiv) a fost agitată timp de 10 ore la 80°C. Solidele au fost filtrate şi apoi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (2:3) pentru a da 150 mg (48%) de compus din titlu ca ulei maro. LCMS: $[M+H]^+$665,17$[M+H]^+$, 667,17$[M+H]^+$.

Etapa 5: 4-Bromo-5-[[(2S)-1-(3-oxo-3-[4-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperazin-1-il]propoxi)propan-2-il]oxi]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de 4-bromo-5-[[(2*S*)-1-(3-oxo-3-]4-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il] piperazin-1-il]propoxi)propan-2-il]oxi]-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (120 mg, 0,18 mmol, 1 echiv), DCM (3 mL), şi TFA (0,6 mL, 8,08 mmol, 44,80 echiv) a fost agitată timp de 1,5 ore la RT. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid şi a fost purificat prin Prep-HPLC rapidă. Produsul brut a fost purificat suplimentar prin Chiral-Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (10,8 mg, 11%) ca solid alb. LCMS: $[M+H]^+$ 535,10, 537,10. ^1H RMN (300 MHz, Metanol-d_4) δ 8,58 (s, 2H), 8,05 (s, 1H), 5,02 (td, *J*= 6,6, 3,2 Hz, 1H), 3,89 (q, *J*= 5,6, 5,2 Hz, 4H), 3,83 - 3,70 (m, 1H), 3,74 - 3,57 (m, 7H), 2,65 (t, *J*= 5,9 Hz, 2H), 1,36 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H).

Exemplul 609: 4-Bromo-5-[[(2*S*)-1-[3-[4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il]-3-oxopropoxi]propan-2-il]oxi]-2,3-dihidropiridazin-3-onă



Etapa 1: 3-[(2S)-2-(Benziloxi)propoxi]-1-[4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il] propan-1-onă

O soluţie de 1-[4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il]but-3-en-1-onă (1 g, 3,75 mmol, 1 echiv), (2S)-2-(benziloxi)propan-1-ol (1,2 g, 7,50 mmol, 2,0 echiv), şi Cs_2CO_3 (2,4 g, 7,50 mmol, 2,0 echiv) în ACN (10 mL) a fost agitată timp de 16 ore la 80°C. Solidele au fost filtrate şi amestecul rezultat a fost concentrat. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu cu EtOAc/eter de petrol (2:3) pentru a da 894 mg (57%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 419,20.

Etapa 2: 1-[4-(5-Cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il]-3-[(2S)-2-hidroxipropoxi] propan-1-onă

La o soluţie de 3-[(2*S*)-2-(benziloxi)propoxi]-1-[4-(5-cloropirimidin-2-il) piperazin-1-il]propan-1-onă (874 mg, 2,09 mmol, 1 echiv) în DCM (3 mL) s-a adăugat BCl_3 (10 mL) la 0°C. Soluţia rezultată a fost agitată timp de 1 oră la 0°C şi soluţia rezultată a fost concentrată sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN pentru a da 1,04 g (53%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 329,15.

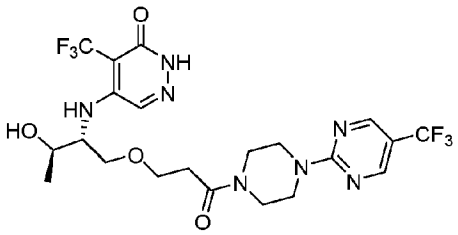
Etapa 3: 4-Bromo-5-[[(2S)-1-[3-[4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il]-3-oxopropoxi]propan-2-il]oxi]-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de 1-[4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il]-3-[(2*S*)-2-hidroxipropoxi] propan-1-onă (406 mg, 1,23 mmol, 1 echiv), Int-A8 (948,7 mg, 2,47 mmol, 2,0 echiv), şi Cs_2CO_3 (804,6 mg, 2,47 mmol, 2,0 echiv) în ACN (10 mL) a fost agitată timp de 8 ore la 60°C. Solidele rezultate au fost filtrate şi amestecul rezultat a fost concentrat. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu cu EtOAc/eter de petrol (1:1) pentru a da 260 mg (33%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 631,14, 633,14.

Etapa 4: 4-Bromo-5-[[(2S)-1-[3-[4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il]-3-oxopropoxi]propan-2-il]oxi]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de 4-bromo-5-[[(2*S*)-1-[3-[4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il]-3-oxopropoxi]propan-2-il]oxi]-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (260 mg, 0,41 mmol, 1 echiv), DCM (10 L), şi TFA (2 mL) a fost agitată timp de 1 oră la RT. Soluţia rezultată a fost concentrată sub vid şi reziduul a fost purificat prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (39,9 mg, 19%) ca solid alb. LCMS: $[M+H]^+$ 500,95, 502,95. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD-d_4) δ 8,32 (s, 2H), 8,06 (s, 1H), 5,03 (td, *J*= 6,6, 3,3 Hz, 1H), 3,93 - 3,57 (m, 12H), 2,66 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 1,38 (d, *J*= 6,3 Hz, 3H).

Exemplul 610: 5-[[(2*R*,3*R*)-3-Hidroxi-1-(3-oxo-3-[4-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il] piperazin-1-il]propoxi)butan-2-il]amino]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă



Etapa 1: Acid (2S,3R)-3-Hidroxi-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]butanoic

O soluţie de acid (2S,3R)-2-amino-3-hidroxibutanoic (1190 mg, 9,99 mmol, 1 echiv), TEA (2021,8 mg, 19,98 mmol, 2 echiv), şi Int-A6 (3284,6 mg, 9,99 mmol, 1 echiv) în EtOH (20 mL) a fost agitată timp de 1 oră la RT. După concentrare sub presiune redusă, materialul brut a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN pentru a da 900 mg (22%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 411,45.

Etapa 2: 5-[[(2R,3R)-1,3-Dihidroxibutan-2-il]amino]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de acid (2*S*,3*R*)-3-hidroxi-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]butanoic (900 mg, 2,19 mmol, 1 echiv) în BH_3-THF (10 mL) a fost agitată timp de 2 ore la 0°C. Reacţia a fost apoi stinsă prin adăugarea a 100 mL de apă/gheaţă şi soluţia rezultată a fost extrasă cu 3 × 100 mL de EtOAc. Straturile organice au fost concentrate, şi apoi soluţia rezultată a fost purificată prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN pentru a da 776 mg (89%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 397,47.

Etapa 3: 3-[(2R,3R)-3-Hidroxi-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]butoxi]propanoat de metil

O soluţie de 5-[[(2*R*,3*R*)-1,3-dihidroxibutan-2-il]amino]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (776 mg, 1,95 mmol, 1 echiv), Cs_2CO_3 (1272,2 mg, 3,90 mmol, 2,0 echiv), prop-2-enoat de metil (336,2 mg, 3,90 mmol, 2,0 echiv) şi ACN (10 mL) a fost agitată timp de 1 oră la RT. Solidele au fost filtrate şi soluţia rezultată a fost concentrată sub vid. Soluţia rezultată a fost purificată prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN pentru a da 450 mg (48%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 483,55.

Etapa 4: 3-[(2R,3R)-3-Hidroxi-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]butoxi]propanoat de metil

O soluţie de 3-[(2*R*,3*R*)-3-hidroxi-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]butoxi]propanoat de metil (450 mg, 0,93 mmol, 1 echiv) şi TFA (1 mL) în DCM (5 mL) a fost agitată timp de 1 oră la RT. Soluţia rezultată a fost concentrată sub vid pentru a da 650 mg de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 353,29.

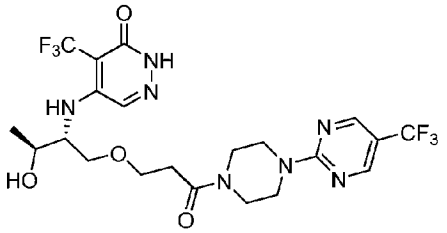
Etapa 5: Acid 3-[(2R,3R)-3-Hidroxi-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]butoxi]propanoic

O soluţie de 3-[(2*R*,3*R*)-3-hidroxi-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]butoxi]propanoat de metil (650 mg, 1,84 mmol, 1 echiv), LiOH (220,3 mg, 9,20 mmol, 5,0 echiv) în H_2O (1 mL):MeOH (5 mL) a fost agitată timp de 1 oră la RT. Valoarea pH-ului soluţiei a fost ajustată la 2 cu HCl (1 M) şi apoi soluţia rezultată a fost purificată prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN pentru a da 120 mg (19%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 339,27.

Etapa 6: 5-[[(2R,3R)-3-Hidroxi-1-(3-oxo-3-[4-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il] piperazin-1-il]propoxi)butan-2-il]amino]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de acid 3-[(2R,3R)-3-hidroxi-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]butoxi]propanoic (120 mg, 0,35 mmol, 1 echiv), HATU (134,5 mg, 0,35 mmol, 1,0 echiv), Int-A2 (82,1 mg, 0,35 mmol, 1 echiv), şi DIPEA (91,4 mg, 0,71 mmol, 2,0 echiv) în DMF (2 mL) a fost agitată timp de 1 oră la RT şi apoi soluţia rezultată a fost purificată prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN. Reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (56,7 mg, 29%) ca solid alb. LCMS: $[M+H]^+$554,25. ^1H RMN (300 MHz, Metanol-*d4*) δ 8,62 (s, 2H), 7,96 (s, 1H), 4,08 - 3,80 (m, 6H), 3,85 - 3,80 (m, 2H), 3,79 - 3,55 (m, 6H), 2,70 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 1,21 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H).

Exemplul 611: 5-[[(2*R*,3*S*)-3-Hidroxi-1-(3-oxo-3-[4-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il] piperazin-1-il]propoxi)butan-2-il]amino]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă



Etapa 1: Acid (2S,3S)-3-Hidroxi-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]butanoic

O soluţie de acid (2S,3S)-2-amino-3-hidroxibutanoic (2,38 g, 0,02 mmol, 1 echiv), TEA (4,0 g, 0,04 mmol, 2 echiv), Int-A6 (6,6 g, 0,02 mmol, 1 echiv) în EtOH (50 mL) a fost agitată timp de 1 oră la RT. După concentrare sub presiune redusă, reziduul brut a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN pentru a da 2,1 g (26%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 411,45.

Etapa 2: 5-[[(2R,3S)-1,3-Dihidroxibutan-2-il]amino]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de acid (2*S*,3*S*)-3-hidroxi-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]butanoic (2 g, 4,86 mmol, 1 echiv) în BH_3-THF (50 mL) a fost agitată timp de 2 ore la 0°C. Reacţia a fost apoi stinsă prin adăugarea a 100 mL de apă/gheaţă şi soluţia rezultată a fost extrasă cu 3 × 100 mL de EtOAc. Straturile organice au fost concentrate sub presiune redusă şi apoi soluţia rezultată a fost purificată prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN pentru a da 1,5 g (78%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 397,47.

Etapa 3: 3-[(2R,3S)-3-Hidroxi-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]butoxi]propanoat de metil

O soluţie de 5-[[(2*R*,3*S*)-1,3-dihidroxibutan-2-il]amino]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (1500 mg, 3,774 mmol, 1 echiv), Cs_2CO_3 (2459,20 mg, 7,548 mmol, 2,0 echiv), şi prop-2-enoat de metil (487,34 mg, 5,661 mmol, 1,5 echiv) în MeCN (50 mL) a fost agitată timp de 1 oră la RT. Solidele au fost filtrate şi soluţia rezultată a fost concentrată sub vid pentru a da produsul brut care a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN pentru a da 720 mg (39%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 483,55.

Etapa 4: 3-[(2R,3S)-3-Hidroxi-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il] amino]butoxi]propanoat de metil

O soluţie de 3-[(2*R*,3*S*)-3-hidroxi-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]butoxi]propanoat de metil (720 mg, 1,489 mmol, 1 echiv) şi TFA (1 mL) în DCM (5 mL) a fost agitată timp de 1 oră la RT. Soluţia rezultată a fost concentrată sub vid pentru a da 1 g de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 353,29.

Etapa 5: Acid 3-[(2R,3S)-3-hidroxi-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]butoxi]propanoic

O soluţie de 3-[(2*R*,3*S*)-3-hidroxi-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]butoxi]propanoat de metil (1000 mg, 2,830 mmol, 1 echiv), şi LiOH (338,92 mg, 14,152 mmol, 5 echiv) în H_2O (1 mL)/MeOH (5 mL) a fost agitată timp de 1 oră la RT. Valoarea pH-ului soluţiei a fost ajustată la 2 cu HCl (1M) şi apoi produsul brut a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN pentru a da 190 mg (20%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 339,27.

Etapa 6: 5-[[(2R,3S)-3-Hidroxi-1-(3-oxo-3-[4-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il] piperazin-1-il]propoxi)butan-2-il]amino]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de acid 3-[(2R,3S)-3-hidroxi-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]butoxi]propanoic (120 mg, 0,35 mmol, 1 echiv), HATU (134,5 mg, 0,35 mmol, 1,0 echiv), Int-

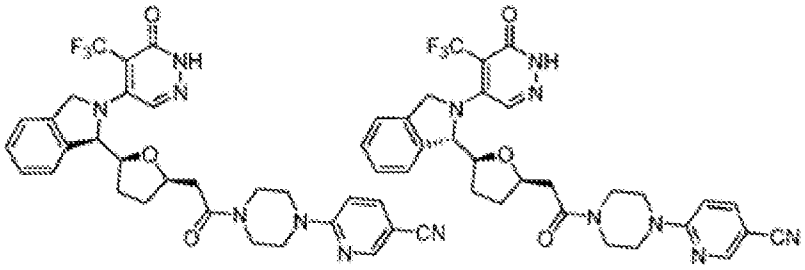
A2 (82,1 mg, 0,35 mmol, 1 echiv), şi DIPEA (91,4 mg, 0,71 mmol, 2,0 echiv) în DMF (2 mL) a fost agitată timp de 1 oră la RT şi apoi produsul brut a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN. Reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC rezultând compusul din titlu (32 mg, 16%) ca solid alb. LCMS: $[M+H]^+$ 554,25. ^1H RMN (300 MHz, Metanol-*d4*) δ 8,61 (s, 2H), 7,99 (s, 1H), 4,08 - 3,91 (m, 6H), 3,97 - 3,79 (m, 3H), 3,79 - 3,59 (m, 5H), 2,69 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H),1,24 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Exemplul 612 Izomer A: 6-(4-[2-[(2*R*,5*S*)-5-[(1*R*)-2-[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il] oxolan-2-il] acetil] piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril şi

Exemplul 612 Izomer B: 6-(4-[2-[(2*R*,5*S*)-5-[(1*S*)-2-[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]oxolan-2-il]acetil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril şi

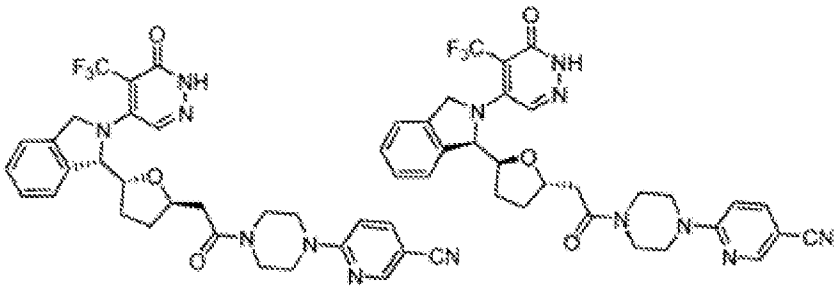
Exemplul 612 Izomer C: 6-(4-[2-[(2*R*,5*R*)-5-[(1*S*)-2-[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]oxolan-2-il] acetil] piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril şi

Exemplul 612 Izomer D: 6-(4-[2-[(2*S*,5*S*)-5-[(1*R*)-2-[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]oxolan-2-il] acetil] piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril



Exemplul 612
Izomer A

Exemplul 612
Izomer B



Exemplul 612
Izomer C

Exemplul 612
Izomer D

Etapa 1: 1-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-carboxilat de terţ-butil

O soluţie de acid 2-[(*terţ-butoxi*(carbonil]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-carboxilic (3,6 g, 13,67 mmol, 1 echiv) şi B_2H_6/THF (27 mL) în THF (40 mL) a fost agitată timp de 12 ore la RT. Soluţia rezultată a fost stinsă prin adăugarea a 30 mL de soluţie de NH_4Cl şi extrasă cu 2 x 50 mL de EtOAc. Straturile organice au fost combinate şi uscate pe Na_2SO_4. Amestecul de reacţie a fost concentrat sub vid pentru a da 3,9 g de compus din titlu ca solid maro. LCMS: $[M+H]^+$250,14.

Etapa 2: 1-formil-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-carboxilat de terţ-butil

O soluţie de 1-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-carboxilat de terţ-butil (3,9 g, 15,64 mmol, 1 echiv) şi Dess-Martin (10,1 g, 23,81 mmol, 1,52 echiv) în DCM (40 mL) a fost agitată timp de 12 ore la RT. Reacţia a fost stinsă prin adăugarea a 40 mL de Na_2SO_3/H_2O. Soluţia rezultată a fost extrasă cu 3 × 50 mL de DCM şi straturile organice au fost combinate, şi spălate cu 2 x 50 mL de $NaHCO_3$. Straturile organice au fost combinate şi uscate pe Na_2SO_4 şi concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1/9) pentru a da 830 mg (21%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 248,12.

Etapa 3: 1-(1-hidroxipent-4-en-1-il)-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-carboxilat de terţ-butil

O soluţie de 1-formil-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-carboxilat de terţ-butil (830 mg, 3,36 mmol, 1 echiv), bromo(but-3-en-1-il)magneziu (5,0 mL, 5,00 mmol, 1,49 echiv) în THF (20 mL) a fost agitată timp de 1 oră sub atmosferă de azot la RT. Soluţia rezultată a fost stinsă prin adăugarea a 20 mL de apă şi extrasă cu 3 × 30 mL de EtOAc. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid pentru a da 945 mg (93%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 304,18.

Etapa 4: 1-[(4Z)-1-hidroxi-6-metoxi-6-oxohex-4-en-1-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-carboxilat de terţ-butil

O soluţie de 1-(1-hidroxipent-4-en-1-il)-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-carboxilat de terţ-butil (945 mg, 3,11 mmol, 1 echiv), prop-2-enoat de metil (1340,7 mg, 15,57 mmol, 5,00 echiv), şi catalizator Grubbs de a 2-a generaţie (26,4 mg, 0,03 mmol, 0,01 echiv) în DCM (25 mL) a fost agitată timp de 1,5 ore sub o atmosferă de azot la 45°C. Amestecul de reacţie a fost concentrat sub vid şi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1/9) pentru a da 930 mg (83%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 362,19.

Etapa 5: 1-[5-(2-metoxi-2-oxoetil)oxolan-2-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-carboxilat de terţ-butil

O soluţie de 1-[(4Z)-1-hidroxi-6-metoxi-6-oxohex-4-en-1-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-carboxilat de terţ-butil (930 mg, 2,57 mmol, 1 echiv) şi hidrură de sodiu (185,2 mg, 7,72 mmol, 3,00 echiv) în THF (20 mL) a fost agitată timp de 12 ore la RT. Reacţia a fost apoi stinsă prin adăugarea de apă şi soluţia rezultată a fost extrasă cu 4 × 50 mL de EtOAc şi straturile organice au fost combinate şi concentrate sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (15/85) pentru a da 630 mg (68%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 362,19.

Etapa 6: Acid 2-(5-[2-[(terţ-butoxi)carbonil]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]oxolan-2-il)acetic

O soluţie de 1-[5-(2-metoxi-2-oxoetil)oxolan-2-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-carboxilat de terţ-butil (610 mg, 1,69 mmol, 1 echiv) şi $LiOH·H_2O$ (354,1 mg, 8,44 mmol, 5,00 echiv) în MeOH (15 mL) şi apă (5 mL) a fost agitată timp de 2 ore la RT. Amestecul rezultat a fost concentrat şi pH-ul soluţiei a fost ajustat la 6 cu HCl (1M) şi extras cu 5 × 30 mL de DCM. Straturile organice au fost combinate şi uscate pe Na_2SO_4. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid pentru a da 520 mg (89%) de compus din titlu ca solid galben. LCMS: $[M+H]^+$ 348,17.

Etapa 7: 1-(5-[2-[4-(5-Cianopiridin-2-il)piperazin-1-il]-2-oxoetil]oxolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-carboxilat de terţ-butil

O soluţie de acid 2-(5-[2-[(terţ-butoxi)carbonil]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il] oxolan-2-il)acetic (500 mg, 1,44 mmol, 1 echiv), DIPEA (558,0 mg, 4,32 mmol, 3,00 echiv), Int-A4 (323,4 mg, 1,44 mmol, 1 echiv), HATU (820,9 mg, 2,16 mmol, 1,5 echiv) în DMF (5 mL) a fost agitată timp de 1 oră la RT. Reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN pentru a da 670 mg (90%) de compus din titlu ca un solid alburiu. LCMS: $[M+H]^+$ 518,27.

Etapa 8: Clorhidrat de 6-(4-[2-[5-(2,-3-dihidro-1H-izoindol-1-il)oxolan-2-il]acetil] piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril

O soluţie de 1-(5-[2-[4-(5-cianopiridin-2-il)piperazin-1-il]-2-oxoetil]oxolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-carboxilat de terţ-butil (620 mg, 1,20 mmol, 1 echiv) în HCl/dioxan (10 mL) a fost agitată timp de 30 min la RT. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid pentru a da 520 mg (96%) de compus din titlu ca solid galben. LCMS: $[M+H]^+$ 418,22.

Etapa 9: 6-[4-[2-(5-[2-[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]oxolan-2-il)acetil]piperazin-1-il] piridin-3-carbonitril

O soluţie de clorhidrat de 6-(4-[2-[5-(2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il)oxolan-2-il] acetil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril (520 mg, 1,15 mmol, 1 echiv), Int-A6 (376,6 mg, 1,15 mmol, 1 echiv) şi TEA (231,8 mg, 2,29 mmol, 2 echiv) în EtOH (20mL) a fost agitată timp de 1 oră la 80°C. Amestecul de reacţie a fost concentrat sub vid şi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc /eter de petrol (6/4) pentru a da 730 mg (90%) de compus din titlu ca solid galben. LCMS: $[M+H]^+$ 710,30.

Etapa 10: 6-(4-[2-[(2R,5S)-5-[(1R)-2-[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]oxolan-2-il]acetil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril, 6-(4-[2-[(2R,5S)-5-[(1S)-2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin -4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]oxolan-2-il]acetil]piperazin-1-il)piridin-3-carbonitril, 6-(4-[2-[(2R,5R)-5-[(1S)-2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]oxolan-2-il]acetil]piperazin-1-il) piridin-3-carbonitril şi 6-(4-[2-[(2S,5S)-5-[(1R)-2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]oxolan-2-il]acetil]piperazin-1-il) piridin-3-carbonitril

O soluţie de 6-[4-[2-(5-[2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-il]oxolan-2-il)acetil]piperazin-1-il] piridin-3-carbonitril

(710 mg, 1,00 mmol, 1 echiv) în TFA (2mL) şi DCM (10 mL) a fost agitată timp de 1,5 ore la RT. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN. Reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC şi Chiral-Prep-HPLC (Celuloză-SB Chiralpak, 3 µm, coloană 0,46 × 15 cm, eluând cu un gradient de MtBE (0,1%DEA):EtOH=80:20, la un debit de 1 mL/min) rezultând compuşii din titlu ca solide albe şi cu stereochimia atribuită arbitrar.

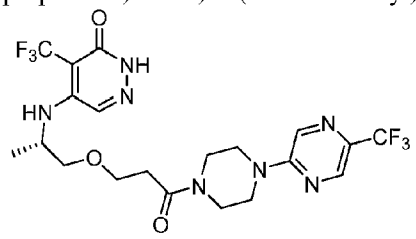
Exemplul 612 Izomer A: LCMS: $[M+H]^+$ 580,57, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,48 (s, 1H), 8,52 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,89 (dd, *J* = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 7,44 - 7,36 (m, 2H), 7,36 - 7,30 (m, 2H), 6,93 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 5,91 - 5,89 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 5,05 - 5,02 (m, 1H), 4,45 (d, *J* = 14,7 Hz, 1H), 4,17 (p, *J* = 6,4 Hz, 1H), 3,99 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,69 - 3,68 (m, 4H), 3,63 - 3,53 (m, 4H), 2,69 (dd, *J* = 15,3, 6,0 Hz, 1H), 2,43 (dd, *J* = 15,4, 6,8 Hz, 1H), 2,10 - 1,94 (m, 1H), 1,88 (dq, *J* = 13,8, 7,0, 6,6 Hz, 1H), 1,71 (dq, *J* = 15,5, 7,8 Hz, 1H), 1,56 - 1,43 (m, 1H). tR = 4,821 min

Exemplul 612 Izomer B: LCMS: $[M+H]^+$ 580,57 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) *δ* 12,45 (s, 1H), 8,50 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,87 (dd, *J* = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 7,43 - 7,33 (m, 2H), 7,32 - 7,22 (m, 2H), 6,89 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 5,90 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 5,01 (d, *J* = 14,8 Hz, 1H), 4,43 (d, *J* = 14,8 Hz, 1H), 4,25 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,13 (q, *J* = 6,7 Hz, 1H), 3,65 - 3,62 (m, 2H), 3,34 - 3,28 (m, 6H), 2,72 - 2,62 (m, 1H), 2,41 (dd, *J* = 14,9, 5,7 Hz, 1H), 2,07 - 2,05 (m, 1H), 1,98 (s, 1H), 1,76 (p, *J* = 8,8 Hz, 1H), 1,56 - 1,43 (m, 1H). tR = 6,334 min. Purificarea Chiral-Prep-HPLC prin ((R,R)-Whelk, 3,5 µm, coloană 0,46 × 15 cm, eluând cu un gradient de MtBE(0,1%DEA):EtOH=90:10, la un debit de 1 mL/min) a dat izomerul C şi izomerul D ca o atribuire arbitrară de stereochimie.

Exemplul 612 Izomer C: LCMS: $[M+H]^+$ 580,57, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,48 (s, 1H), 8,51 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,89 (dd, *J* = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 7,44 - 7,36 (m, 2H), 7,36 - 7,28 (m, 2H), 6,93 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 5,91 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 5,04 (d, *J*= 14,7 Hz, 1H), 4,45 (d, *J* = 14,8 Hz, 1H), 4,17 (p, *J* = 6,5 Hz, 1H), 3,99 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,69 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 3,63 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,53 (t, *J* = 5,3 Hz, 4H), 2,69 (dd, *J* = 15,4, 6,0 Hz, 1H), 2,43 (dd, *J* = 15,5, 6,9 Hz, 1H), 2,10 - 1,94 (m, 1H), 1,88 (dq, *J* = 13,6, 6,6 Hz, 1H), 1,71 (dq, *J* = 15,7, 7,7 Hz, 1H), 1,56 - 1,43 (m, 1H). tR = 2,826 min.

Exemplul 612 Izomer D: LCMS: $[M+H]^+$ 580,57, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,48 (s, 1H), 8,51 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,89 (dd, *J* = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 7,44 - 7,36 (m, 2H), 7,36 - 7,28 (m, 2H), 6,93 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 5,91 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 5,04 (d, *J*= 14,7 Hz, 1H), 4,45 (d, *J* = 14,8 Hz, 1H), 4,17 (p, *J* = 6,5 Hz, 1H), 3,99 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,69 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 3,63 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,53 (t, *J* = 5,3 Hz, 4H), 2,69 (dd, *J* = 15,4, 6,0 Hz, 1H), 2,43 (dd, *J* = 15,5, 6,9 Hz, 1H), 2,10 - 1,94 (m, 1H), 1,88 (dq, *J* = 13,6, 6,6 Hz, 1H), 1,71 (dq, *J* = 15,7, 7,7 Hz, 1H), 1,56 - 1,43 (m, 1H). tR = 3,640 min.

Exemplul 613: (*S*)-5-((1-(3-Oxo-3-(4-(5-(tnnuorametil)pirazin-2-yi)piperazin-1-il) propoxi)propau-2-il)amino)-4-(trifluoromelhyl)piridazin-3(2H)-onă



Etapa 1: 4-(5-(trifluorometil)pirazin-2-il)piperazin-1-carboxilat de terţ-butil

O soluţie de 2-cloro-5-(trifluorometil)pirazină (1,5 g, 8,22 mmol, 1 echiv), K_2CO_3 (2,27 g, 16,4 mmol, 2 echiv), şi piperazin-1-carboxilat de terţ-butil (1,53 g, 8,22 mmol, 1 echiv) în NMP (15 mL) a fost agitată timp de 1 oră la 80°C urmată de adăugarea a 50 mL de apă. Solidele rezultate au fost colectate prin filtrare pentru a da 2,5 g (91,5%) de compus din titlu. LCMS: $[M+H]^+$ 332.

Etapa 2: 2-(Piperazin-1-il)-5-(trifluorometil)pirazină

O soluţie de 4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilat de terţ-butil (2,5 g, 7,52 mmol, 1 echiv) în HCl (gaz) în 1,4-dioxan (20 mL) a fost agitată timp de 1 oră la RT. Solidele au fost colectate prin filtrare pentru a da 1 g (57,3%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS: $[M+H]^+$ 232.

Etapa 3: (S)-5-((1-(3-Oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)pirazin-2-il)piperazin-1-il)propoxi) propan-2-il)amino)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă

O soluţie de Int-A13 (151,4 mg, 0,490 mmol, 1,4 echiv), DIPEA (180,8 mg, 1,40 mmol, 4 echiv), HATU (172,9 mg, 0,455 mmol, 1,3 echiv), şi 2-(piperazin-1-il)-5-(trifluorometil)pirazină (81,2 mg, 0,350 mmol, 1 echiv) în DMF (2 mL) a fost agitată timp de 1 oră la RT. Produsul brut a fost purificat prin Prep-HPLC (YMC-Actus Triart C18, 5 µm, coloană 30 × 250 cm, eluând cu un gradient de apă 10 mmol/L NH_4HCO_3 în ACN) pentru a da 73,9 mg (40,4%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS: $[M+H]^+$ 524,24. ^1H RMN (300 MHz, Metanol-d_4) δ 8,43 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 4,18 (q, *J* =

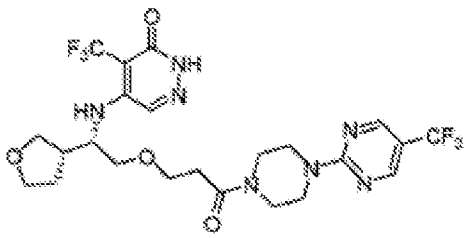
6,2 Hz, 1H), 3,82 - 3,76 (m, 10H), 3,64 (dd, *J* = 9,7, 3,9 Hz, 1H), 3,52 (dd, *J* = 9,7, 6,8 Hz, 1H), 2,71 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 1,27 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).

Exemplul 614 Izomer A: 5-(((*S*)-2-(3-Oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il) piperazin-1-il)propoxi)-1-((*S*)-tetrahidrofuran-3-il)etil)amino)-4-(trifluorometil) piridazin-3(2H)-onă şi

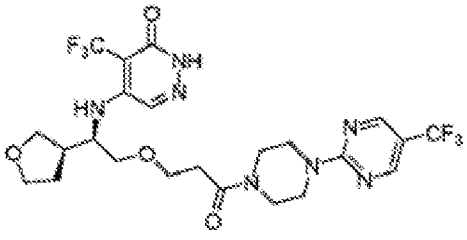
Exemplul 614 Izomer B: 5-(((*R*)-2-(3-Oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il) piperazin-1-il)propoxi)-1-((*R*)-tetrahidrofuran-3-il)etil)amino)-4-(trifluorometil) piridazin-3(2H)-onă şi

Exemplul 614 Izomer C: 5-(((*S*)-2-(3-oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il) piperazin-1-il)propoxi)-1-((*R*)-tetrahidrofuran-3-il)etil)amino)-4-(trifluorometil) piridazin-3(2H)-onă şi

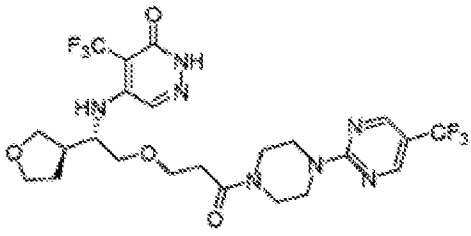
Exemplul 614 Izomer D: 5-(((*R*)-2-(3-Oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il) piperazin-1-il)propoxi)-1-((*S*)-tetrahidrofuran-3-il)etil)amino)-4-(trifluorometil) piridazin-3(2H)-onă



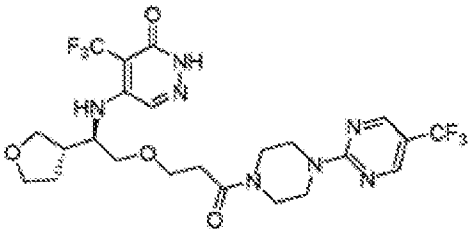
Exemplul 614
Izomer A



Exemplul 614
Izomer B



Exemplul 614
Izomer C



Exemplul 614
Izomer D

Etapa 1: 5-((2-Hidroxi-1-(tetrahidrofuran-3-il)etil)amino)-4-(trifluorometil)-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piridazin-3(2H)-onă

O soluţie de 2-amino-2-(tetrahidrofuran-3-il)etan-1-ol (2 g, 15,25 mmol, 1 echiv), Int-A6 (5,0 g, 15,25 mmol, 1,0 echiv), şi TEA (3,1 g, 30,5 mmol, 2,0 echiv) în EtOH (20 mL) a fost agitată timp de 1 oră la 60°C. După concentrare sub presiune redusă, reziduul a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol pentru a da 2,5 g de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 424,18.

Etapa 2: 3-(2-((6-Oxo-5-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)-2-(tetrahidrofuran-3-il)etoxi)propanoat de metil

O soluţie de 5-((2-hidroxi-1-(tetrahidrofuran-3-il)etil)amino)-4-(trifluorometil)-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piridazin-3(2H)-onă (1,3 g, 3,07 mmol, 1 echiv), Cs_2CO_3 (2,0 g, 6,14 mmol, 2,0 echiv), şi acrilat de metil (0,5 g, 6,14 mmol, 2,0 echiv) în CH_3CN (10 mL) a fost agitată timp de 3 ore la RT. Solidul a fost filtrat şi filtratele rezultate au fost concentrate sub presiune redusă. Reziduul brut rezultat a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă pe coloană eluând cu apă/CH_3CN pentru a da 128 mg de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$510,22.

Etapa 3: Acid 3-(2-((6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)-2-(tetrahidrofuran-3-il)etoxi)propanoic

O soluţie de 3-(2-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)-2-(tetrahidrofuran-3-il)etoxi)propanoat de metil (128 mg, 0,25 mmol, 1 echiv) şi TFA (1 mL) în DCM (5 mL) a fost agitată timp de 1 oră la RT urmată de concentrarea sub presiune redusă pentru a da 3-(2-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)-2-(tetrahidrofuran-3-il)etoxi)propanoatul de metil (68 mg, 0,18 mmol, 1 echiv), la care s-au adăugat LiOH (21,5 mg, 0,90 mmol, 5,0 echiv), şi apă (0,4 mL) în MeOH (2 mL). Amestecul rezultat a fost agitat timp de 4 ore la RT, a fost concentrat sub presiune redusă, şi valoarea pH-ului soluţiei a fost ajustată la 5 cu HCl (1 mol/mL). Produsul brut a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 pe coloană eluând cu apă/CH_3CN pentru a da 40 mg de compus din titlu ca un ulei. LCMS: $[M+H]^+$ 366,12.

Etapa 4: 5-(((S)-2-(3-Oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il) propoxi)-1-((S)-tetrahidrofuran-3-il)etil)amino)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă şi

5-(((R)-2-(3-Oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)propoxi)-1-((R)-tetrahidrofuran-3-il)etil)amino)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă şi

5-(((S)-2-(3-oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)propoxi)-1-((R)-tetrahidrofuran-3-il)etil)amino)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă şi

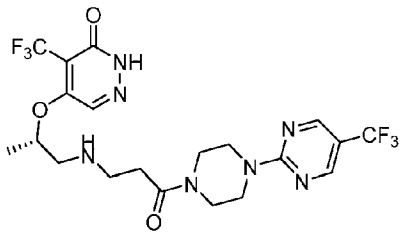
5-(((R)-2-(3-Oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)propoxi)-1-((S)-tetrahidrofuran-3-il)etil)amino)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă

O soluţie de acid 3-(2-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)-2-(tetrahidrofuran-3-il)etoxi)propanoic (40 mg, 0,109 mmol, 1 echiv), DIPEA (28,3 mg, 0,219 mmol, 2,0 echiv), HATU (41,63 mg, 0,109 mmol, 1,0 echiv), şi Int-A2 (30,51 mg, 0,131 mmol, 1,2 echiv) în DMF (2 mL) a fost agitată timp de 40 minute la RT. Soluţia rezultată a fost diluată cu 5 mL de apă, extrasă cu 3 × 10 mL de EtOAc, şi straturile organice au fost combinate. După concentrare sub presiune redusă, produsul brut a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 pe coloană eluând cu apă/CH_3CN. Compusul racemic a fost apoi separat prin Chiral-Prep-HPLC (IC CHIRALPAK, 5 µm, coloană 2 × 25 cm, eluând cu un gradient de hexani:DCM (3:1) în 10 mM NH_3/EtOH fază mobilă la un debit de 20 mL/min). Stereochimia celor patru enantiomeri a fost atribuită arbitrar.

Exemplul 614 Izomer A - **C:** LCMS: $[M+H]^+$ 580,10

Exemplul 614 Izomer D: 5-(((*R*)-2-(3-Oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il) piperazin-1-il)propoxi)-1-((*S*)-tetrahidrofuran-3-il)etil)amino)-4-(trifluorometil) piridazin-3(2H)-onă LCMS: $[M+H]^+$ 580,10, ^1H RMN (300 MHz, Metanol-d_4) δ 8,65 - 8,58 (d, *J* = 0,9 Hz, 2H), 7,99 (s, 1H), 3,99 - 3,86 (m, 6H), 3,88 - 3,54 (m, 11H), 2,70 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,79 - 1,68 (m, 1H).

Exemplul 615: (*S*)-5-((1-((3-Oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidm-2-il)piperazin-1-il)propil)amino)propan-2-il)oxi)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă



Etapa 1: (S)-3-((2-Hidroxipropil)amino)-1-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il] piperazin-1-il)propan-1-onă

O soluţie de (S)-1-aminopropan-2-ol (1 g, 13,3 mmol, 1 echiv) şi Int-A21 (3,81 g, 13,3 mmol, 1 echiv) în MeOH (50 mL) a fost agitată timp de 4 ore la 60°C. Soluţia rezultată a fost concentrată sub presiune redusă şi reziduul a fost purificat prin Prep-HPLC eluând cu H_2O/CH_3CN pentru a da 3,2 g (69,2%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS: $[M+H]^+$ 362,17.

Etapa 2: (S)-(2-hidroxipropil)(3-oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidm-2-il) piperazin-1-il)propil)carbamat de terţ-butil

O soluţie de (*S*)-3-((2-hidroxipropil)amino)-1-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il) piperazin-1-il)propan-1-onă (3,2 g, 8,855 mmol, 1 echiv), dicarbonat de di-terţ-butil (1,93 g, 8,86 mmol, 1 echiv) şi TEA (1,79 g, 17,7 mmol, 2,0 echiv) în DCM (50 mL) a fost agitată timp de 1 oră la RT. Soluţia rezultată a fost concentrată sub presiune redusă, şi reziduul a fost purificat prin Prep-HPLC eluând cu H_2O/CH_3CN pentru a da 4,1 g de compus din titlu ca solid alb. LCMS: $[M+H]^+$ 462,22.

Etapa 3: (S)-(2-((1-(4-metoxibenzil)-6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)oxi)propil)(3-oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)propil) carbamat de terţ-butil

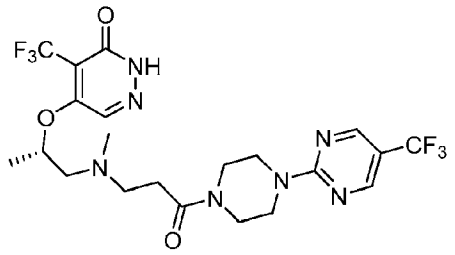
O soluţie de (S)-(2-hidroxipropil)(3-oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il) piperazin-1-il)propil)carbamat de terţ-butil (4 g, 8,7 mmol, 1 echiv), Int-A20 (2,76 g, 8,7 mmol, 1,0 echiv) şi tert-BuONa (1,25 g, 13,0 mmol, 1,5 echiv) în DCM (100 mL) a fost agitată timp de 1 oră la 0°C. Soluţia rezultată a fost diluată cu 200 mL de apă, extrasă cu 3 × 100 mL de EtOAc, şi stratul organic a fost combinat şi concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin Prep-HPLC eluând cu H_2O/CH_3CN pentru a da 4 g (62,1%) de compus din titlu ca solid galben. LCMS: $[M+H]^+$ 744,29.

Etapa 4: (S)-5-((1-((3-Oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il) propil)amino)propan-2-il)oxi)-4-(trifluorometil)piridazm-3(2H)-onă

O soluţie de (*S*)-(2-((1-(4-metoxienzyl)-6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)oxi)propil)(3-oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)propil)carbamat de terţ-butil (500 mg, 0,672 mmol, 1 echiv) şi H_2SO_4 (1 mL) în TFA (5 mL) a fost agitată timp de 2 ore la 0°C, şi soluţia

rezultată a fost stinsă cu 20 mL de apă cu gheaţă, extrasă cu 3 × 20 mL de EtOAc, şi straturile organice au fost combinate şi concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin Prep-HPLC eluând cu H_2O/CH_3CN pentru a da 33,7 mg (9,58%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS: $[M+H]^+$ 524,20. ^1H RMN (300 MHz, Metanol-d_4) δ 8,61 (d, *J* = 0,9 Hz, 2H), 8,06 (s, 1H), 4,11-3,74 (m, 6H), 3,64 (dq, *J* = 5,8, 3,2, 2,7 Hz, 5H), 3,49 (dd, *J* = 14,5, 3,9 Hz, 1H), 3,41-3,27 (m, 1H), 2,80 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,16 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H).

Exemplul 616: (*S*)-5-((1-(Metil(3-oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il) piperazin-1-il)propil)amino)propan-2-il)oxi)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă



Etapa 1: (S)-2-(4-Metoxibenzil)-5-((1-(metil(3-oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)propil)amino)propan-2-il)oxi)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă

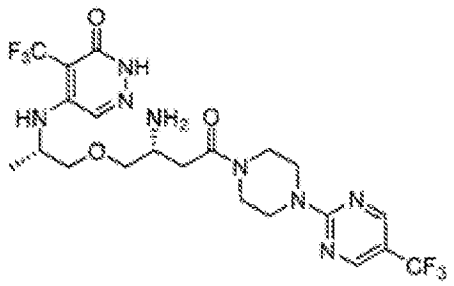
O soluţie de (*S*)-2-(4-metoxibenzil)-5-((1-((3-oxo-3-(4-(5-(trifluorometil) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)propil)amino)propan-2-il)oxi)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă (500 mg, 0,777 mmol, 1 echiv), polioximetilen (93,23 mg, 3,108 mmol, 4 echiv) şi cianoborohidrură de sodiu (96,33 mg, 1,554 mmol, 2 echiv) în MeOH (5 mL) a fost agitată timp de 2 ore la 60°C, şi apoi soluţia rezultată a fost concentrată sub presiune redusă şi reziduul a fost purificat prin Prep-HPLC eluând cu H_2O/MeOH pentru a da 350 mg (68,5%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 658,25.

Etapa 2: (S)-5-((1-(Metil(3-oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il) propil)amino)propan-2-il)oxi)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă

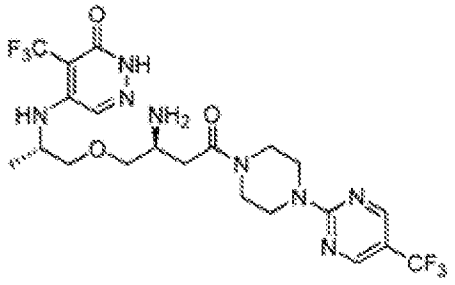
O soluţie de (*S*)-2-(4-metoxibenzil)-5-((1-(metil(3-oxo-3-(4-(5-(trifluorometil) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)propil)amino)propan-2-il)oxi)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă (300 mg, 0,456 mmol, 1 echiv) şi H_2SO_4 (1 mL) în TFA (5 mL) a fost agitată timp de 2 ore la 0°C, şi apoi soluţia rezultată a fost concentrată sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin Prep-HPLC eluând cu H_2O/CH_3CN pentru a da (68,9 mg, 28,1%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS: $[M+H]^+$ 538,25. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,14 (s, 1H), 8,72 (d, *J* = 0,9 Hz, 2H), 8,28 (s, 1H), 5,11 (s, 1H), 3,81 (d, *J* = 19,2 Hz, 4H), 3,51 (t, *J* = 5,4 Hz, 4H), 2,67- 2,49 (m, 4H), 2,39 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,19 (m, 3H), 1,25 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H).

Exemplul 617 Izomer A: 5-(((*S*)-1-((*R*)-2-Amino-4-oxo-4-(4-(5-(trifluorometil) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)butoxi)propan-2-il)amino)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă şi

Exemplul 617 Izomer B: 5-(((*S*)-1-((*S*)-2-Amino-4-oxo-4-(4-(5-(trifluorometil) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)butoxi)propan-2-il)amino)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă



Exemplul 617
Izomer A



Exemplul 617
Izomer B

Etapa 1: (S)-5-((1-Hidroxipropan-2-il)amino)-4-(trifluorometil)-2-((2-(trimetilsilil) etoxi)metil)piridazin-3(2H)-onă

O soluţie de Int-A6 (8 g, 24 mmol, 1 echiv), TEA (2,463 g, 24 mmol, 1 echiv), şi (*S*)-2-aminopropan-1-ol (1,829 g, 24 mmol, 1 echiv) în EtOH (60 mL) a fost agitată timp de 1 oră la 60°C. Solventul a fost concentrat sub vid şi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (1/1) pentru a da 5,39 g (58,5%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 367,44.

Etapa 2: (S,E)-4-(2-(6-oxo-5-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,6-dihidropiridazin-4-ilamino)propoxi)but-2-enoat de etil

O soluţie de (*S*)-5-(1-hidroxipropan-2-ilamino)-4-(trifluorometil)-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piridazin-3(2H)-onă (1,7 g, 4,63 mmol, 1 echiv), $Pd_2(alil)_2Cl_2$ (85 mg, 0,23 mmol, 0,05 echiv), diizopropil(2',4',6'-triizopropil-3-metoxi-6-metilbifenil-2-il) fosfină (217 mg, 0,46 mmol, 0,10 echiv), Cs_2CO_3(4,5 g, 13,81 mmol, 2,99 echiv), şi (E)-4-bromobut-2-enoat de etil (2,7 g, 13,99 mmol, 3,02 echiv) în toluen (30 mL) a fost agitată timp de 15 ore la 80°C şi menţinută cu o atmosferă inertă de azot. Solidele au fost filtrate şi solventul a fost concentrat sub presiune redusă şi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (30:70) pentru a da 1,13 g (50,9%) de compus din titlu ca ulei maro. LCMS: $[M+H]^+$ 368,17.

Etapa 3: 3-(Benzilamino)-4-((S)-2-(6-oxo-5-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil) etoxi)metil)-1,6-dihidropiridazin-4-ilamino)propoxi)butanoat de etil

O soluţie de (*S,E*)-4-(2-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)propoxi)but-2-enoat de etil (1,11 g, 2,315 mmol, 1 echiv), şi fenilmetanamină (1,24 g, 0,012 mmol, 5 echiv) în butan-1-ol (30 mL) a fost agitată timp de 4 ore la 100°C. Solventul a fost concentrat sub presiune redusă şi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (61:39) pentru a da 725 mg (53,4%) de compus din titlu ca solid galben. LCMS: $[M+H]^+$ 587,30.

Etapa 4: 3-((Terţ-butoxicarbonil)amino)-4-((S)-2-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)propoxi)butanoat de etil

O soluţie de 3-(benzilamino)-4-((S)-2-(6-oxo-5-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil) etoxi)metil)-1,6-dihidropiridazin-4-ilamino)propoxi)butanoat de etil (594 mg, 1,012 mmol, 1 echiv), Pd/C (76,13 mg, 0,202 mmol, 0,20 echiv), H_2 (gaz), şi $(Boc)_2O$ (662,86 mg, 3,037 mmol, 3 echiv) în MeOH (30 mL) a fost agitată timp de 20 ore la RT. Solidele au fost filtrate şi solventul a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (30:70) pentru a da 594 mg (98,3%) de compus din titlu ca solid galben. LCMS: $[M+H]^+$ 597,31.

Etapa 5: Acid 3-((terţ-butoxicarbonil)amino)-4-((S)-2-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)propoxi)butanoic

O soluţie de 3-((terţ-butoxicarbonil)amino)-4-((S)-2-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)propoxi)butanoat de etil (550 mg, 0,922 mmol, 1 echiv), LiOH (44,15 mg, 1,843 mmol, 2 echiv), şi H_2O (3 mL) în THF (15 mL) a fost agitată timp de 6 ore la RT. Valoarea pH-ului soluţiei a fost ajustată la 7 cu HCl (10 mmol/L). Amestecul rezultat a fost concentrat sub presiune redusă. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN pentru a da 170 mg (32,4%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 569,27.

Etapa 6: (4-oxo-1-((S)-2-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)propoxi)-4-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il) piperazin-1-il)butan-2-il)carbamat de terţ-butil

O soluţie de acid 3-[[(terţ-butoxi)carbonil]amino]-4-[(2S)-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino]propoxi] butanoic (150 mg, 0,264 mmol, 1 echiv), Int-A18 (73,5 mg, 0,317 mmol, 1,20 echiv), HATU (120,4 mg, 0,317 mmol, 1,2 echiv), şi DIPEA (102,3 mg, 0,791 mmol, 3 echiv) în DMF (3 mL) a fost agitată timp de 1 oră la RT. După concentrare sub presiune redusă, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN pentru a da 158 mg (76,5%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 783,36.

Etapa 7: 5-(((S)-1-((R)-2-Amino-4-oxo-4-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il) piperazin-1-il)butoxi)propan-2-il)amino)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă şi 5-(((S)-1-((S)-2-Amino-4-oxo-4-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il) butoxi)propan-2-il)amino)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă

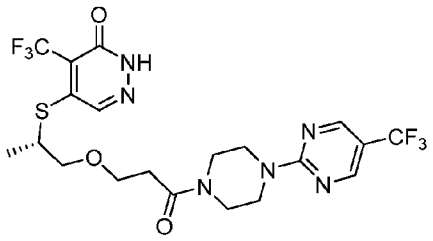
O soluţie de (4-oxo-1-((S)-2-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi) metil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)propoxi)-4-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il) piperazin-1-il)butan-2-il)carbamat de terţ-butil (148 mg, 0,189 mmol, 1 echiv), şi TFA (2 mL) în DCM (10 mL) a fost agitată timp de 1 oră la RT. După concentrare sub presiune redusă, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN. Reziduul a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC şi Chiral Prep-HPLC (ID-3 CHIRALPAK, 3 µm, coloană 0,46 × 5 cm, eluând cu un gradient de MtBE (0,1%DEA):EtOH=70:30, la un debit de 1 mL/min) rezultând compuşii din titlu ca solide albe şi cu stereochimia atribuită arbitrar.

Exemplul 617 Izomer A: (6,4 mg, 6,1%) ca solid alb. LCMS: $[M+H]^+$ 553,22, ^1H RMN (300 MHz, Metanol-d_4) δ 8,62 (s, 2H), 8,04 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 4,03 - 3,89 (m, 4H), 3,75 - 3,57 (m, 5H), 3,57

- 3,37 (m, 4H), 2,62 (dd, *J* = 16,1, 4,2 Hz, 1H), 2,44 (dd, *J*= 16,4, 8,1 Hz, 1H), 1,31 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). tR = 1,245 min.

Exemplul 617 Izomer B: (7,0 mg, 6,7%) ca solid alb. LCMS: $[M+H]^+$ 553,22, tR = 1,639 min.

Exemplul 618: (*S*)-5-((1-(3-Oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il) propoxi)propan-2-il)tio)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă



Etapa 1: (R)-3-(2-(Benziloxi)propoxi)-1-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il) piperazin-1-il)propan-1-onă

O soluţie de (R)-2-(benziloxi)propan-1-ol (1,66 g, 10 mmol, 2 echiv), Int-A21 (1,43 g, 5 mmol, 1 echiv), şi NaH (20 mg, 0,1 mmol, 0,1 echiv) în 1-metoxi-2-(2-metoxietoxi)etan (2,5 mL) a fost agitată timp de 24 ore la RT. Reacţia a fost stinsă cu H_2O (30 mL) şi soluţia rezultată a fost extrasă cu EtOAc (3 × 50 mL) şi straturile organice au fost combinate. Solventul a fost concentrat sub presiune redusă şi reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (45:65) pentru a da 2,1 g de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 453,22.

Etapa 2: (R)-3-(2-Hidroxipropoxi)-1-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)propan-1-onă

O soluţie de BCl_3 în DCM (1M, 8,2 mL) şi (*R*)-3-(2-(benziloxi)propoxi)-1-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)propan-1-onă (1,23 g, 2,718 mmol, 1 echiv) în DCM (10 mL, 157,300 mmol, 57,87 echiv) a fost agitată timp de 3 ore la -10°C. Reacţia a fost stinsă cu MeOH (20 mL). După concentrare sub presiune redusă, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN pentru a da 370 mg (37,6%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS: $[M+H]^+$ 363,18.

Etapa 3: (S)-2-(4-Metoxibenzil)-5-((1-(3-oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il) piperazin-1-il)propoxi)propan-2-il)tio)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă

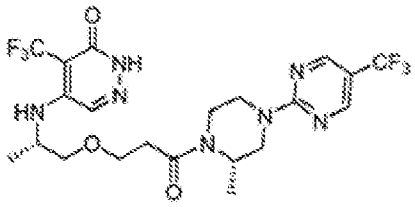
O soluţie de (R)-3-(2-hidroxipropoxi)-1-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il) piperazin-1-il)propan-1-onă (225 mg, 0,621 mmol, 1 echiv), Int-A29 (294 mg, 0,929 mmol, 1,50 echiv), (E)-diazen-1,2-dicarboxilat de dibenzil (1,07 g, 4,647 mmol, 20%), şi trifenilfosfină (244 mg, 0,930 mmol, 1,50 echiv) în THF (1 mL) şi toluen (5 mL) a fost agitată timp de 12 ore la RT. După concentrare sub presiune redusă, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN pentru a da 300 mg (73,1%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS: $[M+H]^+$ 661,22.

Etapa 4: (S)-5-((1-(3-Oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il) propoxi)propan-2-il)tio)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă

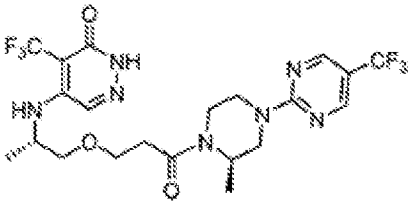
O soluţie de (*S*)-2-(4-metoxibenzil)-5-((1-(3-oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)propoxi)propan-2-il)tio)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă (530 mg, 0,802 mmol, 1 echiv), şi TfOH (1 mL) în TFA (10 mL) a fost agitată timp de 1 oră la 0°C. Soluţia rezultată a fost extrasă cu EtOAc (3 × 30 mL) şi straturile organice combinate şi concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN urmată de purificarea suplimentară prin Prep-HPLC (Coloană YMC-Actus Triart C18) utilizând apă/MeCN pentru a da compusul din titlu (24,7 mg, 5,7%) ca solid alb. LCMS: $[M+H]^+$ 541,16, ^1H RMN (300 MHz, Metanol-d_4) δ 8,60 (s, 2H), 8,16 (s, 1H), 4,12 - 4,06 (m, 1H), 4,03 - 3,91 (m, 4H), 3,88 - 3,62 (m, 7H), 3,57 - 3,51 (m, 1H), 2,70 - 2,66 (m, 2H), 1,41 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H).

Exemplul 619 Izomer A: 5-(((*S*)-1-(3-((*S*)-2-Metil-4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il) piperazin-1-il)-3-oxopropoxi)propan-2-il)amino)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă şi

Exemplul 619 Izomer B: 5-(((*S*)-1-(3-((*R*)-2-Metil-4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il) piperazin-1-il)-3-oxopropoxi)propan-2-il)amino)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă şi



Exemplul 619
Izomer A



Exemplul 619
Izomer B

Etapa 1: 2-metil-4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-carboxilat de terţ-butil

O soluţie de 2-metilpiperazin-1-carboxilat de terţ-butil (1,5 g, 7,49 mmol, 1 echiv), 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidină (1,37 g, 7,50 mmol, 1,00 echiv), şi K_2CO_3 (2,07 g, 15,0 mmol, 2,00 echiv) în NMP (20 mL) a fost agitată timp de 16 ore la 85°C. Amestecul de reacţie a fost răcit la RT, urmat de adăugarea de apă. Solidele rezultate au fost precipitate şi colectate prin filtrare, şi apoi spălate cu apă şi uscate sub vid pentru a da 2,5 g de compus din titlu ca solid galben deschis. LCMS: $[M+H]^+$ 347.

Etapa 2: 2-(3-Metilpiperazin-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidină

O soluţie de 2-metil-4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-carboxilat de terţ-butil (3,34 g, 1 echiv) şi HCl în 1,4-dioxan (30 mL) a fost agitată timp de 1 oră la RT. După concentrare sub presiune redusă, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN pentru a da 687 mg (31,8%) de compus din titlu ca un solid oranj. LCMS: $[M+H]^+$ 247.

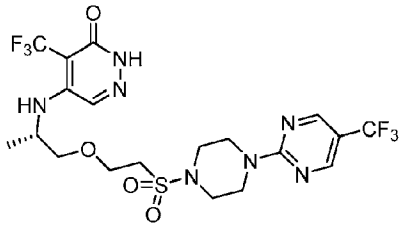
Etapa 3: 5-(((S)-1-(3-((S)-2-Metil-4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi)propan-2 il)amino)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă şi 5-(((S)-1-(3-((R)-2-metil-4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi) propan-2-il)amino)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă

O soluţie de Int-A13 (200,4 mg, 0,648 mmol, 1 echiv), 2-(3-metilpiperazin-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidină (280 mg, 1,14 mmol, 1,20 echiv), DIPEA (250 mg, 1,944 mmol, 3,00 echiv), şi HATU (295 mg, 1,001 mmol, 1,20 echiv) în DMF a fost agitată timp de 1 oră la RT. După concentrare sub presiune redusă, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN, urmată de purificare prin cromatografie chirală (IA-3 CHIRALPAK, 5 µm, coloană 2 × 25 cm, eluând cu un gradient de hexani (0,1%DEA):EtOH gradient, la un debit de 20 mL/min) rezultând compuşii din titlu ca solide albe şi cu stereochimia atribuită arbitrar.

Exemplul 619 Izomer A: 29,4 mg, 8,4%; LCMS: $[M+H]^+$ 538,29, ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,45 (s, 1H), 8,70 (d, J = 0,9 Hz, 2H), 7,90 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,8 - 4,5 (m, 3H), 4,4 - 4,1 (m, 2H), 3,9 - 3,8 (m, 1H), 3,80 - 3,6 (m, 2H), 3,35 (s, 2 H), 3,36 - 3,00 (d, J = 5,7 Hz, 2 H), 2,9 - 2,7 (m, 1H), 2,8 - 2,6 (m, 2H), 1,2 (s, 3H), 1,1 - 0,97 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Exemplul 619 Izomer B: 26,7 mg ,7,7%; LCMS: $[M+H]^+$ 538,29, ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,45 (s, 1H), 8,70 (d, J = 0,9 Hz, 2H), 7,90 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,80 - 4,50 (m, 3H), 4,50 - 4,00 (m, 2 H), 3,9 - 3,8 (m, 1H), 3,80 - 3,60 (m, 2 H), 3,55 (s, 2H), 3,30 - 3,10 (m, 2H), 3,10 - 2,90 (m, 1H), 2,80 - 2,60 (m, J = 6,4 Hz, 2H), 1,20 (s, 3H), 1,1 - 0,97 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Exemplul 620: (*S*)-4-(Trifluorometil)-5-((1-(2-((4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il) piperazin-1-il)sulfonil)etoxi)propan-2-il)amino)piridazin-3(2H)-onă



Etapa 1: (S)-5-((1-Hidroxipropan-2-il)amino)-2-(4-metoxibenzil)-4-(trifluorometil) piridazin-3(2H)-onă

O soluţie de Int-A20 (300 mg, 0,94 mmol, 1 echiv), (*S*)-2-aminopropan-1-ol (77,8 mg, 1,04 mmol, 1,10 echiv) şi TEA (286 mg, 2,82 mmol, 3,00 echiv) în EtOH (5 mL) a fost agitată timp de 2 ore la 60°C. Soluţia rezultată a fost diluată cu apă şi extrasă cu EtOAc. Straturile organice au fost combinate, uscate pe sulfat de magneziu anhidru, şi filtrate. Filtratul a fost concentrat sub presiune redusă pentru a da 350 mg de compus din titlu ca brut ulei incolor. LCMS: $[M+H]^+$ 358,13.

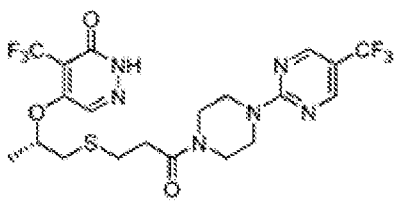
Etapa 2: (S)-2-(4-Metoxibenzil)-4-(trifluorometil)-5-((1-(2-((4-(5-(trifluorometil) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)sulfonil)etoxi)propan-2-il)amino)piridazin-3(2H)-onă

O soluţie de (S)-5-((1-hidroxipropan-2-il)amino)-2-(4-metoxibenzil)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă (200 mg, 0,56 mmol, 1 echiv), Int-A26 (180,4 mg, 0,56 mmol, 1,00 echiv), şi Cs_2CO_3 (359,3 mg, 1,10 mmol, 1,97 echiv) în MeCN (4 mL) a fost agitată timp de 16 ore la RT. Solidele au fost filtrate şi amestecul rezultat a fost concentrat sub presiune redusă pentru a da un reziduu care a fost eluat pe o coloană cu gel de siliciu cu EtOAc/eter de petrol (1: 1) pentru a da 120 mg (31,6%) de compus din titlu ca ulei galben deschis. LCMS: $[M+H]^+$ 680,20.

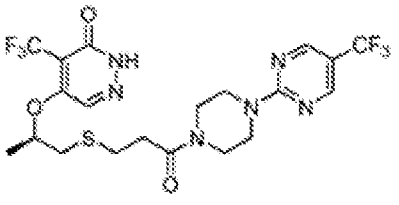
Etapa 3: (S)-4-(Trifluorometil)-5-((1-(2-((4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il) piperazin-1-il)sulfonil)etoxi)propan-2-il)amino)piridazin-3(2H)-onă

O soluţie de (S)-2-(4-metoxibenzil)-4-(trifluorometil)-5-((1-(2-((4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)sulfonil)etoxi)propan-2-il)amino)piridazin-3(2H)-onă (110 mg, 0,162 mmol, 1 echiv) şi TfOH (0,4 mL) în TFA (4 mL) a fost agitată timp de 1 oră la RT. După concentrare sub presiune redusă, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN pentru a da 19,1 mg (21,1%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS: $[M+H]^+$ 560,14. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,46 (s, 1H), 8,74 (s, 2H), 7,90 (s, 1H), 6,27 (dd, *J* = 8,6, 4,2 Hz, 1H), 4,14 (s, 1H), 3,92 (t, *J* = 5,1 Hz, 4H), 3,78 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,53 (m, 2H), 3,35 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,25 (t, *J* = 5,1 Hz, 4H), 1,13 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Exemplul 621 Izomer A: (*S*)-5-((1-((3-Oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il) piperazin-1-il)propil)tio)propan-2-il)oxi)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă şi Exemplul 621 Izomer B: (*R*)-5-((1-((3-Oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il) piperazin-1-il)propil)tio)propan-2-il)oxi)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă



Exemplul 621
Izomer A



Exemplul 621
Izomer B

Etapa 1: 3-((2-oxopropil)tio)propanoat de metil

O soluţie de 3-mercaptopropanoat (2 g, 16,6 mmol, 1 echiv), 1-bromopropan-2-onă (2,28 g, 16,6 mmol, 1,00 echiv), şi TEA (2,53 g, 25,0 mmol, 1,5 echiv) în DCM (20 mL) a fost agitată timp de 30 min la RT. Reacţia a fost apoi stinsă prin adăugarea a 50 mL de apă şi soluţia rezultată a fost extrasă cu 3 × 50 mL de DCM, straturile organice au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru, şi concentrate sub presiune redusă pentru a da compusul din titlu 2,9 g (98,9%) ca ulei incolor.

Etapa 2: 3-((2-hidroxipropil)tio)propanoat de metil

O soluţie de 3-((2-oxopropil)tio)propanoat de metil (2,9 g, 16,5 mmol, 1 echiv) şi $NaBH_4$ (934 mg, 24,7 mmol, 1,5 echiv) în MeOH (50 mL) a fost agitată timp de 30 min la RT. Reacţia a fost apoi stinsă prin adăugarea a 50 mL de apă. Soluţia rezultată a fost extrasă cu 3 × 50 mL de EtOAc, uscată pe sulfat de sodiu anhidru, şi concentrată sub presiune redusă pentru a da compusul din titlu (2,67 g, 91,0%) ca ulei incolor.

Etapa 3: 3-((2-((1-(4-metoxibenzil)-6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)oxi)propil)tio)propanoat de metil

O soluţie de Int-A20 (804,5 mg, 2,53 mmol, 0,9 echiv), 3-((2-hidroxipropil)tio)propanoat de metil (500 mg, 2,805 mmol, 1,0 echiv), şi sodiu metalic (168,3 mg, 4,21 mmol, 1,5 echiv) în THF (5 mL) a fost agitată timp de 6 ore la RT. Amestecul de reacţie a fost turnat în 20 mL HCl (1 M) şi soluţia rezultată a fost extrasă cu 3 × 50 mL de EtOAc, straturile organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru, şi concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu cu EtOAc/eter de petrol (1:1) pentru a da 850 mg de compus din titlu ca solid alb. LCMS: $[M+H]^+$ 461,31.

Etapa 4: Acid 3-((2-((1-(4-metoxibenzil)-6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)oxi)propil)tio)propanoic

O soluţie de 3-((2-((1-(4-metoxibenzil)-6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)oxi)propil)tio)propanoat de metil (850 mg, 1,85 mmol, 1 echiv), hidroxid de litiu (309 mg, 7,36 mmol, 3,99 echiv), şi H_2O (4 mL) în THF (12 mL) a fost agitată timp de 2 ore la RT. Amestecul de reacţie a fost diluat cu H_2O şi extras cu DCM. Valoarea pH-ului stratului apos a fost ajustată la 5 cu HCl, urmată de extragere cu 3 × 30 mL de EtOAc. Straturile organice au fost combinate, uscate pe sulfat de sodiu

anhidru, şi concentrate sub presiune redusă pentru a da 150 mg (18,2%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 447,11.

Etapa 5: 2-(4-Metoxibenzil)-5-((1-((3-oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il) piperazin-1-il)propil)tio)propan-2-il)oxi)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă

O soluţie de acid 3-[[2-([1-[(4-metoxifenil)metil]-6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi)propil]sulfanil]propanoic (200 mg, 0,448 mmol, 1,0 echiv), Int-A2 (114,4 mg, 0,492 mmol, 1,1 echiv), DIPEA (202,5 mg, 1,57 mmol, 3,5 echiv), şi HATU (204,5 mg, 0,538 mmol, 1,2 echiv) în DMF (3 mL) a fost agitată timp de 2 ore la RT. Reacţia a fost apoi stinsă prin adăugarea a 30 mL de apă şi soluţia rezultată a fost extrasă cu 3 × 30 mL de EtOAc, straturile organice au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru, şi concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost eluat pe o coloană cu gel de siliciu cu EtOAc/eter de petrol (2:1) pentru a da 230 mg de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 661,20.

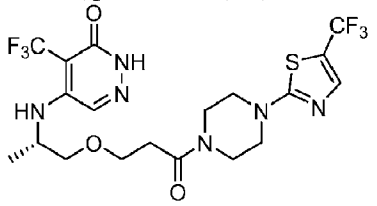
Etapa 6: (S)-5-((1-((3-Oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il) propil)tio)propan-2-il)oxi)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă şi (R)-5-((1-((3-oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)propil)tio)propan-2-il)oxi)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă

O soluţie de 2-(4-metoxibenzil)-5-((1-((3-oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)propil)tio)propan-2-il)oxi)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă (210 mg, 0,318 mmol, 1,0 echiv), şi TfOH (381,6 mg, 2,54 mmol, 8,00 echiv) în TFA (3 mL) a fost agitată timp de 30 min la RT. Amestecul rezultat a fost concentrat sub presiune redusă. Amestecul de reacţie a fost apoi stins prin adăugarea a 20 mL de NH_3 (7 M în MeOH). După concentrare sub presiune redusă, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN şi apoi separat prin HPLC chirală (IC CHIRALPAK, 5 µm, coloană 2 × 25 cm, eluând cu un gradient de hexani (0,1% acid formic):EtOH gradient, la un debit de 20 mL/min) rezultând compuşii din titlu ca solide albe. Stereochimia absolută a fost atribuită pe baza unei structuri cristaline cu raze X a proteinei obţinute din Exemplul 513A, care a confirmat stereochimia absolută (S) a enantiomerului mai potent.

Exemplul 621 Izomer A: 8,6 mg, 10,0%, LCMS: $[M+H]^+$ 541,14, ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,29 (s, 1H), 8,74 (d, *J* = 0,9 Hz, 2H), 8,34 (s, 1H), 5,14 (q, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,83 (dd, *J* = 17,2, 5,7 Hz, 4H), 3,57 (dd, *J* = 6,6, 4,0 Hz, 4H), 2,95 - 2,62 (m, 6H), 1,38 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H).

Exemplul 621 Izomer B: 8,9 mg ,10,4%, LCMS: $[M+H]^+$ 541,14, ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,29 (s, 1H), 8,74 (d, *J* = 0,9 Hz, 2H), 8,34 (s, 1H), 5,14 (q, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,83 (dd, *J* = 17,5, 5,7 Hz, 4H), 3,57 (dd, *J* = 6,6, 3,9 Hz, 4H), 3,04 - 2,60 (m, 6H), 1,38 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H).

Exemplul 622: (*S*)-5-((1-(3-Oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)tiazol-2-il)piperazin-1-il) propoxi)propan-2-il)amino)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă



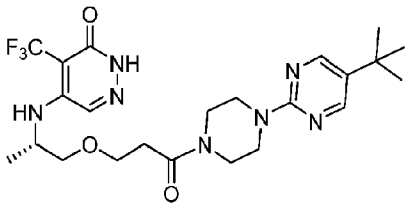
Etapa 1: (S)-2-(4-Metoxibenzil)-5-((1-(3-oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)tiazol-2-il) piperazin-1-il)propoxi)propan-2-il)amino)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă

O soluţie de acid (S)-3-(2-((1-(4-metoxibenzil)-6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)propoxi)propanoic (200 mg, 0,466 mmol, 1 echiv), Int-A27 (140 mg, 0,590 mmol, 1,27 echiv), DIPEA (181 mg, 1,400 mmol, 3,01 echiv), şi HATU (266 mg, 0,700 mmol, 1,50 echiv) în DMF (2 mL) a fost agitată timp de 1 oră la RT. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă pe coloană pentru a da 256 mg (84,7%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 648,20.

Etapa 2: (S)-5-((1-(3-oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)tiazol-2-il)piperazin-1-il)propoxi) propan-2-il)amino)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă

O soluţie de (*S*)-2-(4-metoxibenzil)-5-((1-(3-oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)tiazol-2-il)piperazin-1-il)propoxi)propan-2-il)amino)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă (240 mg, 0,370 mmol, 1 echiv), şi TfOH (0,3 mL) în TFA (3 mL) a fost agitată timp de 1 oră la RT. Reacţia a fost apoi stinsă prin adăugare de apă şi valoarea pH-ului soluţiei a fost ajustată până la 8 cu $NaHCO_3$ (apos). Soluţia rezultată a fost extrasă cu 3 × 30 mL de DCM, uscată pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrată sub presiune redusă. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă pe coloană şi a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC pentru a da compusul din titlu (48,5 mg, 24,8%) ca solid alb. LCMS: $[M+H]^+$ 529,14. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,44 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,72 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 6,25 (dd, *J* = 4,2,3,9 Hz, 1H), 4,16 - 4,08 (m, 1H), 3,69 - 3,66 (m, 2H), 3,66 - 3,57 (m, 4H), 3,56 - 3,45 (m, 6H), 2,57 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,12 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H).

Exemplul 623: (*S*)-5-((1-(3-(4-(5-(Terţ-butil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi)propan-2-il)amino)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă



Etapa 1: 2-(Terţ-butil)malonaldehidă

O soluţie de 2-(terţ-butil)malononitril (3,66 g, 30,0 mmol, 1 echiv) şi hidrură de diizobutilaluminiu (60 mL, 90 mmol, 1,5 M) în toluen (70 mL) a fost agitată timp de 1 oră la -60°C. Soluţia rezultată a fost agitată timp de 3 ore suplimentare la RT. Reacţia a fost apoi stinsă prin adăugarea a 1M HCl şi valoarea pH-ului soluţiei a fost ajustată la 5 cu HCl. Soluţia rezultată a fost extrasă cu EtOAc şi straturile organice au fost combinate şi concentrate sub presiune redusă pentru a da 2 g (52,1%) de compus din titlu ca alb ulei. LCMS: $[M+H]^+$ 129,10.

Etapa 2: 5-(Terţ-butil)pirimidin-2(1H)-onă

O soluţie de uree (1,124,5 mg, 18,7 mmol, 1,2 echiv) şi HCl (4 mL, 47 mmol, 3 echiv) în EtOH (40 mL) a fost agitată timp de 10 min la RT urmată de adăugarea a 2-(*terţ-butil*)malonaldehidă (2 g, 15,6 mmol, 1 echiv). Amestecul de reacţie a fost agitat timp de 16 ore la 75°C. Amestecul rezultat a fost concentrat sub presiune redusă pentru a da 3,5 g de compus din titlu ca solid alb brut. LCMS: $[M+H]^+$ 153,11.

Etapa 3: 5-(Terţ-butil)-2-cloropirimidină

O soluţie de 5-(terţ-butil)pirimidin-2(1H)-onă (3,5 g, 23,0 mmol, 1 echiv) şi triclorură de fosforil (40 mL) a fost agitată timp de 5 ore la 160°C. Amestecul rezultat a fost concentrat sub presiune redusă, stins prin adăugarea de apă, şi valoarea pH-ului soluţiei a fost ajustată la 8 cu NaOH apoasă (1M). Soluţia rezultată a fost extrasă cu DCM şi straturile organice combinate şi concentrate sub presiune redusă pentru a da 2 g (51,0%) de compus din titlu ca solid maro închis. LCMS: $[M+H]^+$ 171,08.

Etapa 4: 4-(5-(Terţ-butil)pirimidin-2-il)piperazin-1-carboxilat de terţ-butil

O soluţie de 5-(terţ-butil)-2-cloropirimidină (2 g, 11,7 mmol, 1 echiv), piperazin-1-carboxilat de terţ-butil (4366,0 mg, 23,4 mmol, 2 echiv), şi K_2CO_3 (4049,6 mg, 29,3 mmol, 2,5 echiv) în NMP (30 mL) a fost agitată timp de 3 ore la 80°C. Soluţia rezultată a fost extrasă cu EtOAc şi straturile organice au fost combinate şi concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu cu EtOAc/eter de petrol (1:10) pentru a da 1,1 g (29,3%) de compus din titlu ca solid. LCMS: $[M+H]^+$ 321,24.

Etapa 5: 5-(Terţ-butil)-2-(piperazin-1-il)pirimidină

O soluţie de 4-(5-(terţ-butil)pirimidin-2-il)piperazin-1-carboxilat de terţ-butil (1,1 g, 3,43 mmol, 1 echiv) în HCl (gaz) în 1,4-dioxan (20 mL) a fost agitată timp de 1 oră la RT. Amestecul rezultat a fost concentrat sub presiune redusă şi reziduul a fost dizolvat în 10 mL de apă. Valoarea pH-ului soluţiei a fost ajustată la 7 cu NaOH apoasă (1 mol/L). După concentrare sub presiune redusă, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN pentru a da 170 mg (22,5%) de compus din titlu ca solid galben. LCMS: $[M+H]^+$ 221,19.

Etapa 6: (S)-5-((1-(3-(4-(5-(Terţ-butil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi) propan-2-il)amino)-2-(4-metoxibenzil)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă

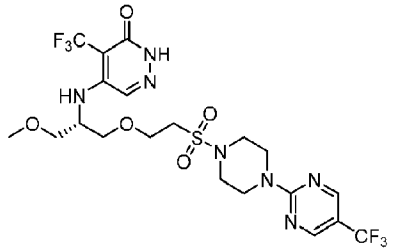
O soluţie de 5-(terţ-butil)-2-(piperazin-1-il)pirimidină (80 mg, 0,363 mmol, 1 echiv), acid (*S*)-3-(2-((1-(4-metoxibenzil)-6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)propoxi)propanoic (187,10 mg, 0,436 mmol, 1,2 echiv), HATU (165,68 mg, 0,436 mmol, 1,2 echiv), şi DIPEA (140,79 mg, 1,089 mmol, 3 echiv) în DMF (4 mL) a fost agitată timp de 1 oră la RT. Soluţia rezultată a fost extrasă cu EtOAc şi straturile organice au fost combinate. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN pentru a da 210 mg (91,6%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 632,33.

Etapa 7: (S)-5-((1-(3-(4-(5-(Terţ-butil)pirimidin-2il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi) propan-2-il)amino)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă

O soluţie de (*S*)-5-((1-(3-(4-(5-(terţ-butil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi)propan-2-il)amino)-2-(4-metoxibenzil)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă (200 mg, 0,317 mmol, 1 echiv) şi TfOH (1 mL) în TFA (10 mL) a fost agitată timp de 1 oră la RT. Soluţia rezultată a fost extrasă cu EtOAc (3 × 30 mL) şi straturile organice au fost combinate. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN şi apoi produsul brut a fost purificat

suplimentar prin Prep-HPLC (YMC-Actus Triart C18, 5 µm, coloană 20 × 250 mm, eluând cu un gradient de apă (10 mmol/L NH_4HCO_3)/ACN, la un debit de 60 mL/min) pentru a da compusul din titlu ca solid alb (73,5 mg, 45,4%). LCMS: $[M+H]^+$ 512,27, ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,46 (s, 1H), 8,43 (s, 2H), 7,91 (s, 1H), 6,28 (dd, *J* = 8,6, 4,3 Hz, 1H), 4,14 (s, 1H), 3,68 - 3,64 (m, 6H), 3,49 - 3,47 (m, 6H), 2,60 - 2,56 (m, 2H), 1,26 (s, 9H), 1,14 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Exemplul 624: (*S*)-5-((1-Metoxi-3-(2-((4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)sulfonil)etoxi)propan-2-il)amino)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă



Etapa 1: (R)-5-((1-Hidroxi-3-metoxipropan-2-il)amino)-4-(trifluorometil)-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piridazin-3(2H)-onă

O soluţie de (R)-2-amino-3-metoxipropan-1-ol clorhidrat (300,0 mg, 2,12 mmol, 1,00 echiv), Int-A6 (696,6 mg, 2,12 mmol, 1,00 echiv), şi TEA (643,2 mg, 6,36 mmol, 3,00 echiv) în EtOH (10,0 mL) a fost agitată timp de 1 oră la 60°C. După concentrare sub presiune redusă, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN pentru a da 460 mg (54,6%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS [M+H]+ 398,18.

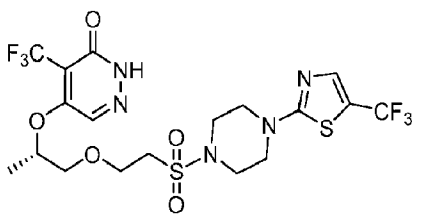
Etapa 2: (S)-5-((1-Metoxi-3-(2-((4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il) sulfonil)etoxi)propan-2-il)amino)-4-(trifluorometil)-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil) piridazin-3(2H)-onă

O soluţie de Cs_2CO_3 (288,6 mg, 0,886 mmol, 0,80 echiv), (R)-5-((1-hidroxi-3-metoxipropan-2-il)amino)-4-(trifluorometil)-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piridazin-3(2H)-onă (440,0 mg, 1,107 mmol, 1,00 echiv) şi Int-A26 (356,8 mg, 1,107 mmol, 1,00 echiv) în CH_3CN (10,00 mL) a fost agitată timp de 5 ore la RT. Solidul a fost filtrat şi filtratul a fost concentrat sub presiune redusă pentru a da un reziduu care a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN pentru a da 450 mg (56,5%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS [M+H]+ 720,26.

Etapa 3: (S)-5-((1-Metoxi-3-(2-((4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il) sulfonil)etoxi)propan-2-il)amino)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă

O soluţie de (*S*)-5-((1-metoxi-3-(2-((4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)sulfonil)etoxi)propan-2-il)amino)-4-(trifluorometil)-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil) piridazin-3(2H)-onă (430,0 mg, 0,597 mmol, 1,00 echiv) şi TFA (2,0 mL) în DCM (10,0 mL) a fost agitată timp de 1 oră la RT. Amestecul rezultat a fost concentrat sub presiune redusă şi valoarea pH-ului soluţiei a fost ajustată la 7 cu NaOH apoasă (1mol/L). După concentrare sub presiune redusă, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN şi a fost purificat suplimentar prin Prep-HPLC (Xselect CSH F-Fenil OBD, 5 µm, coloană 19 × 150 mm, eluând cu un gradient de apă (10 mmol/L NH_4HCO_3)/ACN, la un debit de 25 mL/min) pentru a da compusul din titlu (193,8 mg, 55,0%) ca solid alb. LCMS [M+H]+ 590,17, ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,50 (s, 1H), 8,74 (s, 2H), 7,92 (s, 1H), 6,24 (dd, *J* = 8,9, 4,4 Hz, 1H), 4,28 (dd, *J* = 3,6, 3,0 Hz, 1H), 3,93-3,90 (m, 4H), 3,80-3,76 (m, 2H), 3,59 (d, *J* = 5,7, 2H), 3,44 (dd, *J* =*6,3,* 5,4 Hz, 2H), 3,40 - 3,34 (m, 5H). 3,27 - 3,26 (m, 4H).

Exemplul 625: (*S*)-4-(Trifluorometil)-5-((1-(2-((4-(5-(trifluorometil)tiazol-2-il) piperazin-1-il)sulfonil)etoxi)propan-2-il)oxi)piridazin-3(2H)-onă



Etapa 1: (S)-2-(4-((2-(2-(Benziloxi)propoxi)etil)sulfonil)piperazin-1-il)-5-(trifluorometil)tiazol

O soluţie de Int A-28 (1,10 g, 3,36 mmol, 1,00 echiv), (*S*)-2-(benziloxi)propan-1-ol (0,56 g, 3,36 mmol, 1,00 echiv), şi Cs_2CO_3 (2,19 g, 6,72 mmol, 2,00 echiv) în CH_3CN (10,0 mL) a fost agitată timp de 2 ore la RT. Solidele au fost filtrate şi soluţia rezultată a fost concentrată sub presiune redusă şi reziduul

rezultat a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu cu EtOAc/eter de petrol (27/73) pentru a da 1,5 g (85,0%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS [M+H]+ 494,13.

Etapa 2: (S)-1-(2-((4-(5-(Trifluorometil)tiazol-2-il)piperazin-1-il)sulfonil)etoxi) propan-2-ol

O soluţie de (*S*)-2-(4-((2-(2-(benziloxi)propoxi)etil)sulfonil)piperazin-1-il)-5-(trifluorometil)tiazol (300,0 mg, 0,405 mmol, 1,00 echiv), şi BCl_3 (0,50 mL,1 M, 1,00 echiv) în DCM (5,00 mL) a fost agitată timp de 1 oră la 0°C într-o baie de apă/gheaţă. Valoarea pH-ului soluţiei a fost ajustată la 7 cu $NaOH/H_2O$ şi apoi soluţia rezultată a fost extrasă cu 3 × 20 mL de DCM. Straturile organice au fost combinate şi concentrate sub presiune redusă pentru a da 200 mg (97,9%) de compus din titlu ca solid galben. LCMS [M+H]+ 404,08.

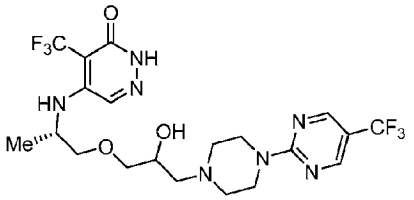
Etapa 3: (S)-2-(4-Metoxibenzil)-4-(trifluorometil)-5-((1-(2-((4-(5-(trifluorometil) tiazol-2-il)piperazin-1-il)sulfonil)etoxi)propan-2-il)oxi)piridazin-3(2H)-onă

O soluţie de (*S*)-1-(2-((4-(5-(trifluorometil)tiazol-2-il)piperazin-1-il)sulfonil)etoxi) propan-2-ol (140,0 mg, 0,347 mmol, 1,00 echiv), Int-A20 (110,6 mg, 0,347 mmol, 1,00 echiv), şi t-BuONa (6,67 mg, 0,069 mmol, 0,20 echiv) în DCM (5,0 mL) a fost agitată timp de 4 ore la 0°C într-o baie de apă/gheaţă. Reacţia a fost apoi stinsă prin adăugarea de apă şi soluţia rezultată a fost extrasă cu 3 × 30 mL de EtOAC. După concentrare sub presiune redusă, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN pentru a da 80 mg (31,3%) de compus din titlu. LCMS [M+H]+ 686,15.

Etapa 4: (S)-4-(Trifluorometil)-5-((1-(2-((4-(5-(trifluorometil)tiazol-2-il)piperazin-1-il)sulfonil)etoxi)propan-2-il)oxi)piridazin-3(2H)-onă

O soluţie de (*S*)-2-(4-metoxibenzil)-4-(trifluorometil)-5-((1-(2-((4-(5-(trifluorometil)tiazol-2-il)piperazin-1-il)sulfonil)etoxi)propan-2-il)oxi)piridazin-3(2H)-onă (75,0 mg, 0,109 mmol, 1,00 echiv), şi H_2SO_4 (0,75 mL) în TfOH (5,0 mL) a fost agitată timp de 30 min la 0°C într-o baie de apă/gheaţă. Amestecul de reacţie a fost apoi stins prin adăugarea de apă şi valoarea pH-ului soluţiei a fost ajustată la 8 cu $NaOH/H_2O$. Soluţia rezultată a fost extrasă cu 3 × 30 mL de EtOAc. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN pentru a da 27,2 mg (41,8%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS [M+H]+ 566,00. ^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-d_4) δ 8,21 (s, 1H), 7,58 (q, *J* = 1,4 Hz, 1H), 5,11 (td, *J* = 6,8, 2,9 Hz, 1H), 3,96 - 3,77 (m, 2H), 3,76 - 3,57 (m, 6H), 3,39 (dd, *J* = 6,3, 4,0 Hz, 4H), 3,32 - 3,21 (m, 2H), 1,34 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H).

Exemplul 626: 5-(((2*S*)-1-(2-Hidroxi-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)propoxi)propan-2-il)amino)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă



Etapa 1: ((2S)-1-(Oxiran-2-ilmetoxi)propan-2-il)carbamat de terţ-butil

O soluţie de 2-(clorometil)oxiran (0,52 g, 10,8 mmol, 1,00 echiv), (S)-(1-hidroxipropan-2-il)carbamat de terţ-butil (1g, 0,011 mmol, 1,00 echiv), şi NaH (274 mg, 13,0 mmol, 1,2 echiv) în DMF (5,00 mL) a fost agitată timp de 1 oră la 0°C într-o baie de apă/gheaţă. Reacţia a fost stinsă prin adăugarea de apă şi soluţia rezultată a fost extrasă cu 3 × 30 mL de EtOAc şi straturile organice au fost combinate şi uscate pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrate sub presiune redusă pentru a da 900 mg (70%) de compus din titlu ca ulei galben. LCMS [M+H]+ 232,25.

Etapa 2: ((2S)-1-(2-hidroxi-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il) propoxi)propan-2-il)carbamat de terţ-butil

O soluţie de ((2S)-1-(oxiran-2-ilmetoxi)propan-2-il)carbamat de terţ-butil (860 mg, 3,70 mmol, 1,00 echiv), Int-A3 (860 mg, 3,70 mmol, 1,00 echiv), şi DIPEA (1,99 g, 0,432 mmol, 5 echiv) în EtOH (10,0 mL) a fost agitată timp de 1 oră la 60°C într-o baie cu ulei. Soluţia rezultată a fost aplicată pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (50:50) pentru a da 300 mg de compus din titlu ca ulei galben. LCMS [M+H]+ 364,24.

Etapa 3: 1-((S)-2-Aminopropoxi)-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)propan-2-ol

O soluţie de ((2*S*)-1-(2-hidroxi-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)propoxi)propan-2-il)carbamat de terţ-butil (300,0 mg, 0,647 mmol, 1,00 echiv) şi HCl (gaz) în 1,4-dioxan (2,00 mL) a fost agitată timp de 30 min la RT. Amestecul rezultat a fost concentrat sub presiune redusă pentru a da 200 mg (90%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS [M+H]+ 364,19.

Etapa 4: 5-(((2S)-1-(2 Hidroxi-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2 il)piperazin-1-il) propoxi)propan-2-il)amino)-2-(4-metoxibenzil)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă

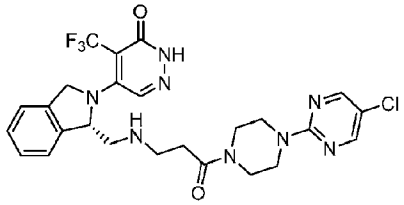
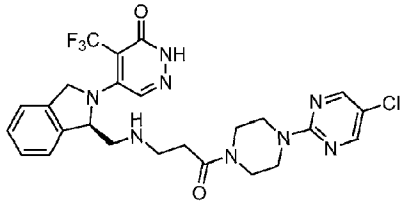
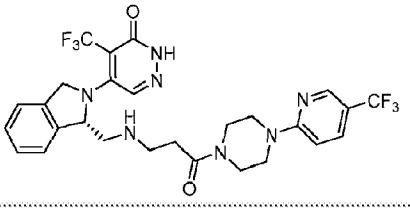
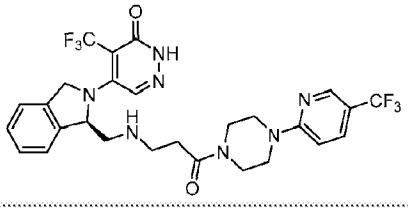
O soluţie de 1-((*S*)-2-aminopropoxi)-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il) piperazin-1-il)propan-2-ol (256 mg, 0,70 mmol, 1,5 echiv), Int-A20 (150 mg, 0,47 mmol, 1,00 echiv), TEA (95 mg, 0,94 mmol, 2 echiv), şi EtOH (5 mL) a fost agitată timp de 1 oră la 40°C. După concentrarea sub presiune redusă a amestecului de reacţie, reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu EtOAc/eter de petrol (95/5) pentru a da 200 mg (65,8%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS [M+H]+ 646,25.

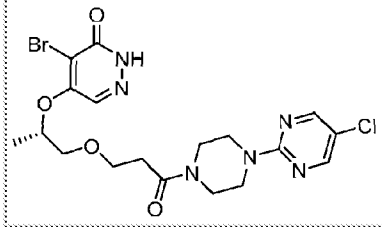
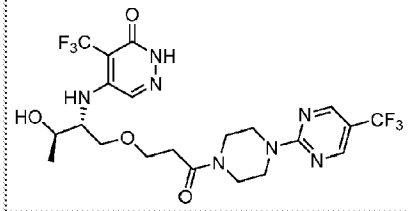
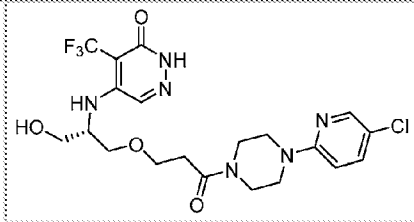
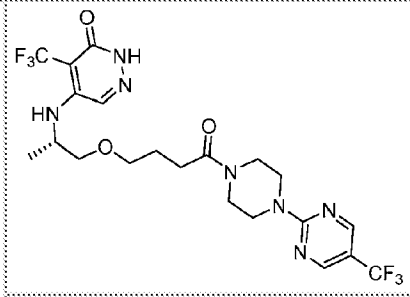
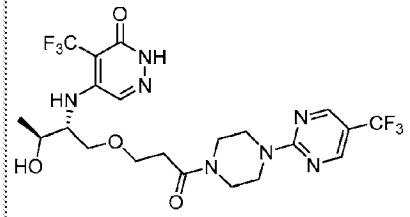
Etapa 5: 5-(((2S)-1-(2-Hidroxi-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il) propoxi)propan-2-il)amino)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă

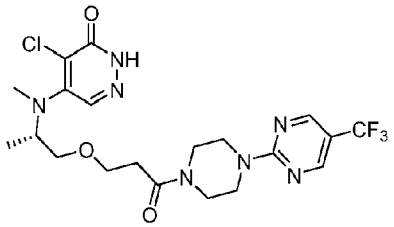
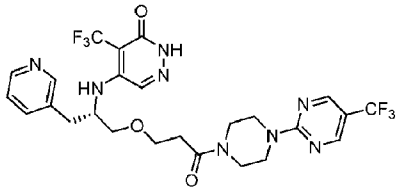
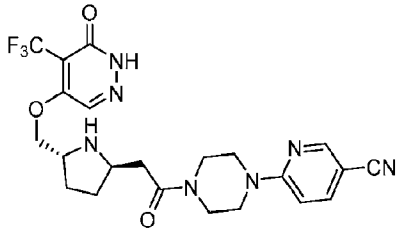
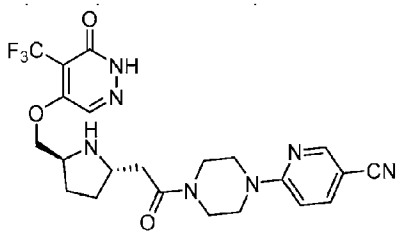
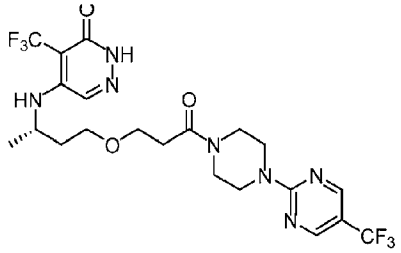
O soluţie de 5-(((2*S*)-1-(2-hidroxi-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)propoxi)propan-2-il)amino)-2-(4-metoxibenzil)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă (190,0 mg, 0,294 mmol, 1,00 echiv) şi H_2SO_4 (0,50 mL) în TfOH (5,00 mL) a fost agitată timp de 1 oră la -10°C. Amestecul de reacţie a fost stins prin adăugarea de apă şi a fost extras cu 3 × 20 mL de EtOAc. După concentrare sub presiune redusă, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN pentru a da compusul din titlu (29,3mg, 19%) ca solid alb. LCMS [M+H]+ 526,25. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,44 (s, 1H), 8,68 (s, 2H), 7,93 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,17 (s, 1H), 3,77 (m, 6H), 3,5-3,26 (m, 4H), 2,42 (m, 3H), 2,29 (m, 2H), 1,15 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

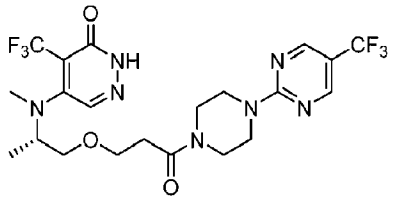
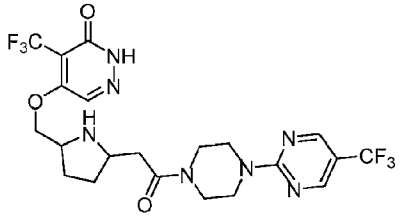
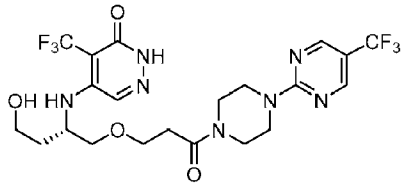
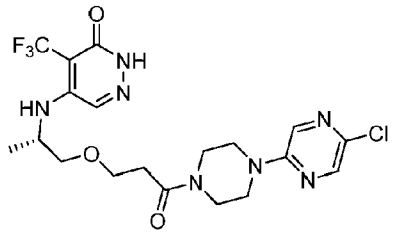
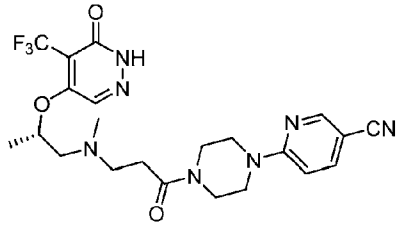
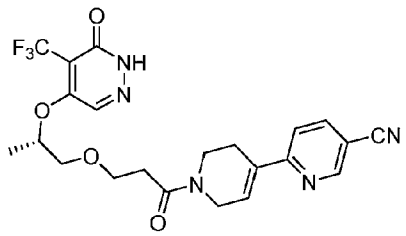
Exemple suplimentare de compuşi ai invenţiei preparaţi prin metodele descrise aici sunt furnizate în Tabelul E11.

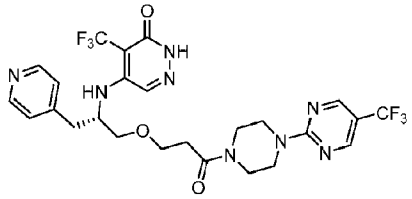
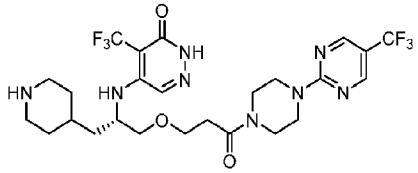
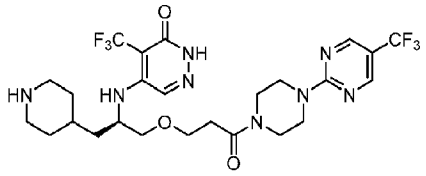
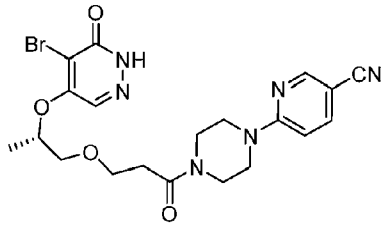
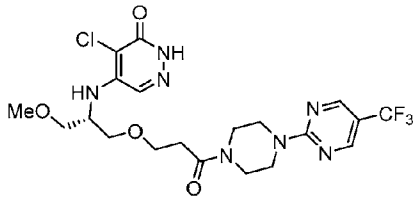
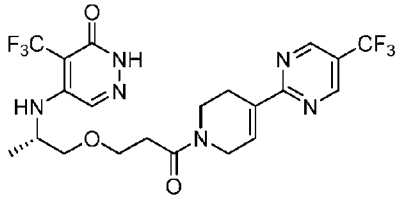
Tabelul E11

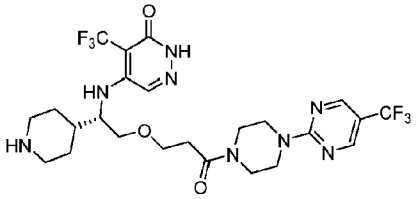
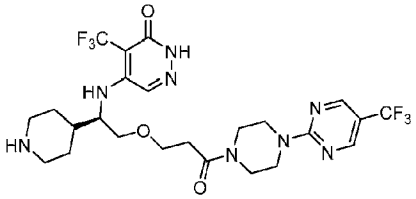
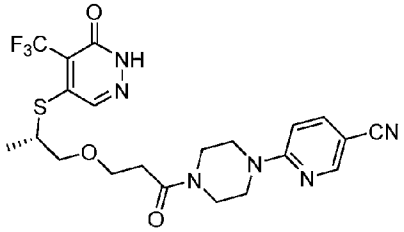
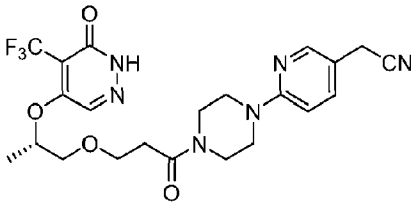
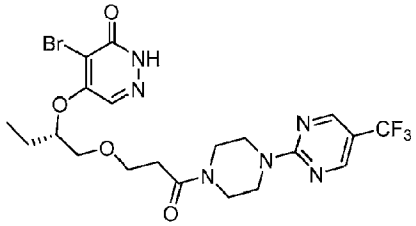
Nr. exemplu	Structură	MS (M+H)+
627*		563,18
	(*S*)-5-(1-(((3-(4-(5-Cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropil)amino)metil)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin -3(2H)-onă	
628*		563,18
	(*R*)-5-(1-(((3-(4-(5-Cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropil)amino)metil)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin -3(2H)-onă	
629*		596,21
	(*S*)-5-(1-(((3-Oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperazin-1-il)propil)amino)metil)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
630*		596,21
	(*R*)-5-(1-(((3-Oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperazin-1-	

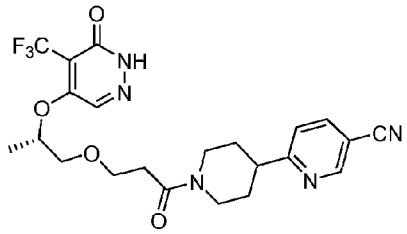
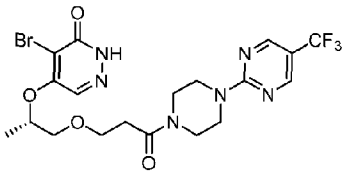
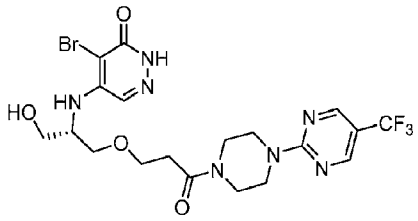
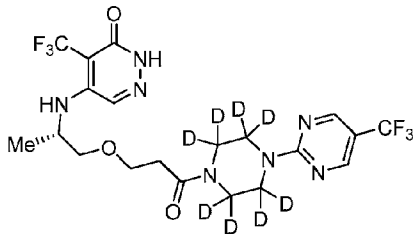
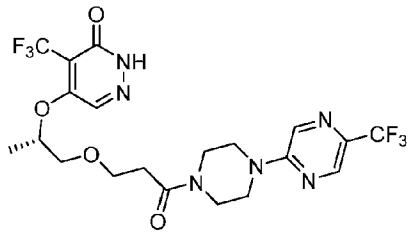
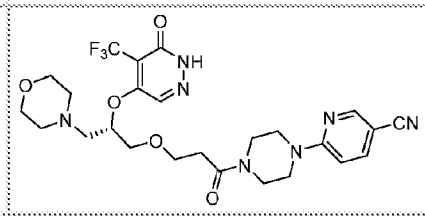
Nr. exemplu	Structură	MS (M+H)+
	il)propil)amino)metil)izoindolin-2-il)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
631		501,06
	(*S*)-4-Bromo-5-((1-(3-(4-(5-cloropy rimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi)propan-2-il)oxi)piridazin-3(2H)-onă	
632		554,19
	5-(((2*R*,3*R*)-3-Hidroxi-1-(3-oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)propoxi)butan-2-il)amino)-4-(trifluorometil) piridazin-3(2H)-onă	
633		505,15
	(*S*)-5-((1-(3-(4-(5-Cloropiridin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi) -3-hidroxipropan-2-il)amino)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
634		538,19
	(*S*)-5-((1-(4-Oxo-4-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)butoxi)propan-2-il)amino)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
635		554,19
	5-(((2*R*,3*S*)-3-Hidroxi-1-(3-oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)propoxi)butan-2-il)amino)-4-(trifluorometil) piridazin-3(2H)-onă	

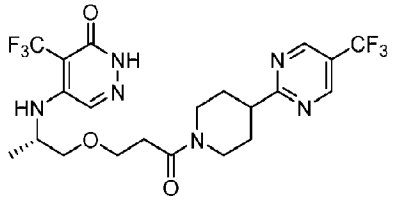
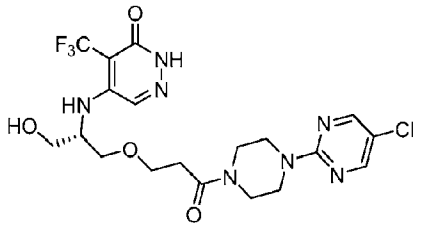
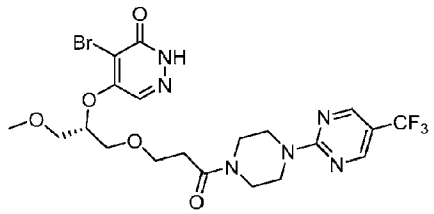
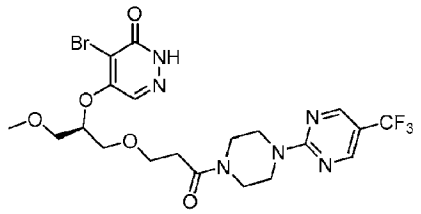
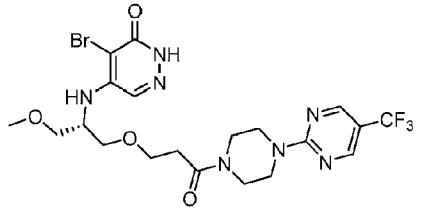
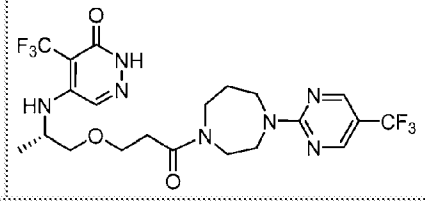
Nr. exemplu	Structură	MS (M+H)+
636		504,17
	(*S*)-4-Cloro-5-(metil(1-(3-oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimi din-2-il)piperazin-1-il)propoxi)propan-2-il)amino)piridazin-3(2H)-onă	
637		601,20
	(*S*)-5-((1-(3-Oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)propoxi)-3-(piridin-3-il)propan-2-il)amino)-4-(trifluorometil) piridazin-3(2H)-onă	
638#		492,19
	6-(4-(2-((2*R*,5*R*)-5-(((6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)oxi)metil)pirolidin-2-il)acetil)piperazin-1-il) nicotinonitril	
639#		492,19
	6-(4-(2-((2*S*,5*S*)-5-(((6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)oxi)metil)pirolidin-2-il)acetil)piperazin-1-il) nicotinonitril	
640		538,19
	(*S*)-5-((4-(3-Oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)propoxi)butan-2-il)amino)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	

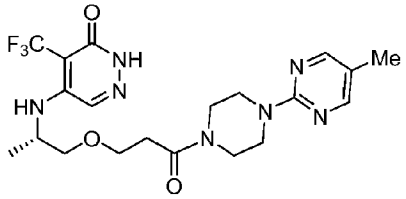
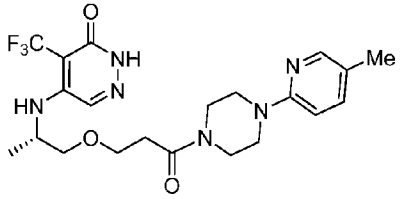
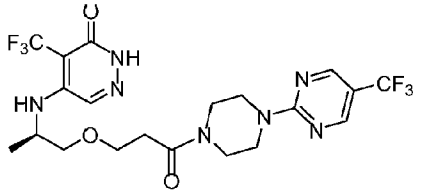
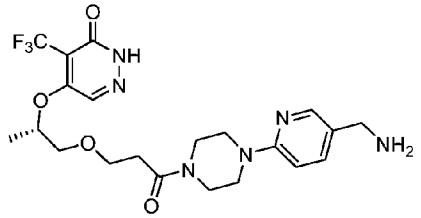
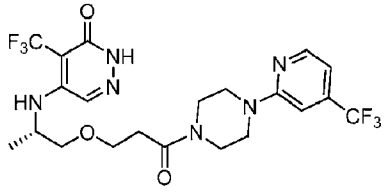
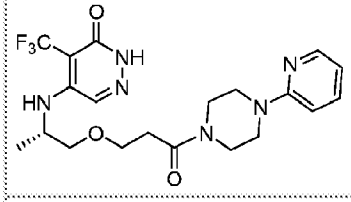
Nr. exemplu	Structură	MS (M+H)+
641		538,19
	(*S*)-5-(Metil(1-(3-oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il) piperazin-1-il)propoxi)propan-2-il)amino)-4-(trifluorometil) piridazin-3(2H)-onă	
642		536,18
	5-((5-(2-Oxo-2-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il) etil)pirolidin-2-il)metoxi)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
643		554,19
	(*S*)-5-((4-Hidroxi-1-(3-oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il) piperazin-1-il)propoxi)butan-2-il)amino)-4-(trifluorometil) piridazin-3(2H)-onă	
644		490,15
	(*S*)-5-((1-(3-(4-(5-Cloropirazin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi)propan-2-il)amino)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H) -onă	
645		494,20
	(*S*)-6-(4-(3-(Metil(2-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)oxi)propil)amino)propanoil)piperazin-1-il) nicotinonitril	
646		478,16

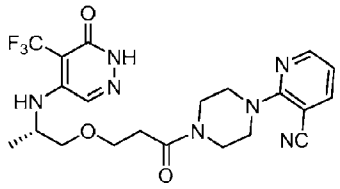
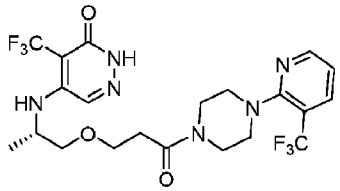
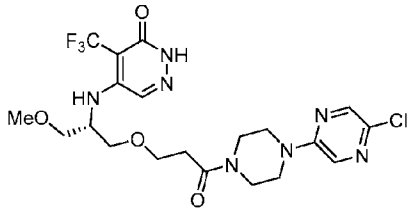
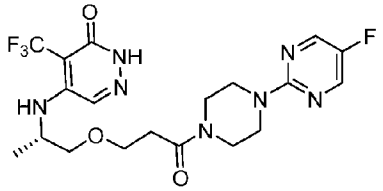
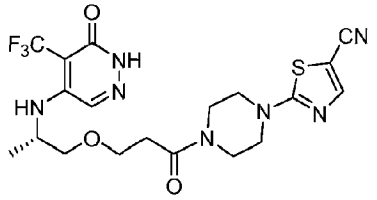
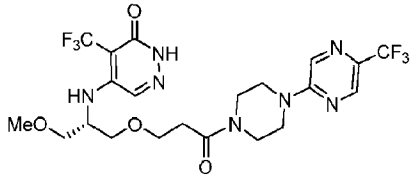
Nr. exemplu	Structură	MS (M+H)+
	(*S*)-1'-(3-(2-((6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il) oxi)propoxi)propanoil)-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4'-bipiridină]-5-carbonitril	
647		601,20
	(*S*)-5-((1-(3-Oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)propoxi)-3-(piridin-4-il)propan-2-il)amino)-4-(trifluorometil) piridazin-3(2H)-onă	
648#		607,25
	(*S*)-5-((1-(3-Oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)propoxi)-3-(piperidin-4-il)propan-2-il)amino)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
649#		607,25
	(*R*)-5-((1-(3-Oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)propoxi)-3-(piperidin-4-il)propan-2-il)amino)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
650		491,10
	(*S*)-6-(4-(3-(2-((5-Bromo-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)oxi) propoxi)propanoil)piperazin-1-il)nicotinonitril	
651		520,16
	(*S*)-4-Cloro-5-((1-metoxi-3-(3-oxo-3-(4-(5-(trifluorometil) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)propoxi)propan-2-il)amino) piridazin-3(2H)-onă	
652		521,17

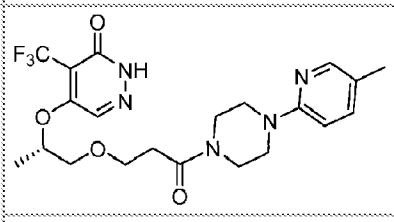
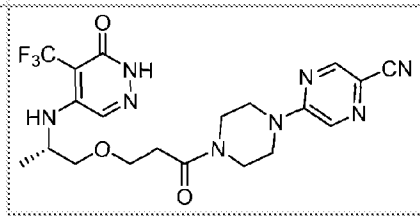
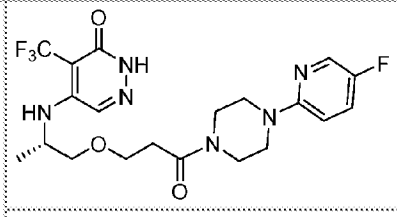
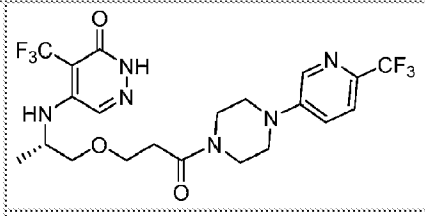
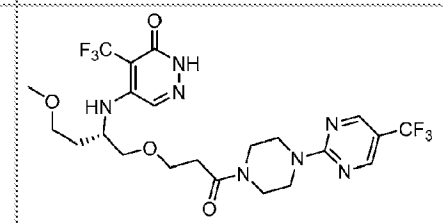
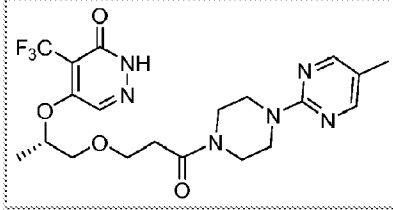
Nr. exemplu	Structură	MS (M+H)+
	(*S*)-5-((1-(3-Oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)propoxi)propan-2-il)amino)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
653#		593,23
	(*S*)-5-((2-(3-Oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)propoxi)-1-(piperidin-4-il)etil)amino)-4-(trifluorometil) piridazin-3(2H)-onă	
654#		340,20
	(*R*)-5-((2-(3-Oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)propoxi)-1-(piperidin-4-il)etil)amino)-4-(trifluorometil) piridazin-3(2H)-onă	
655		497,15
	(*S*)-6-(4-(3-(2-((6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)tio)propoxi)propanoil)piperazin-1-il)nicotinonitril	
656		495,19
	(*S*)-2-(6-(4-(3-(2-((6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)oxi)propoxi)propanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)acetonitril	
657		549,10
	(*S*)-4-Bromo-5-((1-(3-oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il) piperazin-1-il)propoxi)butan-2-il)oxi)piridazin-3(2H)-onă	

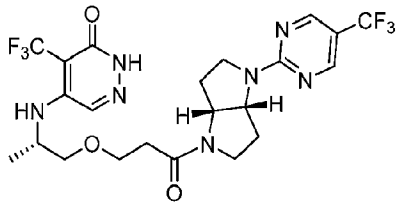
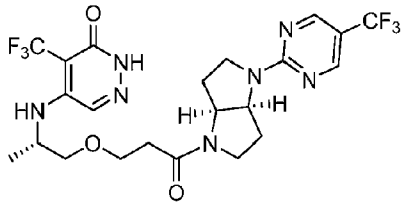
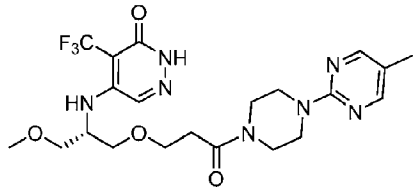
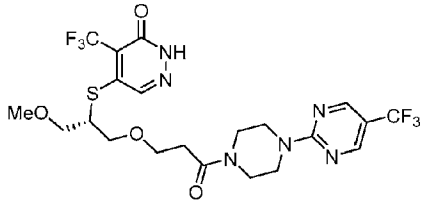
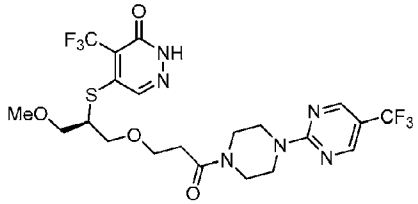
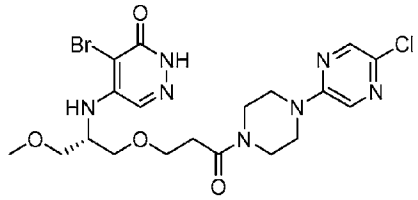
Nr. exemplu	Structură	MS (M+H)+
658		480,18
	(*S*)-6-(1-(3-(2-((6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)oxi)propoxi)propanoil)piperidin-4-il)nicotinonitril	
659		537,10
	(*S*)-4-Bromo-5-((1-(3-oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il) piperazin-1-il)propoxi)propan-2-il)oxi)piridazin-3(2H)-onă	
660		550,09
	(*S*)-4-Bromo-5-((1-hidroxi-3-(3-oxo-3-(4-(5-(trifluorometil) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)propoxi)propan-2-il)amino) piridazin-3(2H)-onă	
661		532,23
	(*S*)-5-((1-(3-Oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il-2,2,3,3,5,5,6,6-d8)propoxi)propan-2-il)amino)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
662		525,16
	(*S*)-5-((1-(3-Oxo-3-(4-(5-(trifluorornetil)pirazin-2-il)piperazin-1-il)propoxi)propan-2-il)oxi)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
663		566,23

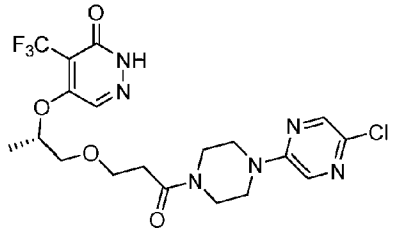
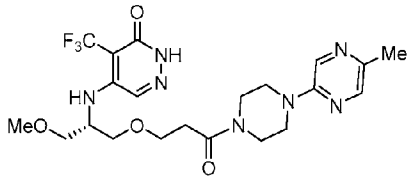
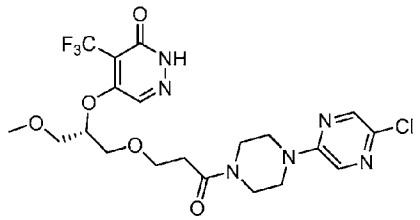
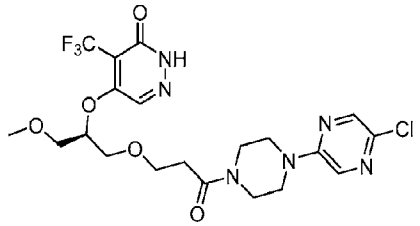
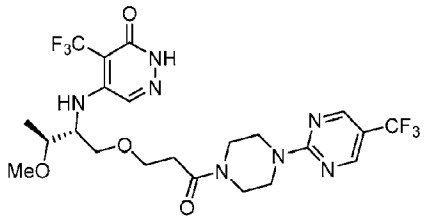
Nr. exemplu	Structură	MS (M+H)+
	(*S*)-6-(4-(3-(3-Morfolino-2-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)oxi)propoxi)propanoil)piperazin-1-il) nicotinonitril	
664		523,18
	(*S*)-5-((1-(3-Oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperidin-1-il)propoxi)propan-2-il)amino)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
665		506,15
	(*S*)-5-((1-(3-(4-(5-Cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi)-3-hidroxipropan-2-il)amino)-4-(trifluorometil) piridazin-3(2H)-onă	
666*		565,09
	(*S*)-4-Bromo-5-((1-metoxi-3-(3-oxo-3-(4-(5-(trifluorometil) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)propoxi)propan-2-il)oxi)piridazin-3(2H)-onă	
667*		565,09
	(*R*)-4-Bromo-5-((1-metoxi-3-(3-oxo-3-(4-(5-(trifluorometil) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)propoxi)propan-2-il)oxi)piridazin-3(2H)-onă	
668		564,11
	(*S*)-4-Bromo-5-((1-metoxi-3-(3-oxo-3-(4-(5-(trifluorometil) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)propoxi)propan-2-il)amino) piridazin-3(2H)-onă	
669		538,19

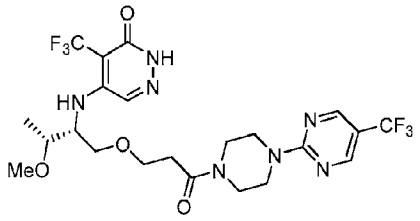
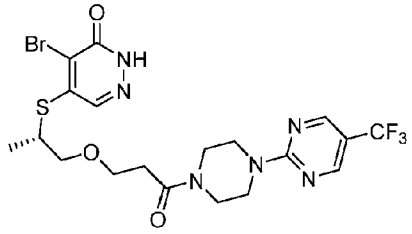
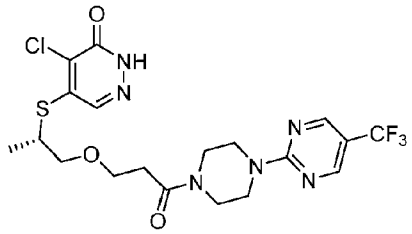
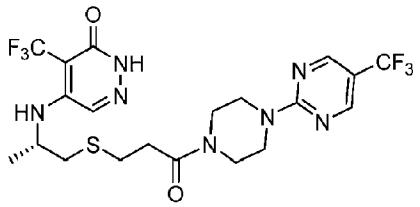
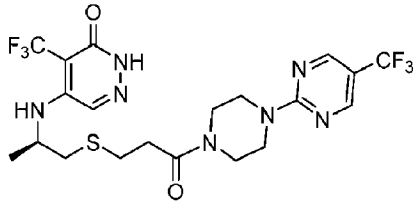
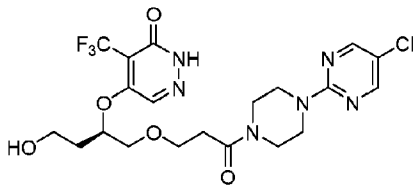
Nr. exemplu	Structură	MS (M+H)+
	(*S*)-5-((1-(3-Oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1,4-diazepan-1-il)propoxi)propan-2-il)amino)-4-(trifluorometil) piridazin-3(2H)-onă	
670		470,20
	(*S*)-5-((1-(3-(4-(5-Metilpirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi)propan-2-il)amino)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
671		469,21
	(*S*)-5-((1-(3-(4-(5-Metilpiridin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi)propan-2-il)amino)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H) -onă	
672		524,18
	(*R*)-5-((1-(3-Oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimi din-2-il)piperazin-1-il)propoxi)propan-2-il)amino)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
673		485,20
	(*S*)-5-((1-(3-(4-(5-(Aminometil)piridin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi)propan-2-il)oxi)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
674		523,18
	(*S*)-5-((1-(3-Oxo-3-(4-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)piperazin-1-il)propoxi)propan-2-il)amino)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
675		455,19
	(*S*)-5-((1-(3-Oxo-3-(4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)propoxi) propan-2-il)amino)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	

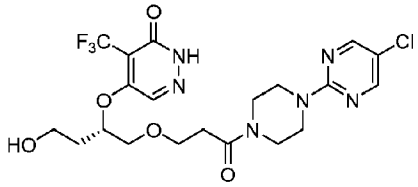
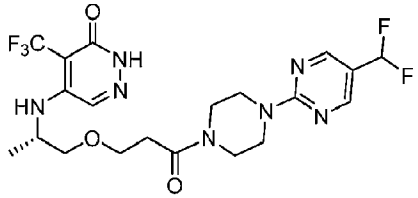
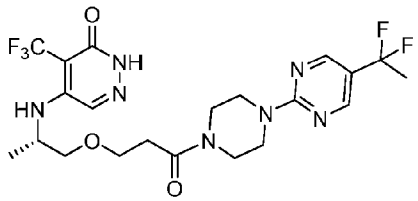
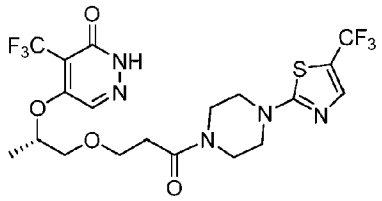
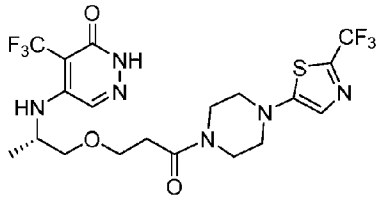
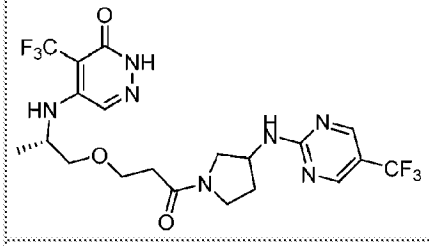
Nr. exemplu	Structură	MS (M+H)+
676		480,19
	(*S*)-2-(4-(3-(2-((6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)propoxi)propanoil)piperazin-1-il)nicotinonitril	
677		523,18
	(*S*)-5-((1-(3-Oxo-3-(4-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)piperazin-1-il)propoxi)propan-2-il)amino)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
678		520,16
	(*S*)-5-((1-(3-(4-(5-Cloropirazin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi)-3-metoxipropan-2-il)amino)-4-(trifluorometil) piridazin-3(2H)-onă	
679		474,18
	(*S*)-5-((1-(3-(4-(5-Fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi)propan-2-il)amino)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
680		486,15
	(*S*)-2-(4-(3-(2-((6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)propoxi)propanoil)piperazin-1-il)tiazol-5-carbonitril	
681		554,19
	(*S*)-5-((1-Metoxi-3-(3-oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)pirazin-2-il) piperazin-1-il)propoxi)propan-2-il)amino)-4-(trifluorometil) piridazin-3(2H)-onă	

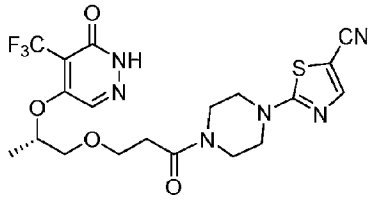
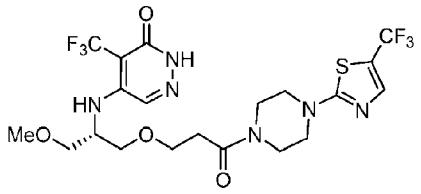
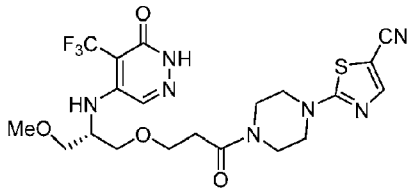
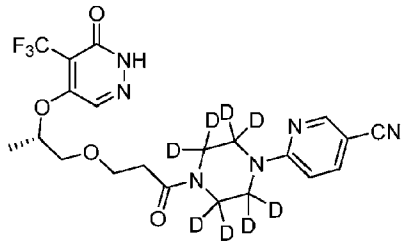
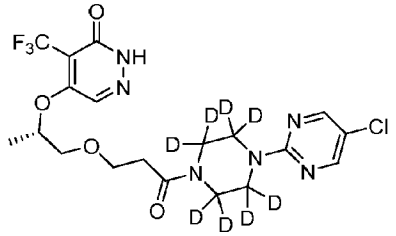
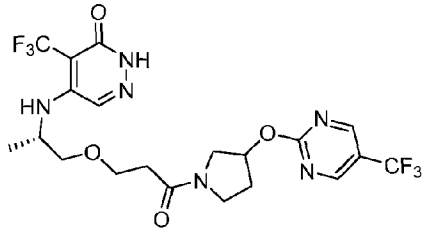
Nr. exemplu	Structură	MS (M+H)+
682		470,19
	(*S*)-5-((1-(3-(4-(5-Metilpiridin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi) propan-2-il)oxi)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
683		481,18
	(*S*)-5-(4-(3-(2-((6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)propoxi)propanoil)piperazin-1- il)pirazin-2-carbonitril	
684		473,18
	(*S*)-5-((1-(3-(4-(5-Fluoropiridin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi)propan-2-il)amino)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
685		523,18
	(*S*)-5-((1-(3-Oxo-3-(4-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)piperazin-1-il)propoxi)propan-2-il)amino)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
686		568,20
	(*S*)-5-((4-Metoxi-1-(3-oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il) piperazin-1-il)propoxi)butan-2-il)amino)-4-(trifluorometil) piridazin-3(2H)-onă	
687		471,19
	(*S*)-5-((1-(3-(4-(5-Metilpirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi)propan-2-il)oxi)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	

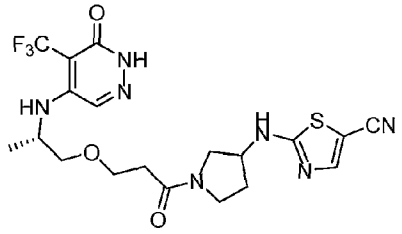
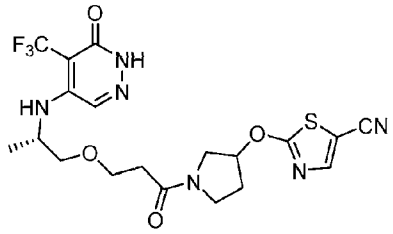
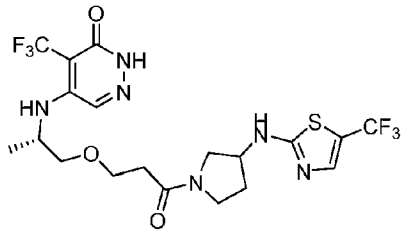
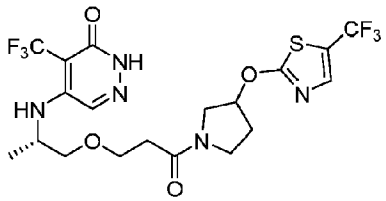
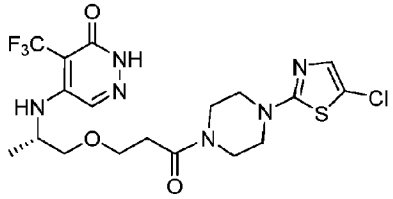
Nr. exemplu	Structură	MS (M+H)+
688#		550,19
	5-(((*S*)-1-(3-Oxo-3-((3a*R*,6a*R*)-4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)hexahidropirolo[3,2-b]pirol-1(2H)-il)propoxi)propan-2-il) amino)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
689#		550,19
	5-(((*S*)-1-(3-Oxo-3-((3a*S*,6a*S*)-4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)hexahidropirolo[3,2-b]pirol-1(2H)-il)propoxi)propan-2-il) amino)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
690		500,22
	(*S*)-5-((1-Metoxi-3-(3-(4-(5-metilpirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi)propan-2-il)amino)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
691#		571,15
	(*S*)-5-((1-Metoxi-3-(3-oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il) piperazin-1-il)propoxi)propan-2-il)tio)-4-(trifluorometil)piridazin -3(2H)-onă	
692#		571,15
	(*R*)-5-((1-Metoxi-3-(3-oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il) piperazin-1-il)propoxi)propan-2-il)tio)-4-(trifluorometil)piridazin -3(2H)-onă	
693		530,08

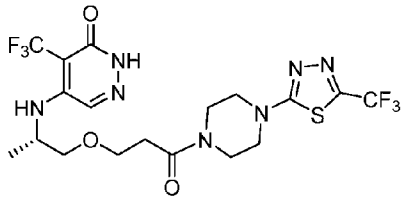
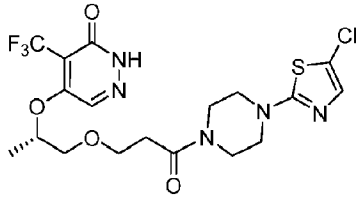
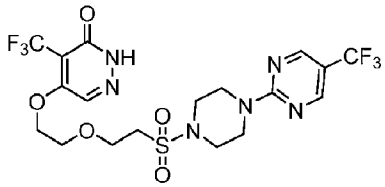
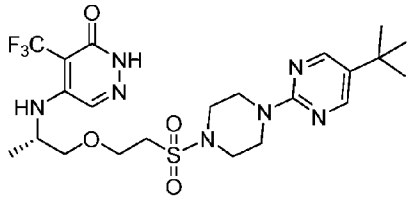
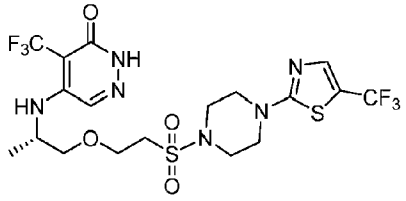
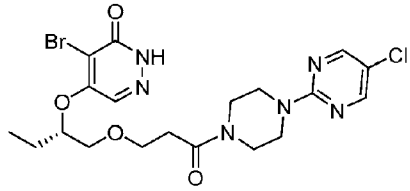
Nr. exemplu	Structură	MS (M+H)+
	(*S*)-4-Bromo-5-((1-(3-(4-(5-cloropirazin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi)-3-metoxipropan-2-il)amino)piridazin-3(2H)-onă	
694		491,14
	(*S*)-5-((1-(3-(4-(5-Cloropirazin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi)propan-2-il)oxi)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
695		500,22
	(*S*)-5-((1-Metoxi-3-(3-(4-(5-metilpirazin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi)propan-2-il)amino)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
696*		521,14
	(*S*)-5-((1-(3-(4-(5-Cloropirazin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi)-3-metoxipropan-2-il)oxi)-4-(trifluorometil)piridazin -3(2H)-onă	
697*		521,14
	(*R*)-5-((1-(3-(4-(5-Cloropirazin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi)-3-metoxipropan-2-il)oxi)-4-(trifluorometil)piridazin -3(2H)-onă	
698#		568,20
	5-(((2*R*,3*S*)-3-Metoxi-1-(3-oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)propoxi)butan-2-il)amino)-4-(trifluorometil) piridazin-3(2H)-onă	

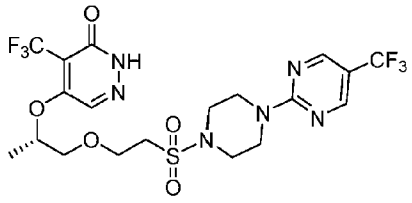
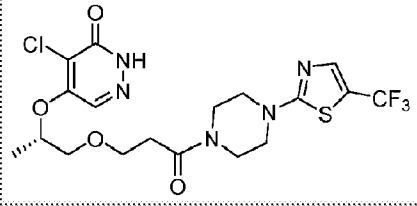
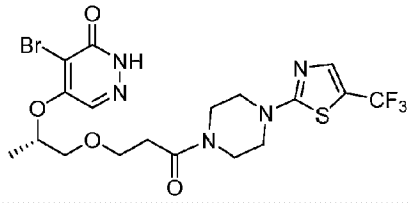
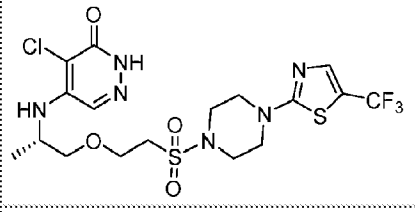
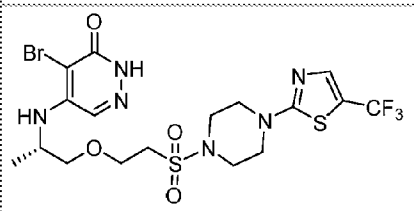
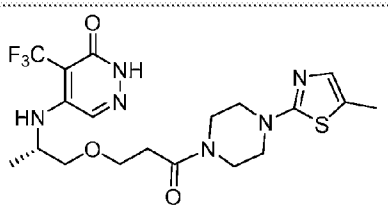
Nr. exemplu	Structură	MS (M+H)+
699#		568,20
	5-(((2*R*,3*R*)-3-Metoxi-1-(3-oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimi din-2-il)piperazin-1-il)propoxi)butan-2-il)amino)-4-(trifluorometil) piridazin-3(2H)-onă	
700		551,06
	(*S*)-4-Bromo-5-((1-(3-oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il) piperazin-1-il)propoxi)propan-2-il)tio)piridazin-3(2H)-onă	
701		507,11
	(*S*)-4-Cloro-5-((1-(3-oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il) piperazin-1-il)propoxi)propan-2-il)tio)piridazin-3(2H)-onă	
702*		540,15
	(*S*)-5-((1-((3-Oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)propil)tio)propan-2-il)amino)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
703*		540,15
	(*R*)-5-((1-((3-Oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il) piperazin-1-il)propil)tio)propan-2-il)amino)-4-(trifluorometil) piridazin-3(2H)-onă	
704*		521,14

Nr. exemplu	Structură	MS (M+H)+
	(*R*)-5-((1-(3-(4-(5-Cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi)-4-hidroxibutan-2-il)oxi)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
705*		521,14
	(*S*)-5-((1-(3-(4-(5-Cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi)-4-hidroxibutan-2-il)oxi)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
706		506,19
	(*S*)-5-((1-(3-(4-(5-(Difluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi)propan-2-il)amino)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
707		520,20
	(*S*)-5-((1-(3-(4-(5-(1,1-Difluoroetil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi)propan-2-il)amino)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
708		530,12
	(*S*)-5-((1-(3-Oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)tiazol-2-il)piperazin-1-il) propoxi)propan-2-il)oxi)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
709		529,14
	(*S*)-5-((1-(3-Oxo-3-(4-(2-(trifluorometil)tiazol-5-il)piperazin-1-il) propoxi)propan-2-il)amino)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
710		524,18
	5-(((2*S*)-1-(3-Oxo-3-(3-((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino) pirolidin-	

Nr. exemplu	Structură	MS (M+H)+
	1-il)propoxi)propan-2-il)amino)-4-(trifluorometil) piridazin-3(2H)-onă	
711		487,13
	(*S*)-2-(4-(3-(2-((6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)oxi)propoxi)propanoil)piperazin-1-il)tiazol-5-carbonitril	
712		559,15
	(*S*)-5-((1-Metoxi-3-(3-oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)tiazol-2-il) piperazin-1-il)propoxi)propan-2-il)amino)-4-(trifluorometil) piridazin-3(2H)-onă	
713		516,16
	(*S*)-2-(4-(3-(3-Metoxi-2-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)propoxi)propanoil)piperazin-1-il) tiazol-5-carbonitril	
714		489,22
	(*S*)-6-(4-(3-(2-((6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)oxi)propoxi)propanoil)piperazin-1-il-2,2,3,3,5,5,6,6-d8) nicotinonitril	
715		499,18
	(*S*)-5-((1-(3-(4-(5-Cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il-2,2,3,3,5,5,6,6-d8)-3-oxopropoxi)propan-2-il)oxi)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
716		525,16

Nr. exemplu	Structură	MS (M+H)+
	5-(((2*S*)-1-(3-Oxo-3-(3-((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)oxi) pirolidin-1-il)propoxi)propan-2-il)amino)-4-(trifluorometil) piridazin-3(2H)-onă	
717		486,15
	2-((1-(3-((*S*)-2-((6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)propoxi)propanoil)pirolidin-3-il)amino)tiazol-5-carbonitril	
718		487,13
	2-((1-(3-((*S*)-2-((6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)propoxi)propanoil)pirolidin-3-il)oxi)tiazol-5-carbonitril	
719		395,15
	5-(((2*S*)-1-(3-Oxo-3-(3-((5-(trifluorometil)tiazol-2-il)amino) pirolidin-1-il)propoxi)propan-2-il)amino)-4-(trifluorometil) piridazin-3(2H)-onă	
720		530,12
	5-(((2*S*)-1-(3-Oxo-3-(3-((5-(trifluorometil)tiazol-2-il)oxi) pirolidin-1-il)propoxi)propan-2-il)amino)-4-(trifluorometil) piridazin-3(2H)-onă	
721		495,11
	(*S*)-5-((1-(3-(4-(5-Clorotiazol-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi) propan-2-il)amino)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	

Nr. exemplu	Structură	MS (M+H)$^+$
722		530,13
	(*S*)-5-((1-(3-Oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il) piperazin-1-il)propoxi)propan-2-il)amino)-4-(trifluorometil) piridazin-3(2H)-onă	
723		496,10
	(*S*)-5-((1-(3-(4-(5-Clorotiazol-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi) propan-2-il)oxi)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
724		547,11
	4-(Trifluorometil)-5-(2-(2-((4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il) piperazin-1-il)sulfonil)etoxi)etoxi)piridazin-3(2H)-onă	
725		548,22
	(*S*)-5-((1-(2-((4-(5-(*Terț-butil*)pirimidin-2-il)piperazin-1-il) sulfonil)etoxi)propan-2-il)amino)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
726		565,20
	(*S*)-4-(Trifluorometil)-5-((1-(2-((4-(5-(trifluorometil)tiazol-2-il) piperazin-1-il)sulfonil)etoxi)propan-2-il)amino)piridazin-3(2H)-onă	
727		515,07
	(*S*)-4-Bromo-5-((1-(3-(4-(5-cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi)butan-2-il)oxi)piridazin-3(2H)-onă	

Nr. exemplu	Structură	MS (M+H)+
728		561,13
	(*S*)-4-(Trifluorometil)-5-((1-(2-((4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)sulfonil)etoxi)propan-2-il)oxi)piridazin-3(2H)-onă	
729		496,10
	(*S*)-4-Cloro-5-((1-(3-oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)tiazol-2-il) piperazin-1-il)propoxi)propan-2-il)oxi)piridazin-3(2H)-onă	
730		540,10
	(*S*)-4-Bromo-5-((1-(3-oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)tiazol-2-il) piperazin-1-il)propoxi)propan-2-il)oxi)piridazin-3(2H)-onă	
731		531,00
	(*S*)-4-Cloro-5-((1-(2-((4-(5-(trifluorometil)tiazol-2-il)piperazin-1-il)sulfonil)etoxi)propan-2-il)amino)piridazin-3(2H)-onă	
732		575,00
	(*S*)-4-Bromo-5-((1-(2-((4-(5-(trifluorometil)tiazol-2-il)piperazin-1-il)sulfonil)etoxi)propan-2-il)amino)piridazin-3(2H)-onă	
733		475,20
	(*S*)-5-((1-(3-(4-(5-Metiltiazol-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi) propan-2-il)amino)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-onă	
# Stereochimie absolută atribuită arbitrar.		

Nr. exemplu	Structură	MS (M+H)+
* Stereochimia absolută a fost atribuită pe baza unei structuri cristaline cu raze X a proteinei obţinute din Exemplul 18, izomer B care a confirmat stereochimia absolută (S) şi a fost observată ca fiind enantiomerul mai potent.		

Exemplul A. Test enzimatic pentru inhibarea PARP7

Deplasarea sondei A, o sondă biotinilată de legare la situsul activ TIPARP, a fost măsurată utilizând un test de transfer de energie fluorescentă rezolvat în timp (TR-FRET). 20 nL ai unei curbe de răspuns la doză a fiecărui compus de testat a fost colorați în proxiplăci de polistiren negre cu 384 de godeuri (Perkin Elmer) utilizând un Mosquito (TTP Labtech). Reacţiile au fost efectuate într-un volum de 8 µL prin adăugarea a 6 µL de TIP ARP şi sondă A în tampon de testare (20 mM HEPES pH = 8, 100 mM NaCl, 0,1% albumină din ser bovin, 2 mM DTT şi 0,002% Tween20), incubând cu compus de testat la 25°C timp de 30 min, apoi adăugând 2 µL de ULight-anti 6xHis şi streptavidină marcată cu LANCE Eu-W1024 (Perkin Elmer). Concentraţiile finale ale TIPARP şi sondei A au fost 6 nM şi respectiv 2 nM. Concentraţiile finale de ULight-anti 6xHis şi streptavidină marcată cu LANCE Eu-W1024 au fost 4 nM şi respectiv 0,25 nM. Reacţiile au fost incubate la 25°C timp de 30 de minute suplimentare, apoi citite pe un cititor de placă Envision echipat cu o oglindă superioară LANCE/DELFIA (Perkin Elmer) utilizând excitaţie de 320 nm şi emisie de 615 nm şi 665 nM cu o întârziere de 90 µs. Raportul emisiilor la 665/615 nm a fost calculat pentru fiecare godeu pentru a determina cantitatea de complex de TIPARP şi sondă A în fiecare godeu. Godeurile de control conţinând un control negativ de 0,25% vehicul DMSO sau un control pozitiv de 100 µM din Exemplul 190 au fost utilizate pentru a calcula inhibarea procentuală cum s-a descris mai jos:

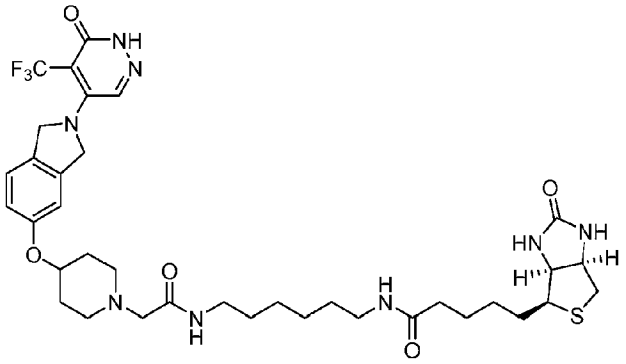
$$inhibare\ \% = 100 \times \frac{TRF_{cmpd} - TRF_{min}}{TRF_{max} - TRF_{min}}$$

unde TRF_{cmpd} este raportul TR-FRET de la godeul tratat cu compus, TRF_{min} este raportul TR-FRET din godeul de control pozitiv tratat cu Exemplul 190 şi TRF_{max} este raportul TR-FRET din godeul de control negativ tratat cu DMSO.
Valorile de inhibare % au fost reprezentate grafic ca funcţie de concentraţia compusului şi următoarea ajustare cu 4 parametri a fost aplicată pentru a obţine valorile IC_{50}:

$$Y = Minim + \frac{(Maxim - Minim)}{\left(1 + \left(\frac{X}{IC_{50}}\right)^{Coeficient\ Hill}\right)}$$

unde Maxim şi Minim sunt în mod normal lăsate să varieze, dar pot fi fixate la 100 sau 0 respectiv într-o ajustare cu 3 parametri. Coeficientul Hill este în mod normal lăsat să varieze dar poate fi de asemenea fixat la 1 într-o ajustare cu 3 parametri. Y este inhibare % şi X este concentraţia compusului.

Sinteza sondei A



Etapa 1: 5-(5-Hidroxi-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il)-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de 5-cloro-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (2,8 g, 8,52 mmol, 1,00 echiv), 2,3-dihidro-1H-izoindol-5-ol bromhidrat (4,27 g, 19,76 mmol, 1,00 echiv), şi TEA (10 mL) în etanol (40 mL) a fost agitată timp de 1 oră la 60°C. Soluţia rezultată a fost

extrasă cu 2 x 100 mL de acetat de etil şi straturile organice au fost combinate şi concentrate sub presiune redusă pentru a da 4,5 g de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 428,23.

Etapa 2: 4-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]oxi)piperidin-1-carboxilat de terţ-butil

O soluţie de 5-(5-hidroxi-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il)-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (4,5 g, 10,53 mmol, 1,00 echiv), 4-iodopiperidin-1-carboxilat de terţ-butil (20 g, 64,28 mmol, 8,00 echiv), carbonat de potasiu (15 g, 108,53 mmol, 10,00 echiv), şi DMF (50 mL) a fost agitată timp de 2 zile la 80°C. Soluţia rezultată a fost extrasă cu 2 x 200 mL de acetat de etil şi straturile organice au fost combinate şi concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu eluând cu acetat de etil/eter de petrol pentru a da compusul din titlu (2 g, 31%) ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 611,15.

Etapa 3: 5-[5-(Piperidin-4-iloxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il]-4-(trifluorometil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă

O soluţie de 4-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]oxi)piperidin-1-carboxilat de terţ-butil (2 g, 3,27 mmol, 1,00 echiv), dioxan/HCl (5 mL), şi dioxan (45 mL) a fost agitată timp de 6 ore la 25°C. Amestecul rezultat a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu şi eluat cu acetat de etil/eter de petrol pentru a da 1 g de compus din titlu ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 511,28.

Etapa 4: 2-[4-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]oxi)piperidin-1-il]acetat de terţ-butil

O soluţie de 5-[5-(piperidin-4-iloxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-2-il]-4-(trifluorometil) -2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidropiridazin-3-onă (1 g, 1,96 mmol, 1,00 echiv), 2-cloroacetat de terţ-butil (450 mg, 2,99 mmol, 3,00 echiv), DIPEA (5 mL), şi diclorometan (10 mL) a fost agitată peste noapte la 25°C. Reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN pentru a da compusul din titlu (540 mg, 44%) ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 625,20.

Etapa 5: 2-[4-([2-[6-Oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]oxi)piperidin-1-il]clorhidrat

O soluţie de 2-[4-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]oxi)piperidin-1-il]acetat de terţ-butil (540 mg, 0,86 mmol, 1,00 echiv) şi dioxan/HCl (8 mL) a fost agitată peste noapte la 25°C. Amestecul rezultat a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN pentru a da 200 mg (53%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS: $[M+H]^+$439,31.

Etapa 6: N-(6-[5-[(3aS,4S,6aR)-2-oxo-hexahidro-1H-tieno[3,4-d]imidazolidin-4-il] pentanamido]hexil)carbamat

O soluţie de acid 5-[(3aS,4S,6aR)-2-oxo-hexahidro-1H-tieno[3,4-d] imidazolidin-4-il]pentanoic (reactivul a fost cumpărat de la Beijing Dragon Rui Trading Company, 976 mg, 3,99 mmol, 1,00 echiv), DIPEA (1,55 g, 11,99 mmol, 3,00 echiv), HATU (1,82 g, 4,79 mmol, 1,20 echiv), N-(6-aminohexil)carbamat de *terţ-butil* (864 mg, 3,99 mmol, 1,00 echiv) în DMF (15 mL) a fost agitată peste noapte la 25°C. Reacţia a fost apoi stinsă prin adăugarea a 50 mL de apă. Solidele au fost colectate prin filtrare pentru a da 1,5 g (85%) de compus din titlu ca solid alb. LCMS: $[M+H]^+$ 443,26.

Etapa 7: Clorhidrat de 5-[(3aS,4S,6aR)-2-Oxo-hexahidro-1H-tieno[3,4-d] imidazolidin-4-il]-N-((6-aminohexil)pentanamidă

O soluţie de N-(6-[5-[(3aS,4S,6aR)-2-oxo-hexahidro-1H-tieno[3,4-d] imidazolidin-4-il]pentanamido]hexil)carbamat de *terţ-butil* (800 mg, 1,81 mmol, 1,00 echiv) în acid clorhidric/dioxan (20 mL) a fost agitată peste noapte la 25°C. Amestecul rezultat a fost concentrat sub presiune redusă pentru a da 600 mg (88%) de compus din titlu ca ulei brut gri. LCMS: $[M+H]^+$ 343,21.

Etapa 8: 5-[(3aS,4S,6aR)-2-Oxo-hexahidro-1H-tieno[3,4-d]imidazolidin-4-il]-N-(6-[2-[4-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]oxi)piperidin-1-il]acetamido]hexil)pentanamidă

O soluţie de 2-[4-([2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]oxi)piperidin-1-il]clorhidrat (175 mg, 0,40 mmol, 1,00 echiv), DIPEA (258 mg, 2,00 mmol, 5,00 echiv), HATU (228 mg, 0,60 mmol, 1,50 echiv), clorhidrat de 5-[(3aS,4S,6aR)-2-oxo-hexahidro-1H-tieno[3,4-d]imidazolidin-4-il]-N-(6-aminohexil)pentanamidă (228 mg, 0,60 mmol, 1,50 echiv) în DMF (3 mL) a fost agitată timp de 4 ore la 25°C. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă C18 eluând cu H_2O/CH_3CN pentru a da compusul din titlu ca solid alb (118,3 mg, 39%). LCMS: $[M+H]^+$ 763,35.

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 12,52 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,81 - 7,68 (m, 2H), 7,26 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,00 (d, J= 2,2 Hz, 1H), 6,91 (dd, J= 8,4, 2,3 Hz, 1H), 6,45 - 6,39 (m, 1H), 6,36 (s, 1H), 4,91 (d, J= 6,1 Hz, 4H), 4,45 (m, 1H), 4,26 (m, 1H), 4,17 - 4,08 (m, 1H), 3,14 - 2,96 (m, 5H), 2,91 (s,

2H), 2,82 (dd, J= 12,4, 5,1 Hz, 1H), 2,73 - 2,63 (m, 2H), 2,58 (d, J= 12,4 Hz, 1H), 2,33 (ddd, J= 11,8, 9,4, 3,1 Hz, 2H), 2,11 - 1,90 (m, 4H), 1,76 - 1,54 (m, 3H), 1,57 - 1,20 (m, 13H).

Datele IC_{50} pentru compuşii din Exemple sunt furnizate mai jos în Tabelul A-1 („+" este <0,1 μM; „++" este ≥ 0,1 μM < 1 μM; şi „+++" este ≥ 1 μM).

Tabelul A-1. Datele IC_{50} pentru compuşii din Exemple

Nr. exemplu	IC_{50}
1	+
2	+
3	+
4	+
5	++
6	++
7	++
8	++
9	++
10	++
11	+
12	++
13	+
14	+
15	+
16	++
17	+
18A	++
18B	+
19	+
20	+
21	+
22	+
23	+
24	+
25	+
26	+
27	++
28	+
29	+
30A	+++
30B	+
31	+++
32	+
33	+
34	+

Nr. exemplu	IC_{50}
35A	+++
35B	++
36A	+++
36B	+
37	+
38A	+
38B	+
39	+
40	++
41	+
42	+
43	+
44	+
45	+
46	+
47	+
48	+
49	+
50	+
51	+
52	+
53	+
54	+
55	+
56A	+
56B	++
57A	++
57B	+
57C	++
57D	++
58	+
59	+
60	++
61	+
62	+
63	+
64A	+++
64B	+
65	+
66	+

Nr. exemplu	IC_{50}
67	+
68	+
69	+
70	+
71	++
72A	+
72B	+
73	+
74	+
75	+
76	+
77	+
78	+
79A	+
79B	+
79C	+
79D	+
80A	++
80B	++
81A	++
81B	+++
82A	+
82B	++
83	++
84	++
85	+
86	++
87	+
88	+
89	+
90	+
91	++
92	+
93A	+
93B	++
94A	+
94B	+
95A	+
95B	+
96A	+

Nr. exemplu	IC_{50}
96B	+
97	+
98	+
99	++
100A	+
100B	+
101	+
102	+
103	++
104	+++
105	++
106	+
107	+
108	++
109	++
110	+
111	++
112A	++
112B	+++
113	+
114	+++
115	+
116	+
117	++
118	+
119	+
120	+++
121A	+
121B	+
122	+
123A	+
123B	+
124	+
125	+
126	+
127	+
128A	+
128B	+
129A	++
129B	+

Nr. exemplu	IC_{50}
130	++
131	++
132	++
133	+
134	+++
135	+
136	+
137A	+
137B	+
138	+++
139	+
140A	+
140B	++
141A	+
141B	+
141C	++
141D	++
142	+++
143	+++
144A	+
144B	++
145A	+
145B	+
146A	+
146B	+
147A	+
147B	+
147C	++
147D	+
148A	+
148B	++
148C	+
148D	+
149A	+
149B	+
149C	+
149D	+
150	+
151	++
152	++

Nr. exemplu	IC_{50}
153	++
154	++
155	++
156	++
157	++
158	++
159	+++
160	+
161	++
162	++
163	+++
164	+
165	+++
166	+++
167	++
168	++
169	+
170	+
171	+++
172	++
173	++
174	+
175	+++
176	+++
177	+
178	+
179	++
180	+
181	+
182	+++
183	+++
184	+++
185	+++
186	+++
187	+++
188	++
189	++
190	+
191	+++
192	+

Nr. exemplu	IC_{50}
193	+
194	+
195	+
196	+
197	+
198	+
199	+
200	+
201	+
202	+
203	+
204	++
205	+
206	+
207	+++
208	+++
209	+
210	++
211	+
212	++
213	++
214	+
215	+
216	+
217	++
218	+
219	+
220	++
221	+++
222	+
223	+
224	+
225	+
226	+
227	+
228	+
229	+
230	++
231	+++
232	+

Nr. exemplu	IC_{50}
233	+
234	+
235	+++
236	+
237	+
238	+
239	+++
240	++
241	++
242	++
243	+++
244	++
245	+
246	+++
247	+++
248	+++
249	++
250	++
251	+++
252	+
253	++
254	++
255	+++
256	+++
257	+++
258	+++
259	+++
260	+
261	++
262	+++
263	+
264	+++
265	+
266	+
267	+
268	+
269	+
270	+
271	+
272	+++

Nr. exemplu	IC_{50}
273	+
274	+
275	+++
276	+++
277	++
278	++
279	+
280	++
281	++
282	++
283	++
284	+
285	+
286	+
287	+++
288	+
289	+
290	++
291	++
292	+++
293	+++
294	+
295	++
296	++
297	++
298	+
299	+
300	++
301	++
302	++
303	+
304	+
305	+
306	+
307	++
308	++
309	++
310	+++
311	++
312	++

Nr. exemplu	IC_{50}
313	+
314	++
315	++
316	++
317	++
318	++
319	++
320	+
321	+
322	++
323	+
324	++
325	++
326	+
327	++
328	+
329	+
330	+++
331	+
332	++
333	+
334	++
335	++
336	+
337	+
338	+
339	+
340	+
341	+
342	+++
343	+++
344	++
345	+++
346	+
347	+
348	+
349	+
350	++
351	++
352	+

Nr. exemplu	IC_{50}
353	+
354	++
355	+
356	++
357	+
358	+
359	+
360	+++
361	+
362	++
363	+++
364	+++
365	+
366	+
367	+
368	+
369	++
370	+
371	++
372	+++
373	+
374	+
375	+
376	+
377	+
378	+
379	+
380	+
381	+
382	+
383	+
384	+
385	++
386	+
387	+++
388	+
389	++
390	+
391	+++
392	+

Nr. exemplu	IC_{50}
393	++
394	+
395	+
396	+++
397	+
398	+
399	++
400	+
401	+
402	+
403	+
404	++
405	+
406	+++
407	+
408	+
409	++
410	+
411	+
412	+
413	+
414	++
415	+
416	++
417	++
418	+++
419	+
420	+++
421	++
422	+++
423	+
424	+++
425	+++
426	+
427	+
428	++
429	+
430	++
431	+
432	++

Nr. exemplu	IC_{50}
433	+
434	+++
435	+
436	++
437	+
438	+++
439	+
440	+
441	+
442	+
443	+
444	+
445	+
446	+
447	+
448	++
449	++
450	+
451	++
452	+
453	+
454	+
455	+
456	+
457	+
458	+
459	++
460	+
461	+
462	+
463	+
464	+++
465	+
466	+
467	+
468	+
469	+
470	+
471	+
472	+++

Nr. exemplu	IC_{50}
473	+
474	+
475	+
476	++
477	+
478	++
479	++
480	+
481	+
482	+
483	+
484	+
485	+
486	+
487	++
488	+
489	+++
490	+
491	+
492	+
493	+
494	+
495	+
496	+
497	+++
498	+++
499	+
500	+
501	+
502	+++
503	+
504	+
505	+
506	+
507	+
508	+
509	+
510	+
511	+
512	+

Nr. exemplu	IC_{50}
513A	+
513B	++
514A	+++
514B	+
515A	+++
515B	+
516	+
517	+
518A	+++
518B	+
519	+
520	+
521	+
522	+
523	+
524	++
525	+
526	++
527A	+
527B	+++
528A	+
528B	+
529	+
530A	+
530B	++
530C	++
530D	+
531	+
532A	+
532B	++
533	+
534	+
535	+
536	+
537A	+++
537B	+
538A	++
538B	+
539A	+
539B	++

Nr. exemplu	IC_{50}
539C	+
539D	++
540	++
541	+
542	+
543A	+
543B	+
543C	+
543D	++
544A	+
544B	++
544C	+
544D	++
545A	++
545B	++
545C	+
545D	+
546A	+
546B	+
546C	+
546D	+
547	+
548	+
549	+
550	+
551	+
552	+
553	+
554	+
555	+
556	++
557	+
558	+
559	+
560A	+
560B	++
560C	+
560D	++
561	+
562	+

Nr. exemplu	IC_{50}
563	+
564	+
565A	++
565B	++
565C	+
565D	+
566A	+++
566B	+++
566C	++
566D	+++
567A	+
567B	+
567C	+
567D	+
568A	+
568B	+
568C	+
568D	+
569	++
570A	+
570B	++
571A	+
571B	++
571C	+++
571D	++
572A	+
572B	++
573A	+
573B	+
573C	+
573D	+
574A	++
574B	++
574C	+
574D	+
575A	+++
575B	+++
575C	++
575D	+++
576A	+

Nr. exemplu	IC_{50}
576B	+
577A	+
577B	+
578A	+
578B	+
579	+
580A	++
580B	++
580C	+
580D	+
581A	+
581B	+
581C	+
581D	+
582A	+++
582B	++
582C	+++
582D	+++
583A	+
583B	+++
584	+
585	+
586	+
587	+
588	+
589	+
590	+
591A	+
591B	+
592	+
593	+
594	+
595	+
596	+
597	+
598	+
599	+
600	+
601	+
602	+

Nr. exemplu	IC_{50}
603	+
604	+
605	+
606	+
607	+
608	+
609	+
610	+
611	+
612A	+
612B	+
612C	+++
612D	+++
613	+
614A	+++
614B	+
614C	+
614D	+
615	++
616	+
617A	+
617B	+
618	+
619A	+
619B	+
620	+
621A	++
621B	+
622	+
623	+
624	+
625	+
626	+
627	+
628	+++
629	+
630	+++
631	+
632	+
633	+

Nr. exemplu	IC_{50}
634	+
635	+
636	++
637	+
638	++
639	+++
640	+
641	++
642	++
643	+
644	+
645	+
646	+
647	+
648	+++
649	+
650	+
651	+
652	+
653	+++
654	+
655	+
656	+
657	+
658	+
659	+
660	+
661	+
662	+
663	+
664	+
665	+
666	+
667	+++
668	+
669	+
670	+
671	+
672	++
673	+

Nr. exemplu	IC_{50}
674	+
675	+
676	+
677	+
678	+
679	+
680	+
681	+
682	+
683	+
684	+
685	+
686	+
687	+
688	+
689	++
690	+
691	+
692	++
693	+
694	
695	+
696	+
697	++
698	+
699	+
700	+
701	+
702	+
703	++
704	+
705	++
706	+
707	+
708	+
709	+
710	++
711	+
712	+
713	+

Nr. exemplu	IC_{50}
714	+
715	+
716	+
717	+
718	+
719	+
720	+
721	+
722	+
723	+
724	+
725	+
726	+
727	+
728	+
729	++
730	++
731	+
732	+
733	+

Exemplul B: Amplificare PARP7 în diferite tipuri de cancer

Figura 1 ilustrează că amplificarea PARP7 are loc în cancerele cu cea mai mare frecvenţă la plămân, esofag, ovarian, cervical şi de cap şi gât (aerodigestiv superior). Figura 1A prezintă amplificarea PARP7 de-a lungul mostrelor tumorale primare TCGA. Rezultatele de aici sunt în întregime sau parţial pe baza datelor disponibile public generate de către Reţeaua de Cercetare TCGA: https://www.cancer.gov/tcga. Programul Cancer Genom Atlas a colectat, caracterizat, şi analizat mostre de cancer de la peste 11.000 de cancere primare şi le-a potrivit cu mostre normale care cuprind 33 de tipuri de cancer. Gena *PARP7* este situată pe cromozomul 3 (3q25) într-o regiune care este frecvent amplificată în cancerele de histologie scuamoasă (Gao şi colab. 2013, Cerami şi colab. 2012). *Vezi de asemenea:* Gao şi colab., Integrative analysis of complex cancer genomics and clinical profiles using the cBioPortal. Sci. Semnal,6, pl1 (2013); şi Cerami şi colab., The cBio Cancer Genomics Portal: An Open Platform for Exploring Multidimensional Cancer Genomics Data. Cancer Discov 2, 401-4 (2012).

Figura 1B prezintă amplificările numărului de copii PARP7 corespunzătoare nivelurilor crescute ale nivelurilor de expresie ARNm PARP7 în mostrele tumorale scuamoase pulmonare TCGA. Mostrele pacienţilor au inclus 198 mostre cu diploid, 234 cu câştig de amplificare >1 şi 92 cu câştig de amplificare >2.

Exemplul C: Inhibarea creşterii celulelor canceroase prin tratament cu inhibitori PARP7

Figura 2 ilustrează o descreştere dependentă de doză în creşterea celulelor canceroase pulmonare NCI-H1373. Tabelul A-2 şi Tabelul A-3 (de mai jos) reprezintă concentraţia care determină o inhibare a creşterii de 50% (GI_{50}) într-un panou de linii celulare canceroase cu Compusul 18B şi Compusul 561. Celulele au fost placate în plăci cu 384 de godeuri la o densitate prespecificată în mediu care conţine ser fetal bovin. Celulele au fost tratate cu compus sau vehicul (DMSO) 24 ore mai târziu, şi o placă din ziua zero a fost colectată pentru analiză. Plăcile cu compusul de testat au fost incubate în mod continuu timp de 72 ore (Tabelul A-2) sau 144 ore (Tabelul A-3), creşterea celulară fiind evaluată utilizând un test de viabilitate celulară luminescentă (CellTiter-Glo, Promega). GI_{50} a fost determinată prin corectarea numărului de celule la momentul zero (momentul tratamentului) şi reprezentarea grafică a datelor ca creştere procentuală faţă de celulele tratate cu vehicul. Datele GI_{50} pentru compuşii din Exemple sunt

furnizate mai jos în Tabelul A-2 („+” este <0,1 μM; „++” este ≥ 0,1 μM şi < 1 μM; şi „+++” este ≥ 1 μM).

Tabelul A-2: Inhibarea creşterii în diferite linii celulare canceroase

Linie celulară	**Situs primar**	**Subtip histologic**	**GI_{50} a Compusului 18B**
JHOS-2	ovar	adenocarcinom	+
NCI-H1373	plămân	adenocarcinom	+
SCC-25	aerotract digestiv superior	carcinom cu celule scuamoase	+
TE-8	esofag	carcinom cu celule scuamoase	+
NCI-H2347	plămân	adenocarcinom	+
TYK-nu	ovar	carcinom nediferenţiat	+
COLO-680N	esofag	carcinom cu celule scuamoase	+
NCI-H1437	plămân	adenocarcinom	+
T3M-10	plămân	carcinom cu celule mari	+
HCC1937	sân	carcinom ductal	+
EFE-184	endometriu	nespecificat	+
Pane 03,27	pancreas	carcinom ductal	+
CAL 27	aerotract digestiv superior	carcinom cu celule scuamoase	+
EBC-1	plămân	carcinom cu celule scuamoase	+
YD-10B	aerotract digestiv superior	carcinom cu celule scuamoase	+
YH-13	sistem nervos central	astrocitom de grad IV	+
NCI-H596	plămân	carcinom adenoscuamos amestecat	+
NCI-H1963	plămân	carcinom microcelular	+
TUHR10TKB	rinichi	nespecificat	+
NCI-H647	plămân	carcinom adenoscuamos amestecat	+
GSU	stomac	adenocarcinom	+
IA-LM	plămân	carcinom cuc celule mari	+
MDA-MB-468	sân	nespecificat	+
SW 900	plămân	carcinom cu celule scuamoase	+
NCI-H1930	plămân	carcinom microcelular	+
Caki-1	rinichi	carcinom cu celule renale cu celule clare	+
HCC1599	sân	carcinom ductal	++
HCC-2279	plămân	adenocarcinom	++
LXF-289	plămân	adenocarcinom	++
OVISE	ovar	carcinom cu celule clare	++
Hs 578T	sân	carcinom ductal	++
HCC1187	sân	carcinom ductal	++
COR-L105	plămân	adenocarcinom	++
NCI-H2066	plămân	carcinom microcelular	++

Linie celulară	Situs primar	Subtip histologic	GI_{50} a Compusului 18B
HCC827	plămân	adenocarcinom	++
SK-BR-3	sân	nespecificat	++
HCC-1195	plămân	carcinom adenoscuamos amestecat	++
CFPAC-1	pancreas	carcinom ductal	++
NCI-H1975	plămân	carcinom nonmicrocelular	++
HDQ-P1	sân	carcinom ductal	++
NCI-H2081	plămân	nespecificat	++
KMBC-2	tract urinar	nespecificat	++
NCI-H2228	plămân	adenocarcinom	++
LS 123	intestin gros	adenocarcinom	++
KMRC-3	rinichi	carcinom cu celule renale cu celule clare	++
LUDLU-1	plămân	carcinom cu celule scuamoase	++
SNU-719	stomac	nespecificat	++
SW620	intestin gros	adenocarcinom	++
EN	endometriu	nespecificat	++
GSS	stomac	adenocarcinom	++
FaDu	aerotract digestiv superior	carcinom cu celule scuamoase	++
NCI-H441	plămân	adenocarcinom	++
NT: Netestat.			

Tabelul A-3: Inhibare creşterii în diferite linii celulare canceroase cu Compusul 561.

Linie celulară	Tip cancer	GI_{50} a Compusului 561
TYK-nu	adenocarcinom grav ovarian de gard ridicat	+
Caki-1	carcinom cu celule renale cu celule clare	+
SCC-25	carcinom la limbă cu celule scuamoase	+
GCT	sarcom pleiomorfic nediferenţiat	+
NCI-H647	carcinom pulmonar adenoscuamos	+
NCI-H1373	adenocarcinom pulmonar	+
EBC-1	cellă carcinom pulmonar cu celule scuamoase	+
NCI-H2347	adenocarcinom pulmonar	+
Pane 03,27	Adenocarcinom pancreatic	+
HCC827	Adenocarcinom pulmonar	+
TUHR10TKB	carcinom cu celule renale	+
IA-LM	carcinom pulmonar cuc celule mari	+
CFPAC-1	adenocarcinom ductal pancreatic	++
COR-L105	adenocarcinom pulmonar	++
SW900	carcinom pulmonar cu celule scuamoase	++
NCI-H2066	carcinom pulmonar cu celule scuamoase	+++

Linie celulară	Tip cancer	GI_{50} a Compusului 561
TE-11	carcinom la esofag cu celule scuamoase	+++
MSTO-211H	mezoteliom bifazic	+++
NCI-H2009	adenocarcinom pulmonar	+++
SK-LU-1	adenocarcinom pulmonar	+++
NCI-H2087	adenocarcinom pulmonar	+++
NCI-H1930	carcinom pulmonar microcelular	+++
H4	neurogliom	+++
LN-18	glioblastom	+++
CAL-27	carcinom la limbă cu celule scuamoase	+++
A101D	melanom	+++
ACC-MESO-1	mezoteliom	+++
AGS	adenocarcinom gastric	+++
COLO 680N	carcinom la esofag cu celule scuamoase	+++
HCC1954	carcinom mamar ductal	+++
HPAF-II	adenocarcinom pancreatic	+++
HT-1080	fibrosarcom	+++
KALS-1	glioblastom	+++
KMBC-2	carcinom de vezică	+++
KMRC-3	carcinom renal cu celule clare	+++
MCAS	cistadenocarcinom mucinos ovarian	+++
MDA-MB-468	adenocarcinom mamar	+++
NCI-H1437	adenocarcinom pulmonar	+++
NCI-H1648	adenocarcinom pulmonar	+++
NCI-H1944	adenocarcinom pulmonar	+++
NCI-H1963	carcinom pulmonar cu microcelular	+++
NCI-H2291	adenocarcinom pulmonar	+++
NCI-H2444	carcinom pulmonar nonmicrocelular	+++
NCI-H441	adenocarcinom papilar pulmonar	+++
NUGC-3	adenocarcinom gastric	+++
SCaBER	carcinom de vezică cu celule scuamoase	+++
SF126	glioblastom multiform	+++
SK-MEL-2	melanom malign	+++
SK-MES-1	carcinom pulmonar cu celule scuamoase	+++
SNU-840	tumoare Brenner ovariană malignă	+++
T84	adenocarcinom de colon	+++
YD-10B	carcinom la limbă cu celule scuamoase	+++

Exemplul D: Inducerea nivelurilor de interferon beta prin tratamentul cu inhibitori PARP7

Figura 3 ilustrează inducerea nivelurilor de interferon-beta (IFN-β) de către inhibitorii PARP7 în celulele canceroase de colon CT26 la şoarece şi macrofagele RAW264.7 la şoarece în prezenţa unui agonist STING, DMXAA. Celulele CT26 au fost placate într-o placă cu 96 de godeuri şi lăsate să adere

peste noapte. Celulele au fost cotratate cu o titrare a dozei de inhibitor PARP7 şi 50 µg/mL DMXAA timp de 24 ore şi supernatanţii au fost recoltaţi şi procesaţi imediat prin ELISA (Invivogen, luex-mifnb) în conformitate cu instrucţiunile trusei. Limita de detecţie a testului a fost definită prin 2x cea mai scăzută concentraţie a curbei standard (LOD = 16 pg/mL). Concentraţiile de IFN-β interpolate din curba standard şi analiza de regresie neliniară au fost efectuate utilizând o ajustare cu 4 parametri (pantă variabilă) în GraphPad Prism.

Exemplul E: Inducerea fosforilării STAT1 prin tratamentul cu inhibitori PARP7

Figura 4 ilustrează inducerea fosforilării STAT1 de către un inhibitor PARP7 în celulele canceroase de colon CT26 la şoarece şi macrofagele RAW264.7 la şoarece. Celulele CT26 au fost placate în vase cu 6 godeuri şi au fost lăsate să adere peste noapte. Celulele au fost tratate cu inhibitor PARP7 (5 µM doză superioară, 1:3 diluţie serială) sau interferon-beta (10 ng/mL) timp de 24 ore înainte de recoltare prin răzuire pe gheaţă în tampon de lizare RIPA (Millipore, 20-188) cu protează HALT şi inhibitor de fosfatază (Thermo, 78444). Lizatele (30 µg) au fost supuse la imunocolorare western utilizând anticorpi primari diluaţi 1:1000 (Cell Signaling Technologies, 9167, 9172, şi 5174). După spălarea cu TBST, petele au fost incubate cu anticorp secundar (Licor, 926-32211) diluat la 1:15.000 în tampon de blocare şi ulterior au fost scanate utilizând un Licor Odyssey CLx Imager.

Exemplul F: Proliferarea celulelor CT26 în prezenţa inhibitorilor PARP7

Figura 5 ilustrează că inhibitorii PARP7 nu inhibă proliferarea celulelor CT26 in vitro. Celulele CT26 au fost placate într-o placă cu 384 de godeuri şi au fost lăsate să adere timp de câteva ore înainte de a fi tratate cu Compusul 18B. Celulele au fost incubate cu compus timp de 4 zile înainte de procesarea cu rectivul CellTiter-Glo (Promega). Luminiscenţa a fost măsurată cu un Perkin Elmer Envision şi inhibarea procentuală a fost calculată utilizând media cu vehiculul (DMSO) ca 0% inhibare. Analiza de regresie neliniară a fost efectuată utilizând o ajustare cu 4 parametri (pantă variabilă) în GraphPad Prism.

Exemplul G: Inhibarea creşterea tumorii prin tratamentul cu inhibitori PARP7

Figura 6 ilustrează că inhibitorii PARP7 reduc semnificativ creşterea tumorii în modelele singeneice murine (A) CT26 şi (B) 4T1. Pentru studiul CT26, şoarecii BALB/c au fost inoculaţi subcutanat la flancul drept cu celule CT26 pentru dezvoltarea tumorii. La patru zile după inocularea tumorală, au fost selectaţi 36 de şoareci cu dimensiunea tumorii variind de la 40-55 mm^3 (dimensiune medie a tumorii de 47 mm^3) şi atribuiţi în 3 grupuri utilizând randomizarea stratificată cu 12 şoareci în fiecare grup pe baza volumelor lor tumorale. Tratamentele au început din ziua următoare post randomizare (s-a definit ziua de randomizare ca ziua 0) şi au fost trataţi cu vehicul (0,5% metilceluloză +0,2% Tween 80), Compusul 98 (500mg/kg S.C. QD*21zile), Compusul 93A (100mg/kg S.C. BID* 21zile) respectiv. Dimensiunilele tumorii au fost măsurate de trei ori pe săptămână în timpul tratamentului. Întregul studiu a fost oprit în ziua 21.

Pentru studiul 4T1, şoarecii femele BALB/c au fost inoculaţi ortotopic în tamponul de grăsime mamară cu celule 4T1-luc2-1A4 pentru dezvoltarea tumorii. La opt zile după inocularea tumorală, au fost selectaţi 45 şoareci cu dimensiunea tumorii variind de la 63-88 mm^3 (dimensiunea medie a tumorii de 67 mm^3) şi atribuiţi în 3 grupuri utilizând randomizarea stratificată cu 15 şoareci în fiecare grup pe baza volumelor lor tumorale. Tratamentele au început din ziua următoare post randomizare (s-a definit ziua de randomizare ca D0) şi au fost trataţi cu vehicul (0,5% metilceluloză +0,2% Tween 80), Compusul 98 (500mg/kg S.C. QD*21zile), Compusul 93A (100mg/kg S.C. BID*21zile) respectiv. Dimensiunilele tumorii au fost măsurate de trei ori pe săptămână în timpul tratamentului. Întregul studiu a fost oprit în D20.

Volumul tumoral mediu şi SEM pentru ambele studii sunt reprezentate grafic. Semnificaţia statistică, calculată utilizând teste t neîmperecheate bidirecţionale în care fiecare grup de tratament a fost comparat cu controlul cu vehicul, este indicată de către un asterisc. Statisticile au fost efectuată pe grupuri cu mai puţin de 20% pierdere de animale (D21 pentru CT26, D17 pentru 4T1).

Exemplul H: Inhibarea creşterii tumorii prin dozarea orală cu un inhibitor PARP7

Efectul Compusului 561 asupra creşterii tumorii a fost studiat pe un model de xenografă de cancer pulmonar NCI-H1373 uman şi pe un model singeneic de cancer la colon CT26 murin.

Pentru studiul NCI-H1373, şoarecii SCID au fost inoculaţi subcutanat în flancul drept cu celule NCI-H1373 pentru dezvoltarea tumorii. După 5 zile de creştere a tumorii, şoarecii cu tumori de 89-148 mm^3 au fost randomizaţi în grupurile de tratament cu volume tumorale medii de 121 mm^3. Tratamentele au început din ziua următoare post randomizare (s-a definit ziua de randomizare ca ziua 0) şi au fost trataţi cu vehicul (50% Labrasol) sau Compusul 561 (62,5, 125, 250, şi 500 mg/kg) o dată pe zi timp de 28 zile prin gavaj oral. Volumele tumorale au fost determinate manual cu şublere la fiecare 2-3 zile. Volumul tumoral mediu şi SEM sunt reprezentate grafic. QD: o dată pe zi; PO: per administrare orală. Semnificaţia statistică este calculată utilizând ANOVA bifactorială urmată de teste post Bonferroni în care grupurile de tratament au fost comparate cu controlul cu vehicul (**** $P < 0,0001$). Figura 7A

ilustrează că administrarea o dată zilnic a Compusului 561 inhibitor al PARP7 reduce semnificativ creşterea tumorii la o xenografă de cancer pulmonar NCI-H1373 uman. În modelul de celule canceroase pulmonare umane NCI-H1373 la şoarece, Compusul 561 administrat la doze de 62,5 până la 500 mg/kg o dată pe zi timp de 28 zile, a cauzat regresia completă a tumorii la toate nivelurile de dozare.

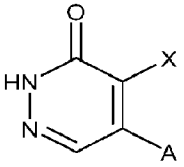
Pentru studiul CT26, şoarecii BALB/c au fost inoculaţi subcutanat în flancul drept cu celule CT26 pentru dezvoltarea tumorii. După 5 zile de la inocularea celulară, şoarecii cu tumori de 36-79 mm^3 au fost randomizaţi în grupurile de tratament cu volumele tumorale medii de 54 mm^3. Tratamentele au început din ziua următoare post randomizare (s-a definit ziua de randomizare ca ziua 0) şi au fost trataţi cu vehicul (25 sau 50% Labrasol) sau Compusul 561 BID (de 2 ori pe zi la fiecare 12 ore) la doze care variază de la 125-500 mg/kg sau QD (o dată pe zi) la 500 mg/kg timp de 21 zile prin gavaj oral sau ac subcutanat. Volumele tumorale au fost determinate manual cu şublere la fiecare 2-3 zile. Volumul tumoral mediu şi SEM sunt reprezentate grafic. BID: de două ori pe zi; PO: per administrare orală; QD: o dată pe zi; SC: per administrare subcutanată. Primele două doze pentru vehicul şi Compusul 561, de 500 mg/kg în grupurile QD au fost livrate prin injecţie subcutanată. Analiza statistică pentru inhibarea creşterii tumorale (TGI) a fost efectuată când cel puţin 8 din cei 10 şoareci au rămas în grupul tratat cu vehicul (ziua 16). Semnificaţia statistică este calculată utilizând ANOVA bifactorială urmată de teste post Bonferroni în care grupurile de tratament au fost comparate cu controlul cu vehicul (**** $P < 0,0001$). Figura 7B ilustrează că administrarea o dată sau de două ori zilnic a Compusului 561, inhibitor al PARP7, reduce semnificativ creşterea tumorii într-un model singeneic de cancer la colon CT26 murin.

(56) Referinţe bibliografice citate în raportul de documentare:

- WO-A1-2016/116602
- WO-A2-2019/055966

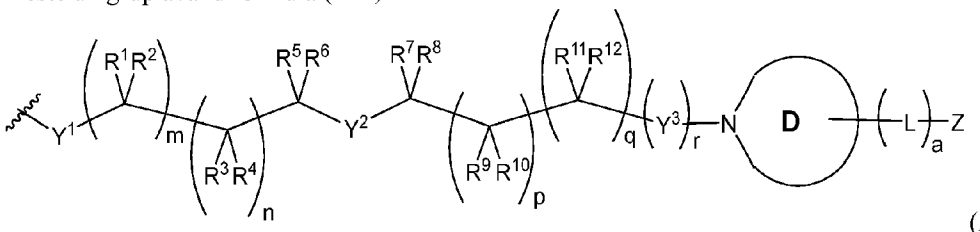
(57) Revendicări:

1. Un compus cu formula I:



I

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care:
X este Cl, Br, CH_3, CF_3, CN, OCH_3, etil, ciclopropil, SCH_3, sau izopropil;
A este un grup având formula (A-1):



(A-1)

Y^1, Y^2, şi Y^3 sunt fiecare selectaţi în mod independent dintre O, S, NR^Y, C(=O), C(=O)O, C(=O)NRY, S(=O), $S(=O)_2$, S(=O)NRY, $S(=O)_2NR^Y$ sau $NR^YC(=O)NR^Y$, în care fiecare R^Y este în mod independent H sau alchil C_{1-4};

L este alchilen C_{1-3}, O, S, NR^Y, C(=O), C(=O)O, C(=O)NR^Y, S(=O), S(=O)NRY, sau $NR^YC(=O)NR^Y$;

Z este H, Cy^Z, halo, alchil C_{1-6}, alchenil C_{2-6}, alchinil C_{2-6}, haloalchil C_{1-6}, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)R^b$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, şi $S(O)_2NR^cR^d$; în care respectivii alchil C_{1-6}, alchenil C_{2-6}, alchinil C_{2-6}, şi haloalchil C_{1-6} ai Z sunt fiecare substituiţi opţional cu 1, 2, 3, 4, sau 5 substituenţi

selectaţi în mod independent dintre Cy^Z, halo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, şi $S(O)_2NR^cR^d$;

Cy^Z este selectat dintre aril C_{6-10}, cicloalchil C_{3-7}, heteroaril cu 5-10 membri, şi heterocicloalchil cu 4-10 membri, fiecare substituit opţional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenţi selectaţi în mod independent dintre halo, alchil C_{1-6}, alchenil C_{2-6}, alchinil C_{2-6}, haloalchil C_{1-6}, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, şi $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, în care alchil, alchenil C_{2-6}, şi alchinil C_{2-6} sunt substituiţi opţional cu 1, 2, sau 3 substituenţi selectaţi în mod independent dintre halo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, şi $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

Inel D este o grupare heterocicloalchil monociclică sau policiclică cu 4-10 membri substituiţi opţional cu 1, 2, sau 3 grupări selectate în mod independent dintre halo, alchil C_{1-6}, alchenil C_{2-6}, alchinil C_{2-6}, haloalchil C_{1-6}, CN, NO_2, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$,$S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, şi $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, în care alchil C_{1-6}, alchenil C_{2-6}, şi alchinil C_{2-6} sunt fiecare substituiţi opţional cu 1, 2, sau 3 grupări selectate în mod independent dintre halo, CN, NO_2, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, şi $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$;

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, şi R^{12} sunt fiecare selectaţi în mod independent dintre H, halo, alchil C_{1-6}, alchenil C_{2-6}, alchinil C_{2-6}, haloalchil C_{1-6}, aril C_{6-10}, cicloalchil C_{3-7}, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10}-alchil C_{1-4}, cicloalchil C_{3-7}-alchil C_{1-4}, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C_{1-4}, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C_{1-4}, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2Rb^3$, şi $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$; în care respectivii alchil C_{1-6}, alchenil C_{2-6}, alchinil C_{2-6}, haloalchil C_{1-6}, aril C_{6-10}, cicloalchil C_{3-7}, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10}-alchil C_{1-4}, cicloalchil C_{3-7}-alchil C_{1-4}, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C_{1-4}, şi heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C_{1-4} ai respectivilor R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, şi R^{12} sunt fiecare substituiţi opţional cu 1, 2, 3, 4, sau 5 substituenţi selectaţi în mod independent dintre halo, alchil C_{1-6}, alchenil C_{2-6}, alchinil C_{2-6}, haloalchil C_{1-6}, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, şi $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

sau R^1 şi R^3 împreună cu atomii de carbon la care ei sunt ataşaţi formează un inel cicloalchil C_{5-10} sau un inel heterocicloalchil cu 5-10 membri, fiecare substituit opţional cu 1, 2, sau 3 substituenţi selectaţi în mod independent dintre halo, alchil C_{1-6}, alchenil C_{2-6}, alchinil C_{2-6}, haloalchil C_{1-6}, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2Rb^3$, şi $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

sau R^3 şi R^5 împreună cu atomii de carbon la care ei sunt ataşaţi formează un inel cicloalchil C_{5-10} sau un inel heterocicloalchil cu 5-10 membri, fiecare substituit opţional cu 1, 2, sau 3 substituenţi selectaţi în mod independent dintre halo, alchil C_{1-6}, alchenil C_{2-6}, alchinil C_{2-6}, haloalchil C_{1-6}, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2Rb^3$, şi $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

sau R^7 şi R^9 împreună cu atomii de carbon la care ei sunt ataşaţi formează un inel cicloalchil C_{5-10} sau un inel heterocicloalchil cu 5-10 membri, fiecare substituit opţional cu 1, 2, sau 3 substituenţi selectaţi în mod independent dintre halo, alchil C_{1-6}, alchenil C_{2-6}, alchinil C_{2-6}, haloalchil C_{1-6}, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, şi $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

sau R^9 şi R^{11} împreună cu atomii de carbon la care ei sunt ataşaţi formează un inel cicloalchil C_{5-10} sau un inel heterocicloalchil cu 5-10 membri, fiecare substituit opţional cu 1, 2, sau 3 substituenţi

selectaţi în mod independent dintre halo, alchil C_{1-6}, alchenil C_{2-6}, alchinil C_{2-6}, haloalchil C_{1-6}, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, şi $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

sau R^5 şi R^7 împreună cu atomii de carbon la care ei sunt ataşaţi şi împreună cu Y^2 formează un inel heterocicloalchil cu 5-10 membri substituit opţional cu 1, 2, sau 3 substituenţi selectaţi în mod independent dintre halo, alchil C_{1-6}, alchenil C_{2-6}, alchinil C_{2-6}, haloalchil C_{1-6}, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, şi $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

sau R^1 şi R^3 formează împreună o legătură dublă între atomii de carbon la care ei sunt ataşaţi;

sau R^3 şi R^5 formează împreună o legătură dublă între atomii de carbon la care ei sunt ataşaţi;

sau R^7 şi R^9 formează împreună o legătură dublă între atomii de carbon la care ei sunt ataşaţi;

sau R^9 şi R^{11} formează împreună o legătură dublă între atomii de carbon la care ei sunt ataşaţi;

sau R^9, R^{10}, R^{11}, şi R^{12} formează împreună o legătură triplă între atomii de carbon la care ei sunt ataşaţi;

fiecare R^a, R^b, R^c, R^d, R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, R^{d1}, R^{a2}, R^{b2}, R^{c2}, R^{d2}, R^{a3}, R^{b3}, R^{c3}, şi R^{d3} este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6}, haloalchil C_{1-6}, alchenil C_{2-6}, alchinil C_{2-6}, aril C_{6-10}, cicloalchil C_{3-7}, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10}-alchil C_{1-4}, cicloalchil C_{3-7}-alchil C_{1-4}, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C_{1-4}, şi heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C_{1-4}, în care respectivii alchil C_{1-6}, alchenil C_{2-6}, alchinil C_{2-6}, aril C_{6-10}, cicloalchil C_{3-7}, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10}-alchil C_{1-4}, cicloalchil C_{3-7}-alchil C_{1-4}, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C_{1-4}, şi heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C_{1-4} ai respectivilor R^a, R^b, R^c, R^d, R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, R^{d1}, R^{a2}, R^{b2}, R^{c2}, R^{d2}, R^{a3}, R^{b3}, R^{c3}, şi R^{d3} sunt substituiţi opţional cu 1, 2, sau 3 substituenţi selectaţi în mod independent dintre halo, alchil C_{1-4}, haloalchil C_{1-4}, alchenil C_{2-6}, alchinil C_{2-6}, CN, OR^{a7}, SR^{a7}, $C(O)R^{b7}$, $C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $C(O)OR^{a7}$, $OC(O)R^{b7}$, $OC(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(O)R^{b7}$, $NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(O)OR^{a7}$, $C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c3}R^{d7}$, $S(O)R^{b7}$, $S(O)NR^{c7}R^{d7}$, $S(O)_2R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$, şi $S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$;

sau R^c şi R^d împreună cu atomul de azot la care ei sunt ataşaţi formează o grupare heterocicloalchil cu 4-7 membri substituită opţional cu 1, 2, sau 3 substituenţi selectaţi în mod independent dintre CN, halo, alchil C_{1-4}, haloalchil C_{1-4}, haloalchil C_{1-6}, alchenil C_{2-6}, alchinil C_{2-6}, CN, OR^{a7}, SR^{a7}, $C(O)R^{b7}$, $C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $C(O)OR^{a7}$, $OC(O)R^{b7}$, $OC(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(O)R^{b7}$, $NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(O)OR^{a7}$, $C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c3}R^{d7}$, $S(O)R^{b7}$, $S(O)NR^{c7}R^{d7}$, $S(O)_2R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$, şi $S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$;

sau R^{c1} şi R^{d2} împreună cu atomul de azot la care ei sunt ataşaţi formează o grupare heterocicloalchil cu 4-7 membri substituită opţional cu 1, 2, sau 3 substituenţi selectaţi în mod independent dintre CN, halo, alchil C_{1-4}, haloalchil C_{1-4}, haloalchil C_{1-6}, alchenil C_{2-6}, alchinil C_{2-6}, CN, OR^{a7}, SR^{a7}, $C(O)R^{b7}$, $C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $C(O)OR^{a7}$, $OC(O)R^{b7}$, $OC(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(O)R^{b7}$, $NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(O)OR^{a7}$, $C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c3}R^{d7}$, $S(O)R^{b7}$, $S(O)NR^{c7}R^{d7}$, $S(O)_2R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$, şi $S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$;

sau R^{c2} şi R^{d2} împreună cu atomul de azot la care ei sunt ataşaţi formează o grupare heterocicloalchil cu 4-7 membri substituită opţional cu 1, 2, sau 3 substituenţi selectaţi în mod independent dintre CN, halo, alchil C_{1-4}, haloalchil C_{1-4}, haloalchil C_{1-6}, alchenil C_{2-6}, alchinil C_{2-6}, CN, OR^{a7}, SR^{a7}, $C(O)R^{b7}$, $C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $C(O)OR^{a7}$, $OC(O)R^{b7}$, $OC(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(O)R^{b7}$, $NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(O)OR^{a7}$, $C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c3}R^{d7}$, $S(O)R^{b7}$, $S(O)NR^{c7}R^{d7}$, $S(O)_2R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$, şi $S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$;

sau R^{c3} şi R^{d3} împreună cu atomul de azot la care ei sunt ataşaţi formează o grupare heterocicloalchil cu 4-7 membri substituită opţional cu 1, 2, sau 3 substituenţi selectaţi în mod independent dintre CN, halo, alchil C_{1-4}, haloalchil C_{1-4}, haloalchil C_{1-6}, alchenil C_{2-6}, alchinil C_{2-6}, CN, OR^{a7}, SR^{a7}, $C(O)R^{b7}$, $C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $C(O)OR^{a7}$, $OC(O)R^{b7}$, $OC(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(O)R^{b7}$, $NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(O)OR^{a7}$, $C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c3}R^{d7}$, $S(O)R^{b7}$, $S(O)NR^{c7}R^{d7}$, $S(O)_2R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$, şi $S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$;

R^{a7}, R^{b7}, R^{c7}, şi R^{d7} sunt selectaţi în mod independent dintre H, alchil C_{1-6}, haloalchil C_{1-6}, alchenil C_{2-6}, alchinil C_{2-6}, aril C_{6-10}, cicloalchil C_{3-7}, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10}-alchil C_{1-4}, cicloalchil C_{3-7}-alchil C_{1-4}, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C_{1-4}, şi heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C_{1-4}, în care respectivii alchil C_{1-6}, haloalchil C_{1-6}, alchenil C_{2-6}, alchinil C_{2-6}, aril C_{6-10}, cicloalchil C_{3-7}, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10}-alchil C_{1-4}, cicloalchil C_{3-7}-alchil C_{1-4}, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C_{1-4}, şi heterocicloalchil cu

4-10 membri-alchil C_{1-4} sunt fiecare substituiţi opţional cu 1, 2, sau 3 substituenţi selectaţi în mod independent dintre OH, CN, amino, halo, alchil C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalchil C_{1-6}, şi haloalcoxi C_{1-6};

fiecare R^e, R^{e1}, R^{e2}, R^{e3}, şi R^{e7} este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-4}, şi CN;

a este 0 sau 1;

m este 0 sau 1;

n este 0 sau 1;

p este 0 sau 1;

q este 0 sau 1;

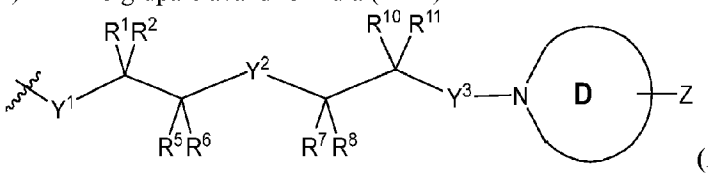
r este 0 sau 1;

în care oricare grupare heteroaril sau heterocicloalchil anterior menţionată cuprinde 1, 2, 3, sau 4 heteroatomi care formează inelul selectaţi în mod independent dintre O, N, şi S; şi

în care unul sau mai mulţi atomi de C sau N care formează inelul oricărei grupări heterocicloalchil anterior menţionate sunt substituiţi opţional cu o grupare oxo (=O).

2. Compusul conform revendicării 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia în care:

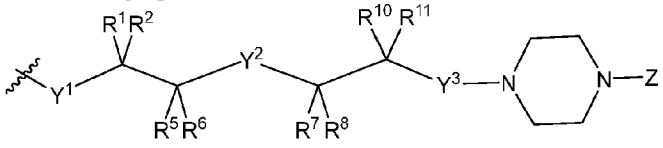
a) A este o grupare având formula (A-1a):



(A-1a);

sau

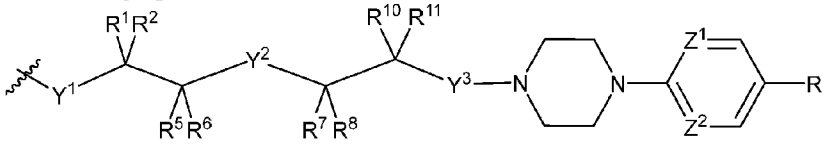
b) A este o grupare având formula (A-1b):



(A-1b);

sau

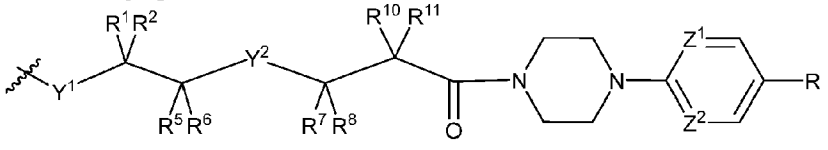
c) A este o grupare având formula (A-1c):



(A-1c);

în care Z^1 şi Z^2 sunt fiecare selectaţi în mod independent dintre N şi CH, şi în care R este CN, Cl, sau CF_3; sau

d) A este o grupare având formula (A-1d):



(A-1d);

în care Z^1 şi Z^2 sunt fiecare selectaţi în mod independent dintre N şi CH, şi în care R este CN, Cl, sau CF_3.

3. Compusul conform revendicării 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia în care L este NR^Y sau O.

4. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1-3, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X este CF_3, CH_3, CN, Cl sau Br.

5. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1-4, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care:

a) Y^1 este NR^Y sau O; sau

b) Y^1 este NR^Y, O, sau S; sau

c) Y^1 este NR^Y; sau

d) Y^1 este O.

6. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1-5, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care:

a) Y^2 este NR^Y sau O; sau

b) Y^2 este NR^Y, O, sau S; sau

c) Y^2 este O.

7. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1-6, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care

a) Y^3 este C(=O); sau

b) Y^3 este C(=O) sau $S(=O)_2$.

8. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1-7, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care:

a) R^Y este H sau C_{1-4} alchil; sau

b) R^Y este metil; sau

c) R^Y este H.

9. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1-8, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care:

a) Z este H, Cy^Z, halo, alchil C_{1-6}, haloalchil C_{1-6}, CN, NO_2, OR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, NR^cR^d, şi $NR^cC(O)R^b$; în care respectivii alchil C_{1-6} şi haloalchil C_{1-6} ai lui Z sunt fiecare substituiţi opţional cu 1, 2, 3, 4, sau 5 substituenţi selectaţi în mod independent dintre Cy^Z, halo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, şi $NR^cC(O)R^b$; sau

b) Z este Cy^Z.

10. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1-9, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care:

a) Cy^Z este selectat dintre heteroaril cu 5-10 membri şi heterocicloalchil cu 4-10 membri, fiecare substituit opţional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenţi selectaţi în mod independent dintre halo, alchil C_{1-6}, alchenil C_{2-6}, alchinil C_{2-6}, haloalchil C_{1-6}, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, şi $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, în care alchil, alchenil C_{2-6}, şi alchinil C_{2-6} sunt substituiţi opţional cu 1, 2, sau 3 substituenţi selectaţi în mod independent dintre halo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, şi $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$; sau

b) Cy^Z este heteroaril cu 5-10 membri, substituit opţional cu CN, CF_3, sau Cl; sau

c) Cy^Z este heteroaril cu 5-10 membri, substituit opţional cu CN, alchil C_{1-6}, haloalchil C_{1-6}, halo, sau $NR^{c1}R^{d1}$, în care alchil C_{1-6} este substituit opţional cu CN sau $NR^{c1}R^{d1}$; sau

d) Cy^Z este piridinil sau pirimidinil, fiecare substituit opţional cu CN, CF_3, sau Cl.

11. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1-10, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care:

a) Inelul D este o grupare heterocicloalchil monociclică sau policiclică cu 4-10 membri substituiţi opţional cu 1, 2, sau 3 grupări selectate în mod independent dintre halo, alchil C_{1-6}, haloalchil C_{1-6}, CN, NO_2, OR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, în care alchil C_{1-6} este substituit opţional cu 1, 2, sau 3 grupări selectate în mod independent dintre halo, CN, NO_2, OR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, şi $NR^{c2}C(O)R^{b2}$; sau

b) Inelul D este o grupare heterocicloalchil monociclică cu 4-10 membri; sau

c) Inelul D este piperazinil; sau

d) Inelul D este piperazinil, dihidropiridazinil, diazepanil, pirolidinil, sau hexahidropirolo[3,2-b]pirol-1(2H)-il.

12. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1-11, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care:

a) R^1 este H, halo, OR^{a3}, alchil C_{1-6}, aril C_{6-10}, heteroaril cu 5-10 membri, aril C_{6-10}-alchil C_{1-4}, în care respectivii alchil C_{1-6}, aril C_{6-10}, heteroaril cu 5-10 membri, sau aril C_{6-10}-alchil C_{1-4} sunt substituiţi opţional cu OR^{a3} sau $NR^{c3}R^{d3}$; sau

b) R^1 este H, halo, OR^{a3}, alchil C_{1-6}, aril C_{6-10}, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10}-alchil C_{1-4}, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C_{1-4}, sau heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C_{1-4}, în care respectivii alchil C_{1-6}, aril C_{6-10}, heteroaril cu 5-10 membri, aril C_{6-10}-alchil C_{1-4}, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C_{1-4} sau heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C_{1-4} sunt substituiţi opţional cu OR^{a3} sau $NR^{c3}R^{d3}$; sau

c) R^1 este alchil C_{1-6}; sau

d) R^1 este alchil C_{1-6}, substituit opţional cu OR^{a3}; sau

e) R^1 este H; sau

f) R^1 este metil, etil, sau izopropil; sau

g) R^1 este metoximetil sau hidroximetil; sau

h) R^1 este fenil, fenilmetil, sau piridinil.

13. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1-12, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care:

a) R^2 este H, halo, OR^{a3}, alchil C_{1-6}, aril C_{6-10}, heteroaril cu 5-10 membri, aril C_{6-10}-alchil C_{1-4}, în care respectivii alchil C_{1-6}, aril C_{6-10}, heteroaril cu 5-10 membri, sau aril C_{6-10}-alchil C_{1-4} sunt substituiţi opţional cu OR^{a3} sau $NR^{c3}R^{d3}$; sau

b) R^2 este OR^{a3}; sau

c) R^2 este H.

14. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1-13 sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care:

a) R^3 este H, halo, OR^{a3}, alchil C_{1-6}, aril C_{6-10}, heteroaril cu 5-10 membri, aril C_{6-10}-alchil C_{1-4}, în care respectivii alchil C_{1-6}, aril C_{6-10}, heteroaril cu 5-10 membri, sau aril C_{6-10}-alchil C_{1-4} sunt substituiţi opţional cu OR^{a3} sau $NR^{c3}R^{d3}$; sau

b) R^3 este H; sau

c) R^3 este metil, etil, sau izopropil; sau

d) R^3 este metoximetil sau hidroximetil; sau

e) R^3 este fenil, fenilmetil, sau piridinil.

15. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1-14, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care:

a) R^4 este H, halo, OR^{a3}, alchil C_{1-6}, aril C_{6-10}, heteroaril cu 5-10 membri, aril C_{6-10}-alchil C_{1-4}, în care respectivii alchil C_{1-6}, aril C_{6-10}, heteroaril cu 5-10 membri, sau aril C_{6-10}-alchil C_{1-4} sunt substituiţi opţional cu OR^{a3} sau $NR^{c3}R^{d3}$; sau

b) R^4 este H.

16. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1-15, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care:

a) R^5 este H, halo, OR^{a3}, alchil C_{1-6}, aril C_{6-10}, heteroaril cu 5-10 membri, aril C_{6-10}-alchil C_{1-4}, în care respectivii alchil C_{1-6}, aril C_{6-10}, heteroaril cu 5-10 membri, sau aril C_{6-10}-alchil C_{1-4} sunt substituiţi opţional cu OR^{a3} sau $NR^{c3}R^{d3}$; sau

b) R^5 este H; sau

c) R^5 este metil, etil, sau izopropil; sau

d) R^5 este metoximetil sau hidroximetil; sau

e) R^5 este fenil, fenilmetil, sau piridinil.

17. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1-16, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care:

a) R^6 este H, halo, OR^{a3}, alchil C_{1-6}, aril C_{6-10}, heteroaril cu 5-10 membri, aril C_{6-10}-alchil C_{1-4}, în care respectivii alchil C_{1-6}, aril C_{6-10}, heteroaril cu 5-10 membri, sau aril C_{6-10}-alchil C_{1-4} sunt substituiţi opţional cu OR^{a3} sau $NR^{c3}R^{d3}$; sau

b) R^6 este H.

18. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1-17, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care

a) R^7 este H, halo, OR^{a3}, alchil C_{1-6}, aril C_{6-10}, heteroaril cu 5-10 membri, aril C_{6-10}-alchil C_{1-4}, în care respectivii alchil C_{1-6}, aril C_{6-10}, heteroaril cu 5-10 membri, sau aril C_{6-10}-alchil C_{1-4} sunt substituiţi opţional cu OR^{a3} sau $NR^{c3}R^{d3}$; sau

b) R^7 este alchil C_{1-6}; sau
c) R^7 este metil.

19. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1-18, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care:
a) R^8 este H, halo, OR^{a3}, alchil C_{1-6}, aril C_{6-10}, heteroaril cu 5-10 membri, sau aril C_{6-10}-alchil C_{1-4}, în care respectivii alchil C_{1-6}, aril C_{6-10}, heteroaril cu 5-10 membri, sau aril C_{6-10}-alchil C_{1-4} sunt substituiţi opţional cu OR^{a3} sau $NR^{c3}R^{d3}$; sau
b) R^8 este H.

20. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1-19, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care:
a) R^9 este H, halo, OR^{a3}, alchil C_{1-6}, aril C_{6-10}, heteroaril cu 5-10 membri, sau aril C_{6-10}-alchil C_{1-4}, în care respectivii alchil C_{1-6}, aril C_{6-10}, heteroaril cu 5-10 membri, sau aril C_{6-10}-alchil C_{1-4} sunt substituiţi opţional cu OR^{a3} sau $NR^{c3}R^{d3}$; sau
b) R^9 este H.

21. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1-20, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care:
a) R^{10} este H, halo, OR^{a3}, alchil C_{1-6}, aril C_{6-10}, heteroaril cu 5-10 membri, sau aril C_{6-10}-alchil C_{1-4}, în care respectivii alchil C_{1-6}, aril C_{6-10}, heteroaril cu 5-10 membri, sau aril C_{6-10}-alchil C_{1-4} sunt substituiţi opţional cu OR^{a3} sau $NR^{c3}R^{d3}$; sau
b) R^{10} este H.

22. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1-21, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care:
a) R^{11} este H, halo, OR^{a3}, alchil C_{1-6}, aril C_{6-10}, heteroaril cu 5-10 membri, sau aril C_{6-10}-alchil C_{1-4}, în care respectivii alchil C_{1-6}, aril C_{6-10}, heteroaril cu 5-10 membri, sau aril C_{6-10}-alchil C_{1-4} sunt substituiţi opţional cu OR^{a3} sau $NR^{c3}R^{d3}$; sau
b) R^{11} este H.

23. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1-22, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care:
a) R^{12} este H, halo, OR^{a3}, alchil C_{1-6}, aril C_{6-10}, heteroaril cu 5-10 membri, sau aril C_{6-10}-alchil C_{1-4}, în care respectivii alchil C_{1-6}, aril C_{6-10}, heteroaril cu 5-10 membri, sau aril C_{6-10}-alchil C_{1-4} sunt substituiţi opţional cu OR^{a3} sau $NR^{c3}R^{d3}$; sau
b) R^{12} este H.

24. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1-13, 15, şi 17-23, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care:
a) R^3 şi R^5 împreună cu atomii de carbon la care ei sunt ataşaţi formează un inel cicloalchil C_{5-10} sau un inel heterocicloalchil cu 5-10 membri, fiecare substituit opţional cu 1, 2, sau 3 substituenţi selectaţi în mod independent dintre halo, alchil C_{1-6}, alchenil C_{2-6}, alchinil C_{2-6}, haloalchil C_{1-6}, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, şi $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$; sau
b) R^3 şi R^5 împreună cu atomii de carbon la care ei sunt ataşaţi formează un inel cicloalchil C_{5-10} sau un inel heterocicloalchil cu 5-10 membri; sau
c) R^3 şi R^5 împreună cu atomii de carbon la care ei sunt ataşaţi formează un inel tetrahidrofuranil; sau
d) R^3 şi R^5 împreună cu atomii de carbon la care ei sunt ataşaţi formează un inel ciclobutil sau ciclopentil.

25. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1-15, 17, şi 19-24, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care:
a) R^5 şi R^7 împreună cu atomii de carbon la care ei sunt ataşaţi şi împreună cu Y^2 formează un inel heterocicloalchil cu 5-10 membri substituit opţional cu 1, 2, sau 3 substituenţi selectaţi în mod independent dintre halo, alchil C_{1-6}, alchenil C_{2-6}, alchinil C_{2-6}, haloalchil C_{1-6}, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$,

$NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2Rb^3$, şi $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$; sau

b) R^5 şi R^7 împreună cu atomii de carbon la care ei sunt ataşaţi şi împreună cu Y^2 formează un inel heterocicloalchil cu 5-10 membri; sau

c) R^5 şi R^7 împreună cu atomii de carbon la care ei sunt ataşaţi şi împreună cu Y^2 formează un inel tetrahidrofuranil sau un inel tetrahidropiranil; sau

d) R^5 şi R^7 împreună cu atomii de carbon la care ei sunt ataşaţi şi împreună cu Y^2 formează un inel tetrahidrofuranil, un inel tetrahidropiranil, sau un inel pirolidinil.

26. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1 şi 3-25, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care m este 1.

27. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1 şi 3-26, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care n este 0.

28. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1 şi 3-27, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care p este 1.

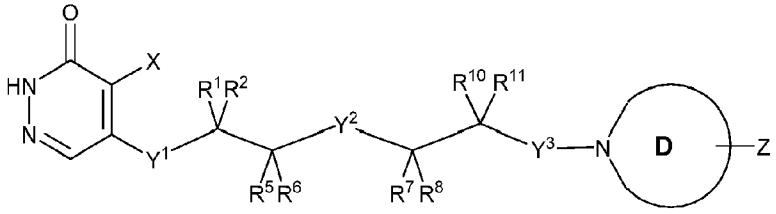
29. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1 şi 3-28, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care q este 0.

30. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1 şi 3-29, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care r este 1.

31. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1 şi 3-30, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care a este 0.

32. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1-2, şi 4-25, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, având:

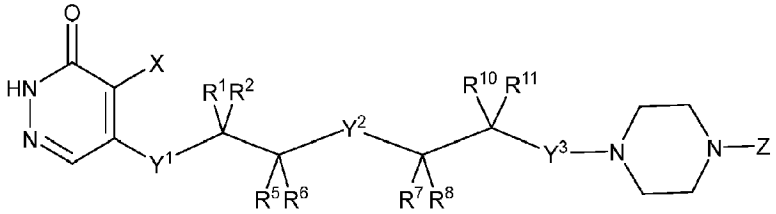
a) Formula IIa:



IIa;

sau

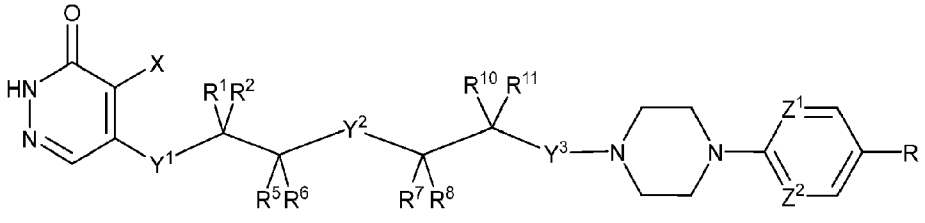
b) Formula IIb:



IIb;

sau

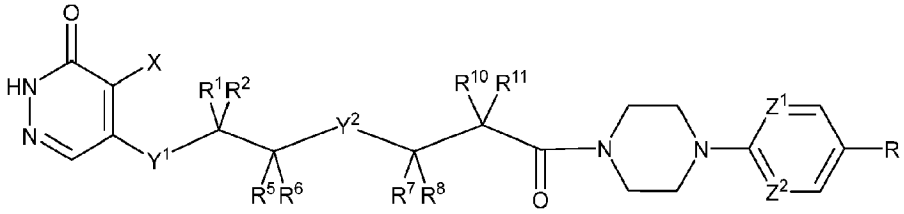
c) Formula IIc:



IIc;

în care Z^1 şi Z^2 sunt fiecare selectaţi în mod independent dintre N şi CH, şi în care R este CN, Cl, sau CF_3; sau

d) Formula IId:



IId;

în care Z^1 şi Z^2 sunt fiecare selectaţi în mod independent dintre N şi CH, şi în care R este CN, Cl, sau CF_3.

33. Compusul conform revendicării 1, în care compusul este 5-[[(2S)-1-(3-oxo-3-[4-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperazin-1-il]propoxi)propan-2-il]amino]-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

34. Compusul conform revendicării 33, în care compusul este cristalin.

35. Compusul conform revendicării 33 sau 34, în care compusul are:

a) cel puţin un maxim XRPD caracteristic selectat dintre aproximativ 5,8, aproximativ 10,8, aproximativ 11,9, şi aproximativ 17,2 grade 2-teta; sau

b) cel puţin un maxim XRPD caracteristic selectat dintre aproximativ 5,8, aproximativ 10,8, aproximativ 11,9, aproximativ 13,3, aproximativ 13,5, aproximativ 15,5, şi aproximativ 17,2 grade 2-teta; sau

c) un tipar XRPD tipar cu maxime caracteristice cum s-a prezentat substanţial în Figura 8.

36. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 33-35, în care compusul are:

a) o diagramă DSC **caracterizat prin** a avea un maxim endotermic la o temperatură de aproximativ 174°C; sau

b) o termogramă DSC substanţial cum s-a reprezentat în Figura 9.

37. O compoziţie farmaceutică cuprinzând un compus conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 36, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, şi cel puţin un purtător acceptabil farmaceutic.

38. Un compus conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 36, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare a cancerului la un pacient care are nevoie de tratament, metoda cuprinzând administrarea la pacientul menţionat a unei cantităţi eficiente terapeutic dintr-un compus, sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

39. Compusul, sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia pentru utilizare în conformitate cu revendicarea 38, în care respectivul cancer este cancer la sân, cancer al sistemului nervos central, cancer de endometriu, cancer la rinichi, cancer la intestinul gros, cancer pulmonar, cancer de esofag, cancer ovarian, cancer pancreatic, cancer la prostată, cancer la stomac, cancer la cap şi gât (cancer aerodigestiv superior), cancer al tractului urinar, sau cancer la colon.

FIG 1A

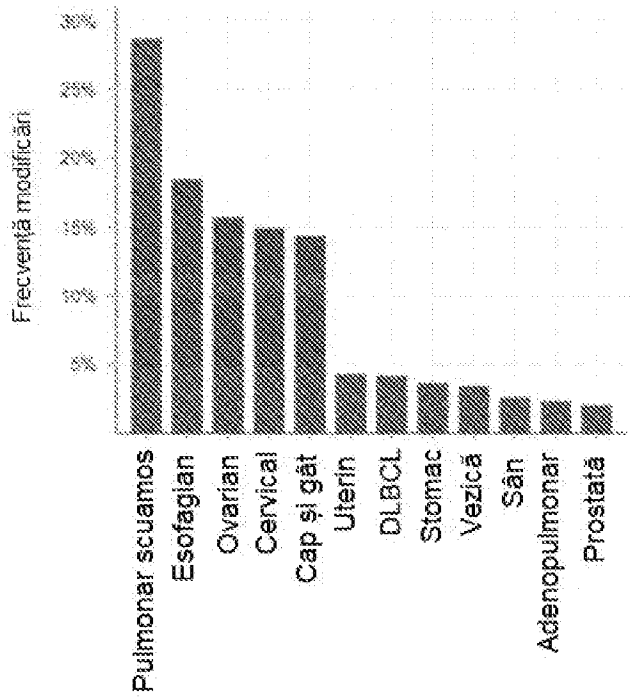


FIG. 1B

a.

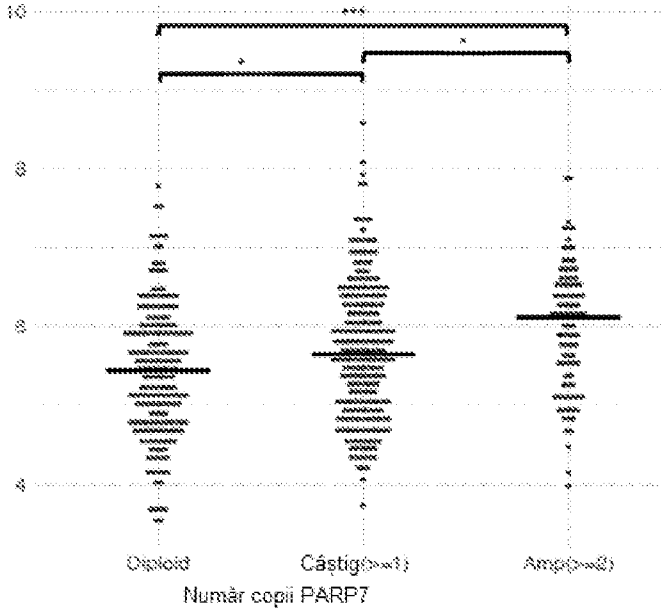


FIG 2

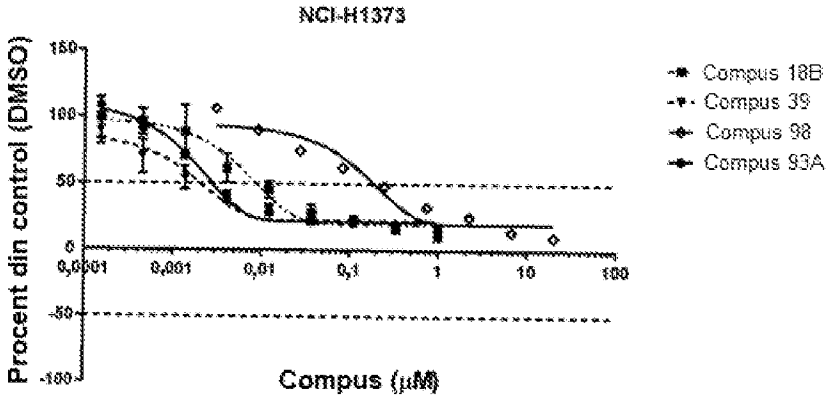


FIG. 3

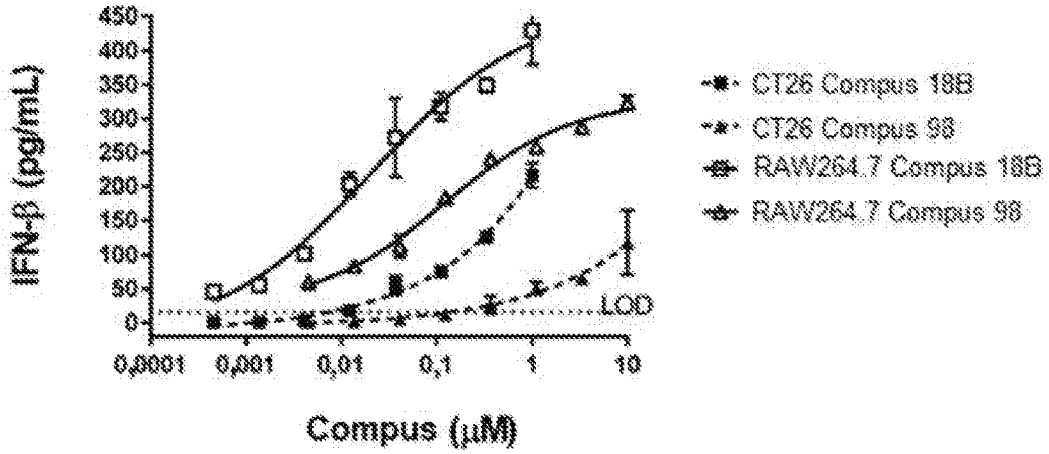


FIG. 4

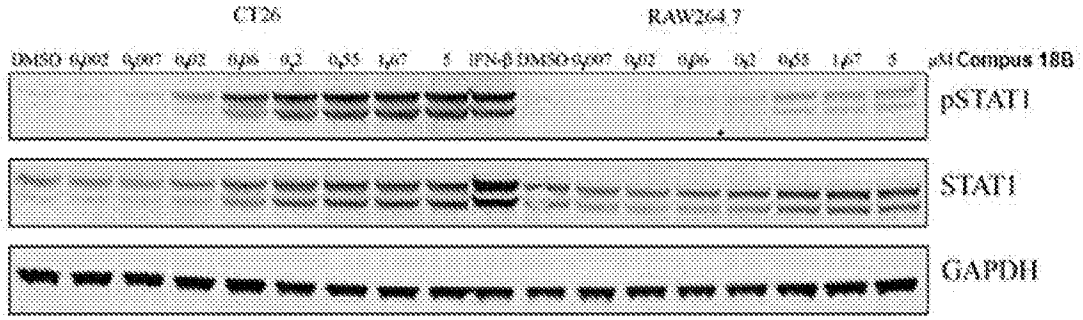


FIG. 5

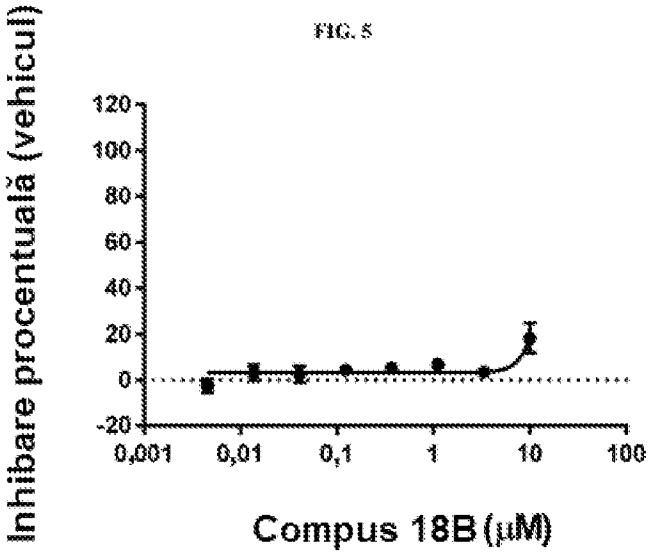


FIG. 6A

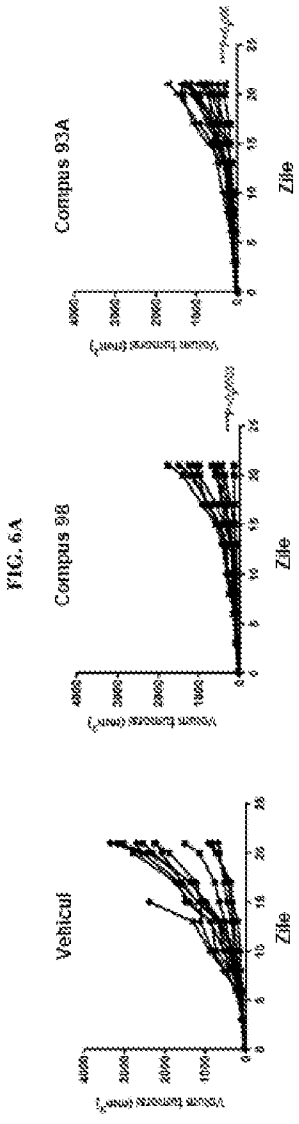
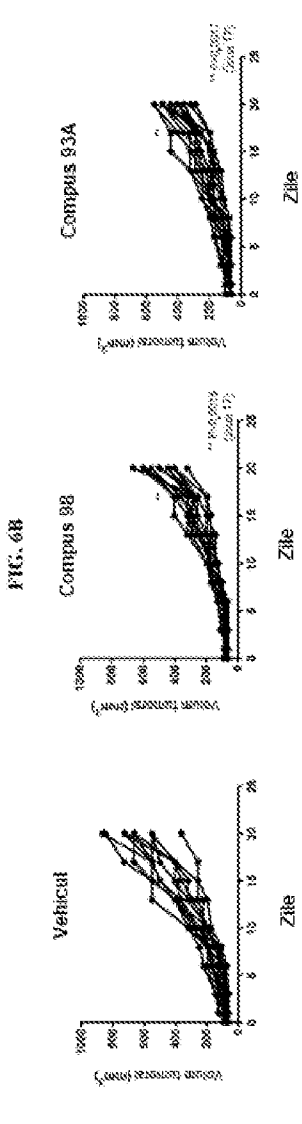


FIG. 6B



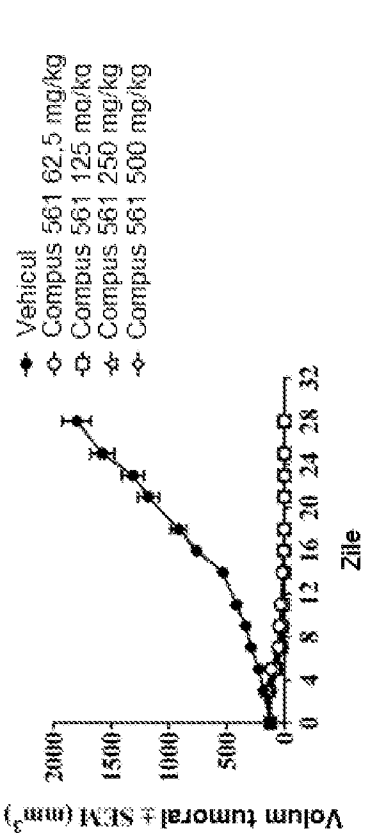

Vehicul
Compus 561 62,5 mg/kg
Compus 561 125 mg/kg
Compus 561 250 mg/kg
Compus 561 500 mg/kg
Volum tumoral ± SEM (mm³)
2000
1500
1000
500
0
0 4 8 12 16 20 24 28 32
Zile

FIG 7A

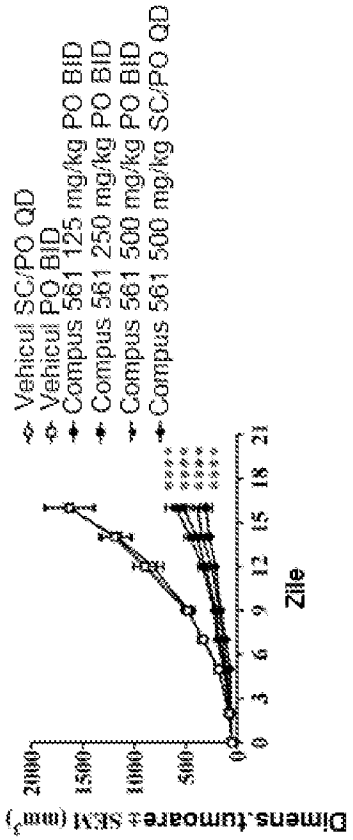

Vehicul SC/PO QD
Vehicul PO BID
Compus 561 125 mg/kg PO BID
Compus 561 250 mg/kg PO BID
Compus 561 500 mg/kg PO BID
Compus 561 500 mg/kg SC/PO QD
Dimens.tumoare ± SEM (mm³)
2000
1500
1000
500
0
0 3 6 9 12 15 18 21
Zile

FIG 7B

FIG. 8

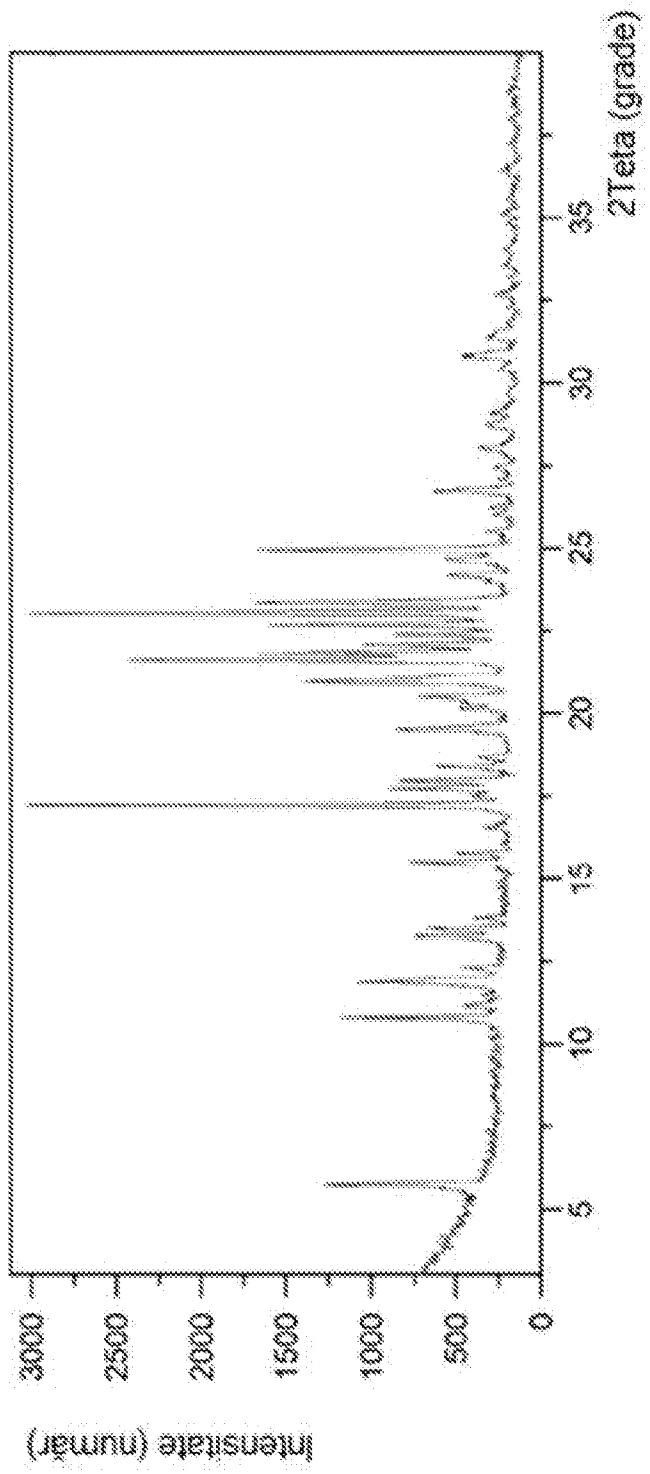

Intensitate (numar)
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
5
10
15
20
25
30
35
2Teta (grade)

FIG. 9

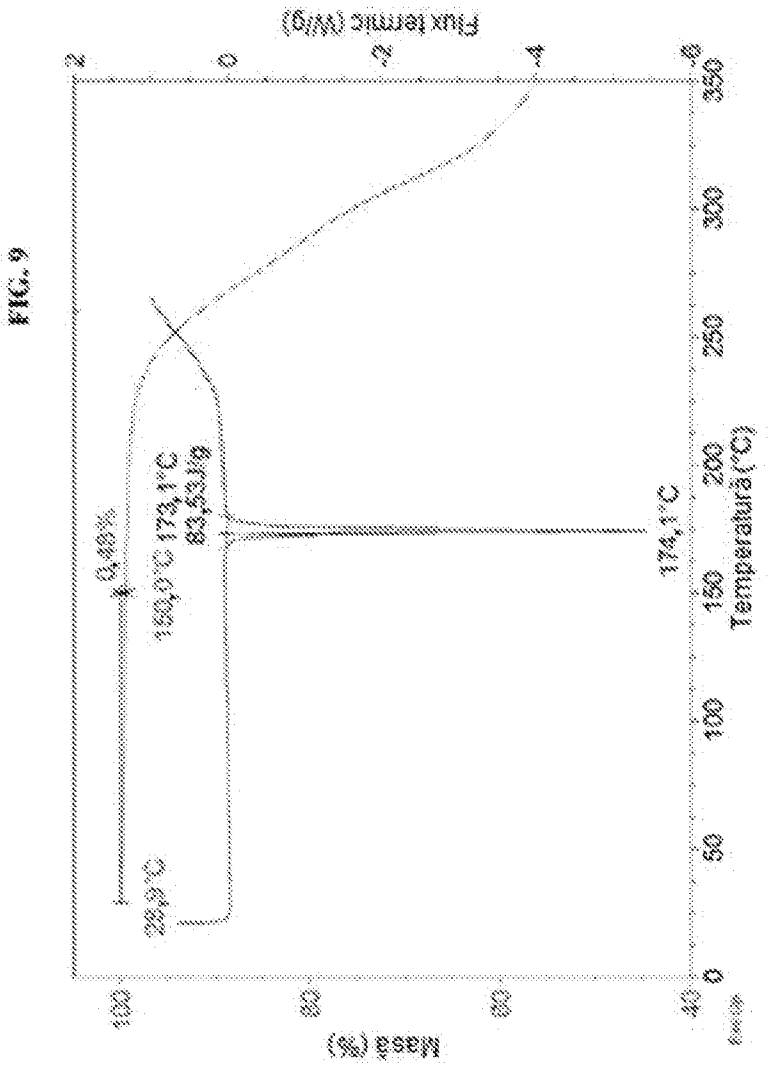
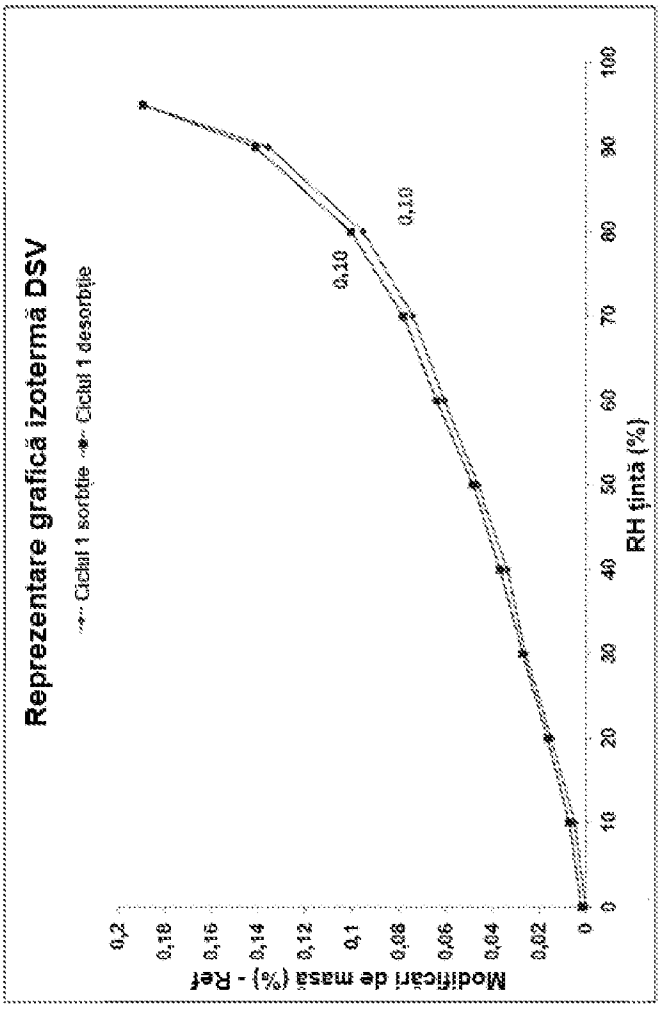

Flux termic (W/g)
Massă (%)
Temperatură (°C)
0,46%
160,0°C 173,1°C
83,53J/g
174,1°C
28,9°C

FIG. 10


Reprezentare grafică izotermă DSV
Ciclul 1 sorbție
Ciclul 1 desorbție
Modificări de masă (%) - Ref
RH țintă (%)
0,18
0,18
0,2
0,18
0,16
0,14
0,12
0,1
0,08
0,06
0,04
0,02
0
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100