



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0036298

(51)⁷ C07D 487/04; A61K 31/519

(13) B

(21) 1-2019-04850

(22) 03/09/2014

(62) 1-2016-00813

(86) PCT/EP2014/068640 03/09/2014

(87) WO 2015/032769 12/03/2015

(30) 13183385.7 06/09/2013 EP

(45) 25/07/2023 424

(43) 25/12/2019 381A

(73) F. Hoffmann-La Roche AG (CH)

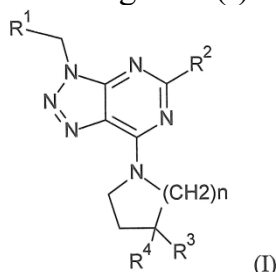
Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel, Switzerland

(72) ROEVER, Stephan (DE); ROGERS-EVANS, Mark (GB); NETTEKOVEN, Matthias (DE); SCHMITT, Sébastien (FR); GRETHER, Uwe (DE); KIMBARA, Atsushi (JP).

(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT TRIAZOLO[4,5-D]PYRIMIDIN, QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT NÀY VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA NÓ

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I):



trong đó R¹ đến R⁴ là như được xác định trong phần mô tả và trong các điểm yêu cầu bảo hộ. Hợp chất có công thức (I) này có thể được dùng làm thuốc. Sáng chế còn đề cập đến quy trình điều chế hợp chất này và dược phẩm chứa nó.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất hữu cơ hữu ích dùng để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh ở động vật có vú, và cụ thể, hợp chất này là chất chủ vận được ưu tiên của thụ thể canabinoit 2.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Thụ thể canabinoit là một nhóm thụ thể màng tế bào thuộc siêu họ thụ thể bắt cặp với protein G. Hiện có hai nhóm phụ đã biết, được gọi là thụ thể canabinoit 1 (CB1) và thụ thể canabinoit 2 (CB2). Thụ thể CB1 chủ yếu được biểu hiện trong hệ thần kinh trung ương (tức là trong hạnh nhân tiểu não, hải mã) và có mặt với lượng ít hơn ở ngoại biên. CB2, mà được mã hóa bởi gen CNR2, được biểu hiện phần lớn ở ngoại vi, trên các tế bào của hệ miễn dịch, như các đại thực bào và các tế bào T (Ashton, J. C. et al. *Curr Neuroparmacol* 2007, 5(2), 73-80; Miller, A. M. et al. *Br J Pharmacol* 2008, 153(2), 299-308; Centonze, D., et al. *Curr Pharm Des* 2008, 14(23), 2370-42), và trong hệ thống dạ dày ruột non (Wright, K. L. et al. *Br J Pharmacol* 2008, 153(2), 263-70). Thụ thể CB2 cũng được phân bố rộng khắp trong não, ở đó nó được tìm thấy chủ yếu trên tế bào vi thần kinh đệm và không phải các noron (Cabral, G. A. et al. *Br J Pharmacol* 2008, 153(2): 240-51).

Sự quan tâm đối với các chất chủ vận thụ thể CB2 vẫn tiếp tục gia tăng trong thập kỷ qua (hiện nay có từ 30 đến 40 đơn xin cấp patent/năm) do trên thực tế, một vài hợp chất trước đó đã được chỉ ra là có tác dụng có lợi trên các mô hình tiền lâm sàng đối với nhiều bệnh ở người bao gồm chứng đau mạn tính (Beltramo, M. *Mini Rev Med Chem* 2009, 9(1), 11-25), xơ vữa động mạch (Mach, F. et al. *J Neuroendocrinol* 2008, 20 Suppl 1, 53-7), điều hòa khối lượng xương (Bab, I. et al. *Br J Pharmacol* 2008, 153(2), 182-8), viêm thần kinh (Cabral, G. A. et al. *J Leukoc Biol* 2005, 78(6), 1192-7), tổn thương do thiếu máu cục bộ/tái tưới máu (Pacher, P. et al. *Br J Pharmacol* 2008, 153(2), 252-62), bệnh xơ hóa toàn thân (Akhmetshina, A. et al. *Arthritis Rheum* 2009, 60(4), 1129-36; Garcia-Gonzalez, E. et al. *Rheumatology (Oxford)* 2009, 48(9), 1050-

6), bệnh xơ hóa gan (Julien, B. et al. Gastroenterology 2005, 128(3), 742-55; Munoz-Luque, J. et al. J Pharmacol Exp Ther 2008, 324(2), 475-83).

Tổn thương do thiếu máu cục bộ/tái tưới máu (I/R) là nguyên nhân chính gây phá hủy mô xuất hiện ở các tình trạng bệnh lý như đột quy, bệnh nhồi máu cơ tim, tim phổi nhân tạo và các phẫu thuật mạch khác, và cấy ghép cơ quan, cũng như là cơ chế chính gây phá hủy bộ phận cuối dây thần kinh cảm giác, gây biến chứng sốc tuần hoàn ở nhiều căn bệnh khác nhau. Tất cả các tình trạng bệnh lý này được đặc trưng bởi sự phá vỡ hệ thống cung cấp máu bình thường, dẫn đến việc cung cấp oxy không đủ cho mô. Quá trình tái cấp oxy, ví dụ, tái tưới máu là giải pháp điều trị cuối cùng để khôi phục việc cung cấp oxy bình thường cho mô. Tuy nhiên, máu thiếu oxy và các dưỡng chất dẫn tới các tình trạng bệnh trong đó nếu phục hồi tuần hoàn sẽ dẫn đến gây tổn thương cho mô. Tổn thương tái tưới máu một phần là do đáp ứng viêm của các mô tổn thương. Các bạch cầu, được cung cấp cho vùng này khi máu tuần hoàn trở lại, sẽ giải phóng chất mang yếu tố viêm như intolokin cũng như các gốc tự do để đáp ứng với việc mô bị tổn thương. Dòng chảy của máu được khôi phục sẽ đưa oxy trở lại các tế bào, gây tổn thương cho protein tế bào, ADN, và màng sinh chất.

Hiện tượng tiền thích nghi trong chứng thiếu máu cục bộ (RIPC) là cơ chế bảo vệ nội tại của cơ thể chống lại tổn thương do chứng thiếu máu cục bộ và sự tái tưới máu gây ra. Nó mô tả hiện tượng đáng quan tâm trong đó chứng thiếu máu cục bộ và tái tưới máu thoáng qua không gây chết xảy ra trong một cơ quan hoặc một mô, tạo ra tính đề kháng với các thương tổn do tái tưới máu và thiếu máu cục bộ “gây chết” trong cơ quan hoặc mô từ cách xa nơi xảy ra hiện tượng này. Cơ chế thực sự mà thông qua đó chứng thiếu máu cục bộ và tái tưới máu thoáng qua diễn ra ở cơ quan hoặc mô tạo ra khả năng bảo vệ hiện chưa được biết đến mặc dù một vài giả thuyết đã được đưa ra.

Giả thuyết về thể dịch cho rằng các chất nội sinh (như adenosin, bradykinin, opioit, CGRP, endocannabinoid, Angiotensin I hoặc một số chất khác như yếu tố thể dịch chưa xác định được) được tạo ra trong cơ quan hoặc mô từ xa đi vào dòng máu và hoạt hóa thụ thể tương ứng của nó trong mô đích và do đó khôi phục các quá trình bảo vệ tim mạch khác nhau trong tế bào mà thường xuất hiện cùng với hiện tượng tiền thích nghi trong chứng thiếu máu cục bộ.

Các số liệu gần đây cho thấy các endocannabinoid và các thụ thể của chúng, cụ thể CB2 là có thể có liên quan đến hiện tượng tiền thích nghi này và góp phần ngăn ngừa tổn thương do tái tưới máu gây ra bằng cách điều hòa giảm đáp ứng viêm (Pacher, P. et al. *Br J Pharmacol* 2008, 153(2), 252-62). Cụ thể, các nghiên cứu gần đây sử dụng chất chủ vận công cụ CB2 đã chứng minh được hiệu lực của chất chủ vận này trong việc làm giảm thương tổn I/R trong tim (Defer, N. et al. *Faseb J* 2009, 23(7), 2120-30), não (Zhang, M. et al. *J Cereb Blood Flow Metab* 2007, 27(7), 1387-96), gan (Batkai, S. et al. *Faseb J* 2007, 21(8), 1788-800) và thận (Feizi, A. et al. *Exp Toxicol Pathol* 2008, 60(4-5), 405-10).

Ngoài ra, trong những năm gần đây, ngày càng có nhiều tài liệu chỉ ra rằng CB2 cũng có thể đáng quan tâm trong việc thiết lập tình trạng tiền mạn tính và mạn tính. Việc điều hòa tăng đặc hiệu đối với CB1 và CB2 có liên quan trong mô hình động vật mắc bệnh mạn tính có liên quan đến bệnh xơ hóa (Garcia-Gonzalez, E. et al. *Rheumatology (Oxford)* 2009, 48(9), 1050-6; Yang, Y. Y. et al. *Liver Int* 2009, 29(5), 678-85) với biểu hiện CB2 liên quan trong các nguyên bào xơ cơ, các tế bào này chịu trách nhiệm cho tiến trình xơ hóa.

Trên thực tế, việc hoạt hóa thụ thể CB2 bằng chất chủ vận CB2 chọn lọc đã được chỉ ra là tạo ra tác dụng chống xơ hóa ở bệnh xơ cứng toàn thân lan tỏa (Garcia-Gonzalez, E. et al. *Rheumatology (Oxford)* 2009, 48(9), 1050-6) và thụ thể CB2 đóng vai trò như đích quan trọng trong chứng xơ hóa da thử nghiệm (Akhmetshina, A. et al. *Arthritis Rheum* 2009, 60(4), 1129-36) và trong sinh lý bệnh ở gan, bao gồm chứng xơ hóa liên quan đến các bệnh gan mạn tính (Lotersztajn, S. et al. *Gastroenterol Clin Biol* 2007, 31(3), 255-8; Mallat, A. et al. *Expert Opin Ther Targets* 2007, 11(3), 403-9; Lotersztajn, S. et al. *Br J Pharmacol* 2008, 153(2), 286-9).

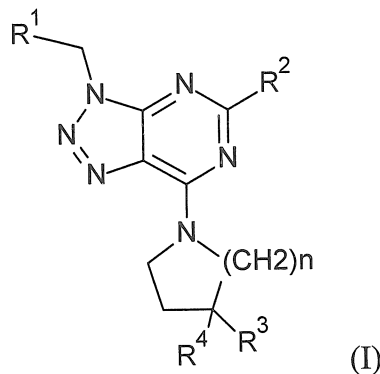
Các thông tin về tình trạng kỹ thuật khác có thể được tìm thấy trong công bố đơn quốc tế số WO2013/076182 và WO2013/068306.

Các hợp chất theo sáng chế liên kết và điều biến thụ thể CB2 và có hoạt tính thấp hơn đối với thụ thể CB1.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế nhằm đề xuất hợp chất mới có tác dụng điều biến thụ thể cannabinoid 2.

Cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I):



trong đó:

R¹ là haloalkyl, halophenyl, alkoxyphenyl, alkyl-1,2,5-oxadiazolyl, haloalkylphenyl, alkylsulfonylphenyl, halopyridinyl hoặc alkyltetrazolyl;

R² là alkylamino, xycloalkylamino, alkyloxetanylamino, (xycloalkyl)(alkyl)amino, haloalkyloxy, alkoxy, xycloalkylalkoxy, xycloalkyloxy, oxetanyloxy, alkyloxetanylalkyloxy, alkynyloxy, alkoxyalkoxy, hydroxyalkyloxy, alkylsulfanyl, haloalkylsulfanyl, alkylsulfonyl, hydroxyalkylsulfanyl, hydroxyalkylsulfonyl hoặc alkoxyalkylsulfonyl;

R³ và R⁴ độc lập được chọn từ hydro, halogen, hydroxyl, alkylcarbonylamino và alkyl, với điều kiện là cả R³ và R⁴ không cùng là hydro; và

n bằng 1 hoặc 2;

hoặc muối được dụng hoặc este của nó;

với điều kiện là không bao gồm (S)-1-[3-(4-metoxi-benzyl)-5-(2,2,2-triflo-etoxy)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-ol.

Hợp chất có công thức (I) là đặc hiệu hữu ích trong việc điều trị hoặc phòng ngừa, ví dụ, chứng đau, xơ vữa động mạch, thoái hóa điểm vàng do tuổi tác, bệnh thận

do đái tháo đường, bệnh glôcôm, bệnh đái tháo đường, viêm, bệnh viêm ruột, tổn thương do thiếu máu cục bộ-tái tưới máu, suy gan cấp, bệnh xơ hóa gan, bệnh xơ hóa phổi, bệnh xơ hóa thận, bệnh xơ hóa toàn thân, đào thải mảnh ghép cấp tính, bệnh thận ghép mãn tính, bệnh thận đái tháo đường, bệnh thận tiểu cầu, bệnh cơ tim, suy tim, chứng thiếu máu cục bộ cơ tim, bệnh nhồi máu cơ tim, bệnh xơ cứng toàn thân, tổn thương do nhiệt, bỏng, sẹo phì đại, u sùi, sốt viêm lợi, xơ gan hoặc u gan, điều hòa khối lượng xương, thoái hóa thần kinh, đột quỵ, cơn thiếu máu cục thoáng qua hoặc viêm màng mạch nhỏ.

Mô tả chi tiết sáng chế

Trong bản mô tả sáng chế này, thuật ngữ “alkyl”, một mình hoặc kết hợp với nhóm khác, dùng để chỉ nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 8 nguyên tử cacbon, cụ thể là nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon và cụ thể hơn là nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Các ví dụ về các nhóm C₁-C₈ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert.-butyl, các pentyl đồng phân, các hexyl đồng phân, các heptyl đồng phân và các octyl đồng phân. Các ví dụ cụ thể về alkyl là metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n.-butyl, isobutyl, tert.-butyl, và neopentyl.

Thuật ngữ “xycloalkyl”, một mình hoặc kết hợp với nhóm khác, dùng để chỉ vòng xycloalkyl có từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon và cụ thể là vòng xycloalkyl có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon. Các ví dụ về xycloalkyl là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl và xyclohexyl, xycloheptyl và xyclooctyl. Các ví dụ cụ thể về “xycloalkyl” là xyclopropyl và xyclobutyl.

Thuật ngữ “alkenyl”, một mình hoặc kết hợp với nhóm khác, dùng để chỉ gốc hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa liên kết đôi và có đến 8, tốt hơn là có đến 6, cụ thể tốt hơn là có đến 4 nguyên tử cacbon. Các ví dụ về các nhóm alkenyl là etenyl, 1-propenyl, 2-propenyl, isopropenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 3-butenyl và isobutenyl. Ví dụ được ưu tiên là 2-propenyl.

Thuật ngữ “alkynyl”, một mình hoặc kết hợp với nhóm khác, dùng để chỉ gốc hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa một liên kết ba và có đến 8, tốt hơn là

có đến 6, cụ thể tốt hơn là có đến 4 nguyên tử cacbon. Một ví dụ cụ thể về nhóm alkynyl là propinyl.

Thuật ngữ “alkoxy”, một mình hoặc kết hợp với nhóm khác, dùng để chỉ nhóm có công thức alkyl-O- trong đó thuật ngữ “alkyl” có nghĩa được nêu trước đây, như metoxy, etoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy, sec-butoxy và tert.-butoxy. “Alkoxy” cụ thể là metoxy, etoxy, n-propyloxy, isopropyloxy, isobutyloxy, tert.-butyloxy và neopentyloxy.

Các thuật ngữ “halogen” hoặc “halo”, một mình hoặc kết hợp với nhóm khác, dùng để chỉ flo, clo, brom hoặc iot và cụ thể là flo, clo hoặc brom, cụ thể hơn là flo và clo. Thuật ngữ “halo”, kết hợp với nhóm khác, dùng để chỉ sự thay thế của nhóm đã nêu bằng ít nhất một halogen, cụ thể là được thế bằng một đến năm halogen, cụ thể là từ một đến bốn halogen, tức là một, hai, ba hoặc bốn halogen. “Halogen” cụ thể là flo, clo và brom.

Thuật ngữ “haloalkyl”, một mình hoặc kết hợp với nhóm khác, dùng để chỉ nhóm alkyl được thế bằng ít nhất một halogen, cụ thể là được thế bằng một đến năm halogen, cụ thể là một đến ba halogen. “Haloalkyl” cụ thể là triflometyl, trifloetyl và triflopropyl.

Các thuật ngữ “haloalkyloxy” hoặc “haloalkoxy”, một mình hoặc kết hợp với nhóm khác, dùng để chỉ nhóm alkyloxy được thế bằng ít nhất một halogen, cụ thể là được thế bằng một đến năm halogen, cụ thể là một đến ba halogen. “Haloalkyloxy” cụ thể là trifloetyloxy, triflopropyloxy, floetyloxy, difloetyloxy và diflopropyloxy.

Các thuật ngữ “hydroxyl” và “hydroxy”, một mình hoặc kết hợp với nhóm khác, dùng để chỉ nhóm -OH.

Thuật ngữ “oxy”, một mình hoặc kết hợp với nhóm khác, dùng để chỉ nhóm -O-.

Thuật ngữ “amino”, một mình hoặc kết hợp với nhóm khác, dùng để chỉ nhóm amino bậc một (-NH₂), nhóm amino bậc hai (-NH-), hoặc nhóm amino bậc ba (-N-). Amino cụ thể là -NH-.

Thuật ngữ “sulfonyl”, một mình hoặc kết hợp với nhóm khác, dùng để chỉ nhóm $-S(O)_2-$.

Thuật ngữ “sulfanyl”, một mình hoặc kết hợp với nhóm khác, dùng để chỉ nhóm $-S-$.

Thuật ngữ “muối được dụng” đề cập đến các muối giữ được hiệu quả sinh học và các tính chất của các bazơ tự do hoặc các axit tự do, mà có hiệu quả sinh học và hiệu quả mong muốn khác. Các muối được tạo ra với các axit vô cơ như axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric, cụ thể là axit clohydric, và các axit hữu cơ như axit axetic, axit propionic, axit glycolic, axit pyruvic, axit oxalic, axit maleic, axit malonic, axit succinic, axit fumaric, axit tartaric, axit citric, axit benzoic, axit cinnamic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit p-toluensulfonic, axit salicylic, N-acetylcysteine. Ngoài ra, các muối này có thể được điều chế bằng cách bổ sung bazơ vô cơ hoặc bazơ hữu cơ vào axit tự do. Các muối thu được từ bazơ vô cơ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các muối natri, kali, lithi, amoni, canxi, magie. Các muối thu được từ các bazơ hữu cơ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các muối của các amin bậc một, bậc hai và bậc ba, các amin được thể bao gồm các amin được thể có trong tự nhiên, các amin vòng và nhựa trao đổi ion bazơ, như nhựa isopropylamin, trimethylamin, diethylamin, triethylamin, tripropylamin, etanolamin, lysin, arginin, N-ethylpiperidin, piperidin, polyamin. Hợp chất có công thức (I) cũng có thể có mặt ở dạng ion lưỡng tính. Các muối được dụng được ưu tiên đặc biệt của các hợp chất có công thức (I) là các muối của axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit phosphoric và axit metansulfonic.

“Este được dụng” nghĩa là hợp chất có công thức chung (I) có thể được tạo dẫn xuất ở các nhóm chức để tạo ra các dẫn xuất mà có khả năng chuyển hóa thành các hợp chất gốc *in vivo*. Các ví dụ về các hợp chất này bao gồm các dẫn xuất este có thể chấp nhận về mặt sinh lý và không bền về mặt chuyển hóa, như các metoxymetyl este, các methylthiometyl este và các pivaloyloxymetyl este.

Nếu một trong các nguyên liệu ban đầu hoặc các hợp chất có công thức (I) chứa một hoặc nhiều nhóm chức mà không ổn định hoặc dễ phản ứng trong các điều kiện phản ứng của một hoặc nhiều bước phản ứng, thì các nhóm bảo vệ thích hợp (như

được mô tả ví dụ trong: “Protective Groups in Organic Chemistry” bởi T. W. Greene và P. G. M. Wuts, 3rd Ed., 1999, Wiley, New York) có thể được đưa vào trước bước quyết định áp dụng các phương pháp đã được biết rõ trong lĩnh vực. Các nhóm bảo vệ này có thể được loại bỏ ở giai đoạn sau của quá trình tổng hợp bằng cách sử dụng các phương pháp chuẩn được mô tả trong tài liệu. Các ví dụ về các nhóm bảo vệ là tert-butoxycarbonyl (Boc), 9-fluorenylmethyl carbamat (Fmoc), 2-trimethylsilyl ethyl carbamat (Teoc), carbobenzyloxy (Cbz) và p-metoxycarboxybenzyloxycarbonyl (Moz).

Hợp chất có công thức (I) có thể chứa một vài tâm không đối xứng và có thể có mặt ở dạng của các chất đồng phân đối ảnh tinh khiết quang học, hỗn hợp của các chất đồng phân đối ảnh như, ví dụ, các raxemat, hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang, các raxemat đồng phân không đối quang hoặc hỗn hợp của các raxemat đồng phân không đối quang.

Thuật ngữ “nguyên tử cacbon không đối xứng” nghĩa là nguyên tử cacbon có bốn phần tử thế khác nhau. Theo quy ước Cahn-Ingold-Prelog, nguyên tử cacbon không đối xứng có thể có cấu hình “R” hoặc “S”.

Cụ thể, sáng chế đề cập đến:

Hợp chất có công thức (I), trong đó R¹ là halophenyl, alkoxyphenyl, alkyl-1,2,5-oxadiazolyl, haloalkylphenyl, alkylsulfonylphenyl, halopyridinyl hoặc alkyltetrazolyl;

Hợp chất có công thức (I), trong đó R¹ là halophenyl, haloalkylphenyl hoặc alkylsulfonylphenyl;

Hợp chất có công thức (I), trong đó R¹ là clophenyl, triflometylphenyl hoặc metylsulfonylphenyl;

Hợp chất có công thức (I), trong đó R² là alkylamino, alkoxy, haloalkyloxy hoặc alkylsulfanyl;

Hợp chất có công thức (I), trong đó R² là tert.-butylamino, pentyloxy, isopropoxy, trifloetyloxy, triflopropyloxy, etylsulfanyl hoặc tert.-butylsulfanyl;

Hợp chất có công thức (I), trong đó R³ và R⁴ độc lập được chọn từ hydro, halogen và hydroxyl;

Hợp chất có công thức (I), trong đó một trong số R^3 và R^4 là hydro và nhóm kia là hydroxyl, hoặc trong đó cả R^3 và R^4 đều là hydro; và

Hợp chất có công thức (I), trong đó một trong số R^3 và R^4 là hydro và nhóm kia là hydroxyl, hoặc trong đó cả R^3 và R^4 đều là flo.

Cụ thể, sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó hợp chất này được chọn từ:

3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-N-etyltriazolo[4,5-d]pyrimidin-5-amin;

3-[(2-clophenyl)metyl]-N-xyclobutyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin-5-amin;

N-tert-butyl-3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin-5-amin;

3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-N-(3-metyloxetan-3-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin-5-amin;

N-tert-butyl-3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-N-metyltriazolo[4,5-d]pyrimidin-5-amin;

3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-N-(2,2-dimetylpropyl)triazolo[4,5-d]pyrimidin-5-amin;

3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-N-(oxetan-3-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin-5-amin;

3-[(2-clophenyl)metyl]-N-xyclobutyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-N-metyltriazolo[4,5-d]pyrimidin-5-amin;

(3S)-1-[5-(tert-butylamino)-3-[(4-metoxyphephenyl)metyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]pyrolidin-3-ol;

N-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3-[(4-metoxyphephenyl)metyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-5-amin;

N-[(3S)-1-[5-(tert-butylamino)-3-[(4-methoxyphenyl)methyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]pyrrolidin-3-yl]acetamid;

N-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-[[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-5-amin;

N-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-[(2-methylsulfonylphenyl)methyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-5-amin;

N-tert-butyl-3-[(3-clopyridin-2-yl)methyl]-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin-5-amin;

N-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-[(1-methyltetrazol-5-yl)methyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-5-amin;

N-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-[(4-methyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)methyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-5-amin;

N-[(3S)-1-[5-(tert-butylamino)-3-[(3-clopyridin-2-yl)methyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]pyrrolidin-3-yl]acetamid;

(3S)-1-[5-(tert-butylamino)-3-[(2-clophenyl)methyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]pyrrolidin-3-ol;

(3S)-1-[5-(tert-butylamino)-3-[(1-methyltetrazol-5-yl)methyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]pyrrolidin-3-ol;

(3S)-1-[5-(tert-butylamino)-3-[(4-methoxyphenyl)methyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-3-methylpyrrolidin-3-ol;

(3R)-1-[5-(tert-butylamino)-3-[(4-methoxyphenyl)methyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-3-methylpyrrolidin-3-ol;

3-[(2-clophenyl)methyl]-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-5-(2,2,2-trifluoroethoxy)triazolo[4,5-d]pyrimidin;

3-[(2-clophenyl)methyl]-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-5-(1,1,1-trifluoropropan-2-yloxy)triazolo[4,5-d]pyrimidin;

3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-5-[(2S)-1,1,1-triflopropan-2-yl]oxytriazolo[4,5-d]pyrimidin;

3-[(2-clophenyl)metyl]-5-(2,2-difloetoxy)-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin;

3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-5-etoxytriazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-butoxy-3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin;

3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-5-(2-floetoxy)triazolo[4,5-d]pyrimidin;

3-[(2-clophenyl)metyl]-5-(xyclopropylmetoxy)-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin;

3-[(2-clophenyl)metyl]-5-xyclobutyloxy-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin;

3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-5-(oxetan-3-yloxy)triazolo[4,5-d]pyrimidin;

3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-5-[(3-metyloxetan-3-yl)metoxy]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-5-[(2R)-1,1,1-triflopropan-2-yl]oxytriazolo[4,5-d]pyrimidin;

3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-5-(2,2-dimetylpropoxy)triazolo[4,5-d]pyrimidin;

3-[(2-clophenyl)metyl]-5-(2,2-diflopropoxy)-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin;

3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-5-(2-metylpropoxy)triazolo[4,5-d]pyrimidin;

3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-5-propan-2-yloxytriazolo[4,5-d]pyrimidin;

3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-5-prop-2-ynoxytriazolo[4,5-d]pyrimidin;

3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-5-(1-metoxipropan-2-yloxy)triazolo[4,5-d]pyrimidin;

1-[3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin-5-yl]oxy-2-metylpropan-2-ol;

3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-5-propoxytriazolo[4,5-d]pyrimidin;

(3S)-1-[3-[(2-clophenyl)metyl]-5-(2,2,2-trifloetoxy)triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]pyrolidin-3-ol;

(3S)-1-[5-(2,2,2-trifloetoxy)-3-[[2-(triflometyl)phenyl]metyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]pyrolidin-3-ol;

(3S)-1-[3-[(2-clophenyl)metyl]-5-propan-2-yloxytriazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]pyrolidin-3-ol;

(3S)-1-[3-[(2-metylsulfonylphenyl)metyl]-5-propan-2-yloxytriazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]pyrolidin-3-ol;

(3S)-1-[3-[(1-metyltetrazol-5-yl)metyl]-5-propan-2-yloxytriazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]pyrolidin-3-ol;

7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-5-(2,2-dimetylpropoxy)-3-[(1-metyltetrazol-5-yl)metyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-5-(2,2-dimetylpropoxy)-3-[(2-metylsulfonylphenyl)metyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

3-[[7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-5-(2,2-dimetylpropoxy)triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]metyl]-4-metyl-1,2,5-oxadiazol;

7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3-[[2-(triflometyl)phenyl]metyl]-5-[(2S)-1,1,1-triflopropan-2-yl]oxytriazolo[4,5-d]pyrimidin;

7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3-[(2-metylsulfonylphenyl)metyl]-5-[(2S)-1,1,1-triflopropan-2-yl]oxytriazolo[4,5-d]pyrimidin;

3-[(3-clopyridin-2-yl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-5-[(2S)-1,1,1-triflopropan-2-yl]oxytriazolo[4,5-d]pyrimidin;

2-[[7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-5-[(2S)-1,1,1-triflopropan-2-yl]oxytriazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]metyl]-5-metyl-1,3,4-oxadiazol;

5-[[7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-5-[(2S)-1,1,1-triflopropan-2-yl]oxytriazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]metyl]-3-metyl-1,2,4-oxadiazol;

7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3-[(1-metyltetrazol-5-yl)metyl]-5-[(2S)-1,1,1-triflopropan-2-yl]oxytriazolo[4,5-d]pyrimidin;

3-[[7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-5-[(2S)-1,1,1-triflopropan-2-yl]oxytriazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]metyl]-4-metyl-1,2,5-oxadiazol;

7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-5-[(2S)-1,1,1-triflopropan-2-yl]oxy-3-(3,3,3-triflopropyl)triazolo[4,5-d]pyrimidin;

3-[(1-xyclopropyltetrazol-5-yl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-5-[(2S)-1,1,1-triflopropan-2-yl]oxytriazolo[4,5-d]pyrimidin;

N-[(3S)-1-[3-[(2-clophenyl)metyl]-5-(2,2-dimetylpropoxy)triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]pyrolidin-3-yl]axetamit;

N-[(3S)-1-[3-[(3-clopyridin-2-yl)metyl]-5-(2,2-dimetylpropoxy)triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]pyrolidin-3-yl]axetamit;

N-[(3S)-1-[5-(2,2-dimetylpropoxy)-3-[(4-metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)metyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]pyrolidin-3-yl]axetamit;

N-[(3S)-1-[3-[(2-clophenyl)metyl]-5-[(2S)-1,1,1-triflopropan-2-yl]oxytriazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]pyrolidin-3-yl]axetamit;

N-[(3S)-1-[3-[[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]-5-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-yl]oxytriazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]pyrrolidin-3-yl]acetamit;

3-[(2-chlorophenyl)methyl]-7-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-5-ethylsulfanyltriazolo[4,5-d]pyrimidin;

3-[(2-chlorophenyl)methyl]-7-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-5-(2,2,2-trifluoroethylsulfanyl)triazolo[4,5-d]pyrimidin;

3-[(2-chlorophenyl)methyl]-7-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-5-propan-2-ylsulfanyltriazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butylsulfanyl-3-[(2-chlorophenyl)methyl]-7-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin;

3-[(2-chlorophenyl)methyl]-7-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-5-ethylsulfonyltriazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-benzylsulfonyl-3-[(2-chlorophenyl)methyl]-7-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin;

3-[(2-chlorophenyl)methyl]-7-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-5-propan-2-ylsulfonyltriazolo[4,5-d]pyrimidin;

2-[3-[(2-chlorophenyl)methyl]-7-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin-5-yl]sulfanyletanol;

1-[3-[(2-chlorophenyl)methyl]-7-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin-5-yl]sulfanylpropan-2-ol;

5-butylsulfanyl-3-[(2-chlorophenyl)methyl]-7-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin;

3-[(2-chlorophenyl)methyl]-7-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-5-(2-methylpropylsulfanyl)triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-butylsulfonyl-3-[(2-chlorophenyl)methyl]-7-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin;

3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-5-(2-metylpropylsulfonyl) triazolo [4,5-d]pyrimidin;

1-[3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin-5-yl]sulfonylpropan-2-ol;

3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-5-(2-metoxetylsulfonyl) triazolo [4,5-d]pyrimidin; và

N-[(3S)-1-[5-(tert-butylamino)-3-[(2-clophenyl)metyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]pyrolidin-3-yl]axetamit.

Cụ thể, sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó hợp chất này được chọn từ:

N-tert-butyl-3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin-5-amin;

N-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3-[(2-metylsulfonylphenyl)metyl] triazolo[4,5-d]pyrimidin-5-amin;

3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-5-(2,2-dimetylpropoxy) triazolo[4,5-d]pyrimidin;

3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-5-(2-metylpropoxy)triazolo [4,5-d]pyrimidin;

(3S)-1-[3-[(2-clophenyl)metyl]-5-(2,2,2-trifloetoxy)triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]pyrolidin-3-ol;

7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3-[[2-(triflometyl)phenyl]metyl]-5-[(2S)-1,1,1-triflopropan-2-yl]oxytriazolo[4,5-d]pyrimidin;

3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-5-etylsulfanyltriazolo[4,5-d]pyrimidin; và

5-tert-butylsulfanyl-3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)triazolo [4,5-d]pyrimidin.

Trong định nghĩa về R², haloalkyloxy cụ thể là trifloetyloxy, triflopropyloxy, difloetyloxy, floetyloxy hoặc diflopropyloxy, và cụ thể là triflopropyloxy, difloetyloxy, floetyloxy hoặc diflopropyloxy.

Các chữ viết tắt:

Trong bản mô tả sáng chế này các chữ viết tắt sau đây được sử dụng:

MS = phổ khối; EI = ion hóa điện tử; ESI = phun điện tử; NMR = cộng hưởng từ hạt nhân; DBU = 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en; DCM = diclometan; DEAD = diethyl azodicarboxylat; DIAD = diisopropyl azodicarboxylat; DIPEA = diisopropyletyl amin; DMA = dimetylaxetamit; DMF = dimetylformamit; DMSO = dimetyl-sulfoxit; dppf = 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen; HATU = 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-3-yl)-1,1,3,3-tetrametylisouroni hexaflophosphat(V); HBTU = O-benzotriazol-*N,N,N',N'*-tetrametyl-uroni-hexaflo-phosphat; HPLC = LC = sắc ký lỏng cao áp; *m*-CPBA = axit meta-cloperoxybenzoic; NMP = N-metylpyrolidin; PMB = para-metoxi benzyl; TBTU = O-(benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetrametyl-uroni-tetrafloroborat; TBME = metyl *tert*-butylete, TFA = axit trifloaxetic; THF = tetrahydrofuran; tlc = sắc ký lớp mỏng; CAN = Số đăng ký CAS.

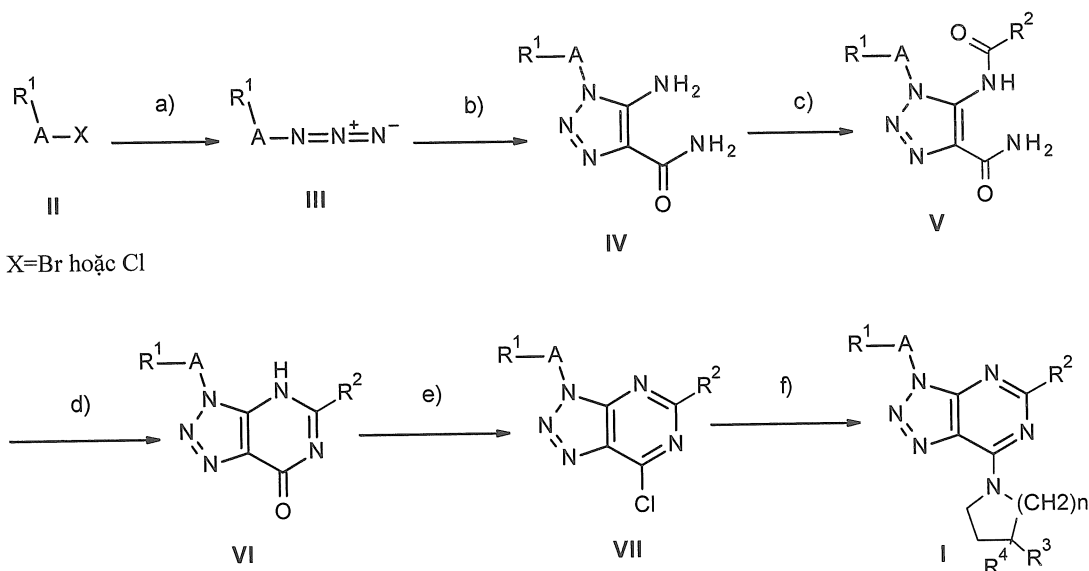
Việc điều chế hợp chất có công thức (I) của sáng chế có thể được thực hiện theo phương pháp tổng hợp lần lượt hoặc đồng thời. Việc tổng hợp các hợp chất của sáng chế được thể hiện trong các sơ đồ sau. Các kỹ năng cần thiết để tiến hành các phản ứng và tinh chế các sản phẩm tạo ra đã biết đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực. Các phần tử thể và các chỉ số được sử dụng trong phần mô tả dưới đây cho các quy trình có nghĩa được nêu ở trên trừ khi có quy định trái ngược hẳn. Chi tiết hơn, các hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế theo các phương pháp được nêu dưới đây, theo các phương pháp được nêu trong các ví dụ thực hiện hoặc theo các phương pháp tương tự. Các điều kiện phản ứng thích hợp cho các bước phản ứng riêng được biết đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực. Ngoài ra, các điều kiện phản ứng ảnh hưởng đến các phản ứng được mô tả trong tài liệu chuyên ngành ví dụ: *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, New York, NY. 1999*). Các tác giả phát hiện rằng sẽ thuận tiện nếu thực hiện các phản ứng khi có mặt

hoặc không có mặt của dung môi. Không có giới hạn cụ thể về bản chất của dung môi được sử dụng, miễn là các dung môi không có tác động xấu đến phản ứng hoặc các chất phản ứng có liên quan và nó có thể hòa tan các chất phản ứng, ít nhất đến một mức độ nào đó. Các phản ứng được mô tả có thể được diễn ra trong khoảng nhiệt độ rộng, và nhiệt độ phản ứng chính xác không phải là yếu tố quyết định đối với sáng chế. Thuận lợi nếu thực hiện phản ứng được mô tả ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -78°C đến nhiệt độ hồi lưu. Thời gian cần cho phản ứng cũng có thể thay đổi trong khoảng rộng, tùy thuộc vào nhiều yếu tố, chủ yếu là nhiệt độ phản ứng và bản chất của các chất phản ứng. Tuy nhiên, khoảng thời gian từ 0,5 giờ đến vài ngày thường sẽ đủ để tạo ra các chất trung gian và các hợp chất được mô tả. Trình tự phản ứng không giới hạn ở trình tự được thể hiện trong các sơ đồ, tuy nhiên, tùy thuộc vào các nguyên liệu ban đầu và khả năng phản ứng tương ứng của chúng, trình tự của các bước phản ứng có thể được thay đổi tự do. Các nguyên liệu ban đầu hoặc mua được trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng các phương pháp tương tự với các phương pháp được nêu dưới đây, theo các phương pháp được mô tả trong các tài liệu viện dẫn được nêu trong bản mô tả hoặc trong các ví dụ thực hiện, hoặc theo các phương pháp đã biết trong lĩnh vực.

Trừ khi có quy định khác, R^1 đến R^4 và n trong các sơ đồ sau có nghĩa giống như được mô tả ở trên.

Sơ đồ 1

$\text{R}^2 = \text{xycloalkyl}$, isopropyl hoặc alkenyl; $\text{A} = \text{CH}_2$.



a) Halogenua II hoặc mua được trên thị trường hoặc có thể được tổng hợp theo các phương pháp đã biết trong lĩnh vực. Halogenua II này được phản ứng thuận lợi với natri azit trong dung môi thích hợp như axetonitril, etanol hoặc DMF để tạo ra các dẫn xuất azit III. Các điều kiện được ưu tiên khác liên quan đến việc sử dụng các dung môi như DMA, NMP hoặc DMSO, thậm chí được ưu tiên hơn là NMP và DMSO. Trong các dung môi không proton phân cực như NMP và DMSO, sự alkyl hóa thường có thể được thực hiện ở nhiệt độ thấp hơn so với ví dụ trong axetonitril, thường ở nhiệt độ trong phòng đến 40°C (đây là trường hợp ví dụ đối với BnCl, 1-clo-2-(clometyl)benzen hoặc PMB-Cl; điều này phụ thuộc vào tính phản ứng của Halogenua II) và do vậy tạo ra cửa sổ an toàn xử lý tốt hơn (tất nhiên lưu ý các azit hữu cơ được biết là nguy hiểm tiềm tàng và quy trình xử lý an toàn luôn luôn được đánh giá một cách cẩn thận). Việc bổ sung nước có thể có lợi vì nó làm tăng độ hòa tan của natri azit và tạo ra profin động học mạnh hơn vì nó giúp hòa tan các khối kết tụ cứng của NaN₃. Nó cũng có thể tạo ra khả năng lọc của hỗn hợp phản ứng azit cuối cùng tốt hơn. Việc lọc hỗn hợp phản ứng ví dụ có thể là cần thiết khi việc thêm vòng dưới đây được thực hiện theo kiểu liên tục trong các bình phản ứng có rãnh nhỏ. Azit không được phân tách và dung dịch của nó tốt nhất được đưa vào trong bước tiếp theo. Việc này cũng có thể tránh được việc phân tách của nó mà cũng có thể dẫn đến các vấn đề về an toàn.

b) Dẫn xuất triazol IV có thể được điều chế bằng cách cộng vòng [3+2] của các dẫn xuất azit III với 2-xyanoaxetamit khi có mặt của bazơ thích hợp như natri metoxit hoặc natri etoxit trong dung môi thích hợp như metanol, etanol hoặc DMF. Các điều

kiện được ưu tiên khác liên quan đến việc cho azit phản ứng với 2-xyanoaxetamit trong các dung môi như NMP hoặc DMSO, khi có mặt của natri hydroxit. Quy trình theo mẻ thường được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến 50°C, tốt hơn là ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến 40°C (cẩn thận, độ an toàn của quy trình luôn luôn được đánh giá một cách cẩn thận). Quá trình cộng vòng này cũng có thể được biến đổi theo kiểu liên tục (ví dụ đối với tài liệu chuyên ngành có liên quan, xem *Org. Process Res. Dev.*, 2009, 13 (6), pp 1401–1406) và trong trường hợp này nhiệt độ phản ứng có thể tăng lên trên 50°C, chẳng hạn (nhưng không giới hạn) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50°C đến 90°C, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 60°C đến 70°C.

c) Triazol IV có thể được phản ứng một cách dễ dàng với clorua axit thích hợp (mua được trên thị trường hoặc đã biết trong lĩnh vực) khi có mặt của bazơ (pyridin, DIPEA, NEt_3 và bazơ tương tự) khi có mặt hoặc không có mặt của dung môi (DCM, DMF và dung môi tương tự) để tạo ra các dẫn xuất triazol V.

d) Việc đóng vòng triazol V có thể được thực hiện một cách dễ dàng trong các điều kiện bazơ. Nó chứng tỏ ưu điểm để thực hiện phản ứng này trong các điều kiện có nước khi có mặt của bazơ. Các bazơ thích hợp là NaHCO_3 hoặc KHCO_3 và các bazơ tương tự. Quá trình này tạo ra các dẫn xuất triazolopyrimidin VI.

e) Clorua VII có thể thu được bằng cách cho hợp chất có công thức VI phản ứng với chất phản ứng clo hóa như POCl_3 , SOCl_2 hoặc $(\text{COCl})_2$ khi có mặt của bazơ thích hợp như N,N-diethyl anilin, lutidin, hoặc pyridin. Các điều kiện được ưu tiên khác liên quan đến việc sử dụng chất phản ứng Vilsmeier làm tác nhân clo hóa. Nó cũng có thể tạo ra tại chỗ bằng cách cho oxalyl clorua phản ứng với DMF. Sự clo hóa có thể được thực hiện ví dụ trong axetonitril, DCM hoặc AcOEt, tốt hơn là trong DCM. Các điều kiện này cho phép nhiệt độ phản ứng nhẹ và ví dụ, tránh làm lạnh POCl_3 quá mức khi xử lý. Sản phẩm thô có thể được sử dụng trong bước tiếp theo.

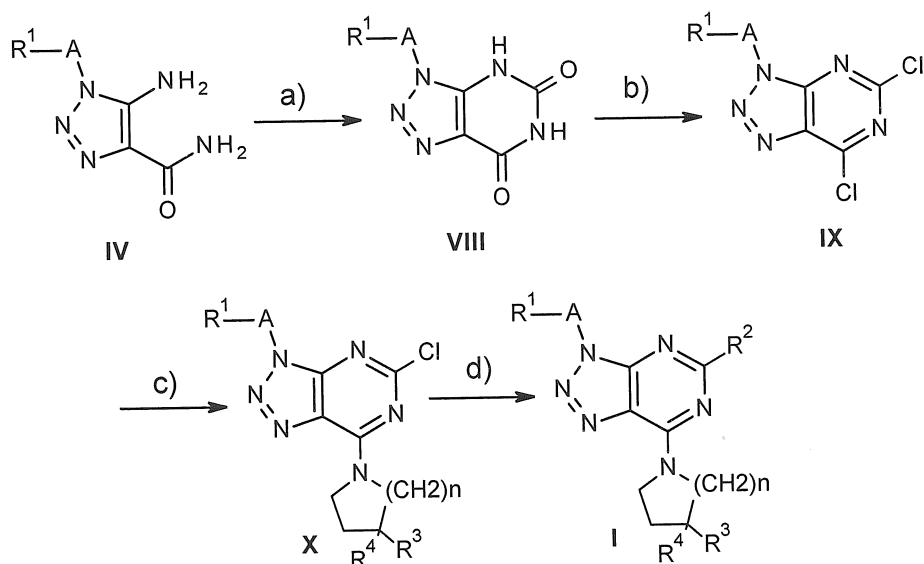
f) Hợp chất có công thức VII được phản ứng một cách dễ dàng với các chất ái nhân khác nhau, cụ thể là các amin khi có mặt của bazơ thích hợp như triethylamin, DIPEA hoặc DBU trong dung môi thích hợp như axetonitril, metanol, toluen hoặc DMF để tạo ra các dẫn xuất triazolo-pyrimidin I.

Các dẫn xuất này có thể là các hợp chất cuối cùng, tuy nhiên tốt hơn là khi R¹-A là nhóm benzyl được thế như p-metoxi benzyl, các nhóm này có thể được phân tách bằng TFA, CAN, hydro hóa và chất tương tự để tạo ra dẫn xuất, trong đó R¹-A được thay thế bằng H. Nhóm benzyl cũng có thể được phân tách trong các điều kiện hydro phân chuẩn ví dụ khi có mặt của các axit.

Các dẫn xuất triazol, trong đó R¹-A đã được thay thế bằng H được phản ứng một cách dễ dàng với halogenua (hoặc sulfonat) khi có mặt của bazơ thích hợp như DIPEA, DBU, K₂CO₃, hoặc Cs₂CO₃ trong dung môi như DMF, dioxan hoặc toluen, hoặc theo cách khác bằng rượu trong các điều kiện phản ứng Mitsunobu bằng cách sử dụng diazodicarboxylat thích hợp (DEAD, DIAD và chất tương tự) và phosphin như PBu₃ hoặc PPh₃ trong dung môi thích hợp như THF, DCM, toluen để tạo ra các dẫn xuất triazolopyrimidin cuối cùng có công thức I.

Sơ đồ 2

R² là như được xác định ở trên nhưng không phải là xycloalkyl hoặc isopropyl hoặc alkenyl; A = CH₂.



a) Triazol IV có thể được phản ứng một cách dễ dàng với dietyl cacbonat (hoặc mảnh C1 thích hợp khác bất kỳ, mua được trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực) khi có mặt của bazơ (NaOEt và chất tương tự)

khi có mặt hoặc không có mặt của dung môi (etanol, dioxan và dung môi tương tự) để tạo ra dẫn xuất triazolopyrimidin có công thức VIII.

b) Clorua IX có thể thu được bằng cách cho hợp chất có công thức VIII phản ứng với chất phản ứng clo hóa như POCl_3 , SOCl_2 hoặc $(\text{COCl})_2$ khi có mặt của bazơ thích hợp như N,N-dietyl anilin, lutidin, hoặc pyridin. Các điều kiện được ưu tiên khác liên quan đến việc sử dụng chất phản ứng Vilsmeier làm tác nhân clo hóa. Cũng có thể được tạo ra tại chỗ bằng cách cho oxalyl clorua phản ứng với DMF. Sự clo hóa có thể được thực hiện ví dụ trong axetonitril, DCM hoặc AcOEt, tốt hơn là trong DCM. Sản phẩm thô có thể được đưa vào trong bước tiếp theo.

c) Việc thay thế ái nhân của clorua IX bằng amin thích hợp có thể được thực hiện khi có mặt hoặc không có mặt của bazơ (DIPEA, NEt_3 và bazơ tương tự) và dung môi (DCM, dioxan, DMF và dung môi tương tự) để tạo ra triazolopyrimidin X.

d) Việc thay thế ái nhân của triazolopyrimidin X bằng amin thích hợp, sulfua hoặc rượu có thể được thực hiện khi có mặt hoặc không có mặt của bazơ (DBU, DIPEA, NaH, Cs_2CO_3 và bazơ tương tự) và dung môi (DCM, THF, dioxan, DMF và dung môi tương tự) để tạo ra triazolopyrimidin I.

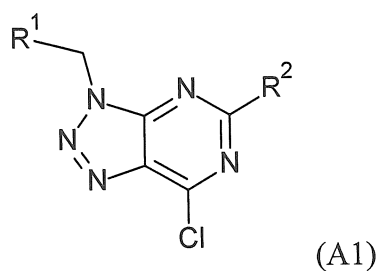
Các dẫn xuất này có thể là các hợp chất cuối cùng, tuy nhiên tốt hơn là khi $\text{R}^1\text{-A}$ là nhóm benzyl được thế như p-metoxi benzyl, các nhóm này có thể được phân tách bằng TFA, CAN, hydro hóa và chất tương tự để tạo ra các dẫn xuất, trong đó $\text{R}^1\text{-A}$ đã được thay thế bằng H. Nhóm benzyl cũng có thể được phân tách trong các điều kiện hydro phân chuẩn ví dụ khi có mặt của các axit.

Các dẫn xuất triazol trong đó $\text{R}^1\text{-A}$ đã được thay thế bằng H được phản ứng một cách dễ dàng với halogenua (hoặc sulfonat) khi có mặt của bazơ thích hợp như DIPEA, DBU, K_2CO_3 hoặc Cs_2CO_3 trong dung môi như DMF, dioxan hoặc toluen, hoặc theo cách khác bằng rượu trong điều kiện phản ứng Mitsunobu bằng cách sử dụng diazodicarboxylat thích hợp (DEAD, DIAD và chất tương tự) và phosphin như PBU_3 hoặc PPh_3 trong dung môi thích hợp như THF, DCM, toluen để tạo ra các dẫn xuất triazolopyrimidin cuối cùng có công thức I.

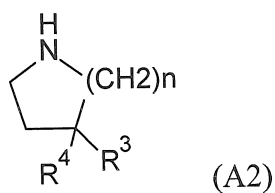
Các hợp chất có công thức I, trong đó R^2 là nhóm chứa lưu huỳnh như được xác định ở trên (ví dụ sulfanyl) có thể được oxy hóa một cách dễ dàng bằng *m*-CPBA để tạo ra sulfon có công thức I.

Sáng chế còn đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức (I), quy trình này bao gồm một trong các bước sau:

(a) phản ứng của hợp chất có công thức (A1):

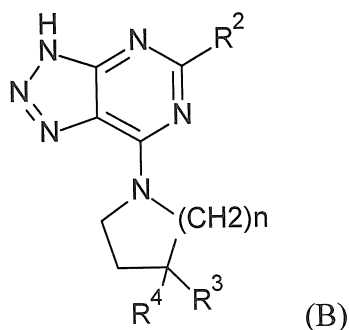


khi có mặt của hợp chất có công thức (A2):



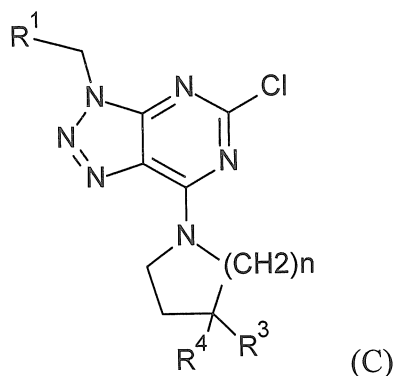
trong đó R^2 là isopropyl, xycloalkyl hoặc alkenyl và R^1 , R^3 , R^4 và n là như được xác định ở trên;

(b) phản ứng của hợp chất có công thức (B):



khi có mặt của R^1CH_2X , trong đó X là halogen, nhóm hydroxyl hoặc sulfonat, trong đó R^2 là isopropyl, xycloalkyl hoặc alkenyl và trong đó R^3 đến R^4 và n là như được xác định ở trên; hoặc

(c) phản ứng của hợp chất có công thức (C):



khi có mặt của R^2-H , trong đó R^2 là piperidinyl, alkylamino, azetidiny, pyrrolidinyl, xycloalkylamino, alkyloxetanylamino, morpholinyl, (xycloalkyl)(alkyl)amino, haloalkyloxy, alkoxy, xycloalkylalkoxy, xycloalkyloxy, oxetanyloxy, alkyloxetanylalkyloxy, alkynyloxy, alkoxyalkoxy, hydroxyalkyloxy, alkylsulfanyl, haloalkylsulfanyl, alkylsulfonyl, hydroxyalkylsulfanyl, hydroxyalkylsulfonyl hoặc alkoxyalkylsulfonyl và trong đó R^1 , R^3 , R^4 và n là như được xác định ở trên.

Bước (a) tốt hơn là được thực hiện khi có mặt của bazơ thích hợp như triethylamin, DIPEA hoặc DBU.

Bước (a) tốt hơn là được thực hiện trong dung môi thích hợp như axetonitril, metanol, toluen hoặc DMF.

Bước (b) tốt hơn là được thực hiện khi có mặt của bazơ thích hợp như DIPEA, DBU, K_2CO_3 hoặc Cs_2CO_3 .

Bước (b) tốt hơn là được thực hiện trong dung môi như DMF, dioxan hoặc toluen.

Khi X là nhóm hydroxyl, bước (b) có thể được thực hiện trong các điều kiện phản ứng Mitsunobu bằng cách sử dụng diazodicarboxylat thích hợp (ví dụ DEAD,

DIAD) và phosphin như PBU_3 hoặc PPh_3 . Phản ứng này có thể được thực hiện trong dung môi thích hợp như THF, DCM hoặc toluen.

Bước (c) có thể được thực hiện khi có mặt hoặc không có mặt của bazơ (ví dụ DBU, DIPEA, NaH hoặc Cs_2CO_3).

Bước (c) có thể được thực hiện khi có mặt của dung môi (DCM, THF, dioxan, DMF).

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm hoặc thuốc chứa hợp chất theo sáng chế và chất mang không có tác dụng điều trị bệnh, chất pha loãng hoặc tá dược, cũng như phương pháp sử dụng các hợp chất theo sáng chế để bào chế được phẩm và thuốc này. Trong một ví dụ, hợp chất có công thức (I) có thể được phối trộn bằng cách trộn ở nhiệt độ môi trường ở độ pH thích hợp, và ở độ tinh khiết mong muốn, với chất mang chấp nhận được về mặt sinh lý, tức là, các chất mang mà không độc đối với đối tượng nhận ở các liều lượng và các nồng độ được dùng ở dạng dùng y lý. Độ pH của chế phẩm chủ yếu phụ thuộc vào việc sử dụng cụ thể và nồng độ của hợp chất, nhưng tốt hơn là nằm trong khoảng bất kỳ trong khoảng từ khoảng 3 đến 8. Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) được điều chế trong chất đệm axetat, ở độ pH=5. Theo phương án khác nữa, các hợp chất có công thức (I) là vô trùng. Hợp chất này có thể được bảo quản, ví dụ, dưới dạng hợp phần rắn hoặc vô định hình, dưới dạng chế phẩm được làm khô lạnh hoặc dưới dạng dung dịch chứa nước.

Dược phẩm được bào chế, định liều, và được dùng theo cách thích hợp với thực hành thuốc tốt. Các yếu tố cần cân nhắc trong ngữ cảnh này bao gồm rối loạn cụ thể cần được điều trị, động vật có vú cụ thể cần điều trị, tình trạng bệnh lý lâm sàng của từng bệnh nhân, nguyên nhân gây rối loạn, vị trí phân phối thuốc, phương pháp dùng, lịch dùng, và các yếu tố khác đã biết đối với bác sĩ.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng qua đường dùng thích hợp bất kỳ, bao gồm đường miệng, khu trú (bao gồm trong miệng và dưới lưỡi), trực tràng, âm đạo, qua da, ngoài đường tiêu hóa, dưới da, trong bụng, trong phổi, trong da, trong tử cung và ngoài màng cứng và trong mũi, và, nếu muốn để dùng khu trú, dùng tại vị trí thương tổn. Việc truyền ngoài đường tiêu hóa bao gồm dùng trong cơ, trong tĩnh mạch, trong động mạch, trong bụng, hoặc dưới da.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng ở dạng thuận lợi bất kỳ, ví dụ, viên nén, bột, viên nang, dung dịch, chất làm phân tán, huyền phù, sirô, thuốc xịt, thuốc đạn, gel, nhũ tương, cao dán, v.v.. Các chế phẩm này có thể chứa các thành phần thông thường trong chế phẩm dược, ví dụ, các chất pha loãng, các chất mang, các chất biến đổi độ pH, các chất tạo ngọt, chất tạo khối, và các chất hoạt tính khác.

Chế phẩm thường được điều chế bằng cách trộn hợp chất theo sáng chế và chất mang hoặc tá dược. Các chất mang và tá dược thích hợp đã được biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực tương ứng và được mô tả chi tiết trong tài liệu, ví dụ, Ansel, Howard C., et al., *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., et al. *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; và Rowe, Raymond C. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005. Các chế phẩm này cũng có thể bao gồm một hoặc nhiều chất đệm, chất làm ổn định, chất hoạt động bề mặt, chất tạo ẩm, chất làm trơn, chất nhũ hóa, chất tạo huyền phù, chất bảo quản, chất chống oxi hóa, chất làm mờ, chất gây trượt, chất trợ xử lý, các chất màu, các chất tạo ngọt, chất tạo hương thơm, chất tạo mùi, các chất pha loãng và các chất phụ gia đã biết khác tạo ra thuốc có vẻ ngoài dễ nhìn (tức là, hợp chất theo sáng chế hoặc dược phẩm chứa nó) hoặc chất hỗ trợ trong việc bào chế dược phẩm (tức là, thuốc).

Cụ thể, sáng chế này còn đề cập đến:

Hợp chất có công thức (I) được dùng để điều trị hoặc phòng ngừa chứng đau, chứng vữa xơ động mạch, thoái hóa điểm vàng liên quan đến tuổi tác, bệnh vồng mạc mắt, đái tháo đường, bệnh glôcôm, bệnh đái tháo đường, bệnh viêm, bệnh viêm ruột, tổn thương do thiếu máu cục bộ-tái tưới máu, suy gan cấp tính, xơ hóa gan, xơ hóa phổi, xơ hóa thận, xơ hóa toàn thân, thải bỏ mảnh ghép cấp tính, bệnh thận thải ghép mạn tính, bệnh thận đái tháo đường, bệnh tiểu căn thận, bệnh cơ tim, suy tim, thiếu máu cục bộ cơ tim, nhồi máu cơ tim, xơ hóa toàn thân, tổn thương do nhiệt, bỏng, sẹo phì đại, u sùi, sốt viêm lợi, xơ gan hoặc khối u, điều hòa khối xương, thoái hóa thần kinh, đột quỵ, cơn thiếu máu não thoáng qua hoặc viêm màng mạch nhỏ.

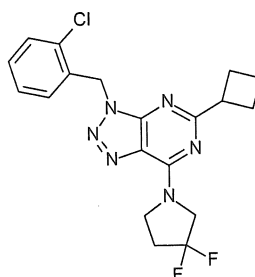
Cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) để điều trị hoặc phòng ngừa chứng thiếu máu cục bộ, tổn thương tái tưới máu, xơ hóa gan hoặc xơ hóa thận, cụ thể là chứng thiếu máu cục bộ hoặc tổn thương tái tưới máu.

Sáng chế bây giờ sẽ được minh họa bằng các ví dụ mà không được dự định để giới hạn phạm vi của sáng chế.

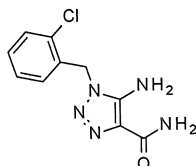
Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1 (so sánh)

3-[(2-clophenyl)metyl]-5-xyclobutyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin



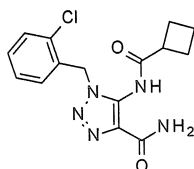
a) 5-amino-1-(2-clobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit



Hỗn hợp của 1-(bromometyl)-2-clobenzen (5 g, 24,3 mmol) và natri azit (2,37 g, 36,5 mmol) trong axetonitril (48,7 mL) được hồi lưu trong 3 giờ trong môi trường N₂. Sau đó, hỗn hợp này được lọc và được cô trong chân không. Phần cặn được pha loãng trong DCM, được rửa bằng H₂O và nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄ và được cô trong chân không để tạo ra hợp chất 1-(azidometyl)-2-clobenzen thô. Phần cặn được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. Hỗn hợp của phần cặn thô ở trên, 2-xyanoaxetamit (1,82 g, 21,7 mmol) và natri etanolat (1,47 g, 21,7 mmol) trong ethanol (43,3 mL) được hồi lưu trong 3 giờ trong môi trường N₂. Hỗn hợp này được cô trong chân không, được pha loãng bằng dung dịch AcOH 4M chứa nước và

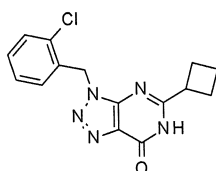
được lọc. Phần cặn này được rửa bằng H₂O và được làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu cam nhạt (5,10 g, 94% trong 2 bước). MS(m/e): 252,1 (MH⁺).

b) 1-[(2-clophenyl)metyl]-5-(xyclobutancarbonylamino)triazol-4-carboxamit



Hỗn hợp của 5-amino-1-(2-clobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit (1,1 g, thô) và xyclobutancarbonyl clorua (777 mg, 748 µl, 6,56 mmol) trong pyridin (30 mL) được gia nhiệt đến 80°C trong 5 giờ. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, HCl (50 mL, 1M) được bổ sung cẩn thận và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (3 x 100 mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp được làm khô bằng MgSO₄, được lọc và được bay hơi đến khô. Phần cặn được sử dụng trong bước kế tiếp mà không cần tinh chế thêm. MS(m/e): 333,7 (MH⁺).

c) 3-[(2-clophenyl)metyl]-5-xyclobutyl-6H-triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-on



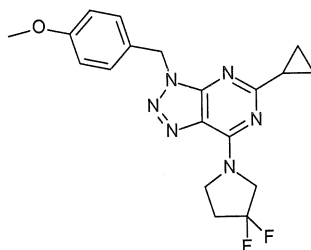
Hỗn hợp của 1-[(2-clophenyl)metyl]-5-(xyclobutancarbonylamino)triazol-4-carboxamit (1,37 g, thô) và KHCO₃ (2,96 g, 29,6 mmol) trong nước (60 mL) được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu qua đêm. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, dung dịch nước NaHCO₃ (50 mL, 1N) được bổ sung vào và hỗn hợp này được chiết bằng TBME (3 x 125 mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp được làm khô bằng MgSO₄ và được bay hơi đến khô. Phần cặn cho qua tinh chế bằng HPLC điều chế trên pha đảo, rửa giải bằng gradien được tạo thành từ axetonitril, nước và NEt₃. Sau khi bay hơi các phân đoạn chứa sản phẩm, 182 mg (14%) hợp chất ở đề mục được phân tách dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(m/e): 357,2 (MH⁺).

d) 3-[(2-clophenyl)metyl]-5-xyclobutyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin

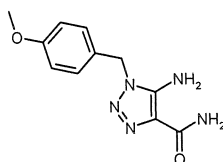
Hỗn hợp của 3-[(2-clophenyl)metyl]-5-xyclobutyl-6H-triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-on (185 mg, 0,586 mmol), POCl₃ (2,7 g, 17,6 mmol) và N,N-dietylanilin (0,21 g, 1,41 mmol) ở 0°C được gia nhiệt đến 120°C trong 4 giờ. Hỗn hợp này được làm bay hơi, phần cặn được rót vào đá/nước (100 mL) và được chiết bằng DCM (2 x 200 mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp được làm khô bằng MgSO₄ và được làm bay hơi. Phần cặn được hấp phụ trong axetonitril (10 mL) và 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (295 mg, 2,05 mmol) và DIPEA (379 mg, 2,93 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy trong 2 ngày ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi bay hơi hỗn hợp, phần cặn cho qua tinh chế bằng HPLC điều chế trên pha đảo, rửa giải bằng gradien được tạo thành từ axetonitril, nước và NEt₃. Sau khi bay hơi các phân đoạn chứa sản phẩm, 50 mg (21%) hợp chất ở đề mục được phân tách dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS(m/e): 405,2 (MH⁺).

Ví dụ 2 (so sánh)

5-Xyclopropyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3-[(4-metoxypheyl)metyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin



a) 5-amino-1-(4-metoxybenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit

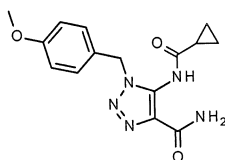


Hỗn hợp của 1-(clometyl)-4-metoxypheyl (20 g, 128 mmol) và natri azit (12,5g, 192 mmol) trong axetonitril (250 mL) được hồi lưu trong 5 giờ trong môi trường N₂.

Hỗn hợp này được lọc và được cô trong chân không. Phần cặn này được pha loãng bằng DCM, được rửa bằng H₂O và nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄ và được cô trong chân không để tạo ra hợp chất 1-(azidometyl)-4-metoxybenzen thô. Phần cặn được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

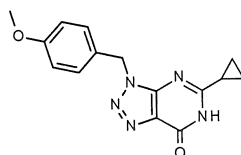
Hỗn hợp của phần cặn thô ở trên, 2-xyanoaxetamit (10,8 g, 128 mmol) và natri etanolat (8,71 g, 128 mmol) trong etanol (250 mL) được hồi lưu trong 21 giờ trong môi trường N₂. Hỗn hợp này được cô trong chân không, được pha loãng bằng dung dịch nước AcOH 4M và được lọc. Phần cặn này được rửa bằng H₂O và được làm khô trong chân không để tạo ra 5-amino-1-(4-metoxybenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit dưới dạng chất rắn màu cam nhạt (26,5 g, 84% trong 2 bước). MS(m/e): 248,1 (MH⁺).

b) 5-(Xyclopropancarbonylamino)-1-[(4-metoxyphenyl)metyl]triazol-4-carboxamit



Hỗn hợp của 5-amino-1-(4-metoxybenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit (1 g, thô) và xyclopropancarbonyl clorua (1,27 g, 12,1 mmol) trong pyridin (8 mL) được gia nhiệt đến 80°C trong 3 giờ. Hỗn hợp này được làm bay hơi và metanol (8 mL) và dung dịch nước NaOH (1,5 mL) được bổ sung vào và được gia nhiệt đến 80°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được làm lạnh và được rót vào HCl chứa nước (50 mL, 1M) và được chiết bằng etyl axetat (3 x 100 mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp được làm khô bằng MgSO₄ và được bay hơi để tạo ra hợp chất ở đề mục thô, hợp chất này được sử dụng trong bước kế tiếp mà không cần tinh chế thêm. MS(m/e): 316,5 (MH⁺).

c) 5-Xyclopropyl-3-[(4-metoxyphenyl)metyl]-6H-triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-on



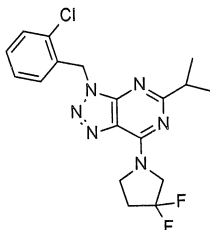
Hỗn hợp của 5-(xyclopropancarbonylamino)-1-[(4-metoxyphenyl)metyl]triazol-4-carboxamit (1g, thô) và KHCO_3 chứa nước (2,36 g, 23,6 mmol) trong 46 mL nước được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu qua đêm. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được lọc và chất rắn màu vàng nhạt được làm khô. Phần dịch lọc được chiết bằng DCM (3 x 125 mL) và các lớp hữu cơ được kết hợp được làm khô bằng MgSO_4 và được làm bay hơi. Phần cặn này được kết hợp với chất rắn màu vàng nhạt để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS(m/e): 298,5 (MH^+).

d) 5-Xyclopropyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3-[(4-metoxyphenyl)metyl]triazolo [4,5-d]pyrimidin

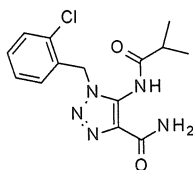
Hỗn hợp của 5-xyclopropyl-3-[(4-metoxyphenyl)metyl]-6H-triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-on (0,32 g, thô), POCl_3 (4,95 g, 32,3 mmol) và N,N-dietylanilin (0,385 g, 2,58 mmol) được gia nhiệt đến 120°C trong 4 giờ. Hỗn hợp này được làm bay hơi, phần cặn được rót vào đá/nước (100 mL) và được chiết bằng DCM (2 x 200 mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp được làm khô bằng MgSO_4 và được làm bay hơi. Phần cặn được hấp phụ trong trong axetonitril (15 mL) và 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (847 mg, 5,9 mmol) và DIPEA (693 mg, 5,36 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy trong 2 ngày ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi bay hơi hỗn hợp, phần cặn cho qua tinh chế bằng HPLC điều chế trên pha đảo, rửa giải bằng gradien được tạo thành từ axetonitril, nước và NEt_3 . Sau khi bay hơi các phân đoạn chứa sản phẩm, 160 mg (39%) hợp chất ở đề mục được phân tách dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS(m/e): 387,2 (MH^+).

Ví dụ 3 (so sánh)

3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-5-isopropyl-triazolo[4,5-d]pyrimidin

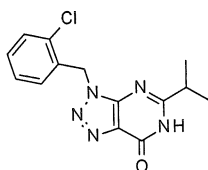


a) Amit của axit 1-(2-clo-benzyl)-5-isobutyrylamino-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxylic



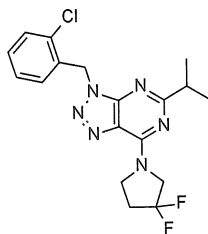
Hỗn hợp của 5-amino-1-(2-clobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit (1 g, thô) và isobutyryl clorua (1,27 g, 12,1 mmol) trong pyridin (8 mL) được gia nhiệt đến 80°C trong 3 giờ. Hỗn hợp này được làm bay hơi và metanol (8 mL) và dung dịch nước NaOH (1,5 mL) được bổ sung vào và được gia nhiệt đến 80°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được làm lạnh và được rót vào dung dịch HCl chứa nước (50 mL, 1M) và được chiết bằng etyl axetat (3 x 100 mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp được làm khô bằng MgSO₄ và được bay hơi để tạo ra hợp chất ở đề mục thô dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, chất này được sử dụng trong bước kế tiếp mà không cần tinh chế thêm. MS(m/e): 322,5 (MH⁺).

b) 3-[(2-clophenyl)metyl]-5-isopropyl-6H-triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-on



Hỗn hợp của amit của axit 1-(2-clo-(benzyl)-5-isobutyrylamino-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxylic (1,37 g, thô) và KHCO₃ (4,37 g, 43,6 mmol) trong nước (50 mL) được gia nhiệt đến 120°C qua đêm. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được lọc và phần cặn được làm khô để tạo ra hợp chất ở đề mục thô dưới dạng bột màu trắng. MS(m/e): 304,5 (MH⁺).

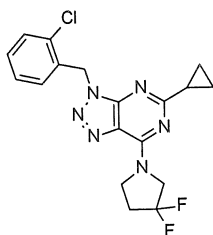
c) 3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-5-isopropyl-triazolo[4,5-d]pyrimidin



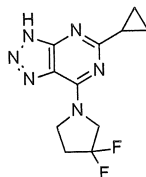
Hỗn hợp của 3-[(2-clophenyl)metyl]-5-isopropyl-6H-triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-on (0,74 g, thô), POCl_3 (8,97 g, 58,5 mmol) và N,N-dietylanilin (0,698 g, 4,68 mmol) được gia nhiệt đến 120°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được làm bay hơi, phần cặn được rót vào đá/nước (100 mL) và được chiết bằng DCM (2 x 200 mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp được làm khô bằng MgSO_4 và được làm bay hơi. Phần cặn được hấp phụ trong trong axetonitril (10 mL) và 3,3-diflopyrrolidin hydroclorua (1,53 g, 10,6 mmol) và DIPEA (1,25 g, 9,68 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy trong 2 ngày ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi bay hơi hỗn hợp, phần cặn cho qua tinh chế bằng HPLC điều chế trên pha đảo, rửa giải bằng gradien được tạo thành từ axetonitril, nước và NEt_3 . Sau khi bay hơi các phân đoạn chứa sản phẩm, 154 mg (20%) hợp chất ở đề mục được phân lập dưới dạng dầu màu vàng. MS(m/e): 393,2 (MH^+).

Ví dụ 4 (so sánh)

3-[(2-clophenyl)metyl]-5-xyclopropyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin



a) 5-Xyclopropyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3H-triazolo[4,5-d]pyrimidin



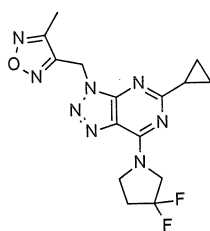
Hỗn hợp của 5-xyclopropyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3-(4-metoxibenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 2) (0,16 g, 0,41 mmol) và TFA (2 mL) được gia nhiệt đến 80°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được làm bay hơi và phần cặn được rót vào NaHCO₃ chứa nước (20 mL, 1M) và được chiết bằng etyl axetat (3 x 20 mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp được làm khô bằng MgSO₄, được lọc và được làm bay hơi để tạo ra hợp chất ở đề mục thô dưới dạng chất rắn màu cam, chất này được sử dụng trong bước kế tiếp mà không cần tinh chế thêm. MS(m/e): 267,1 (MH⁺).

b) 3-[(2-clophenyl)metyl]-5-xyclopropyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin

Hỗn hợp của 5-xyclopropyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3H-triazolo[4,5-d]pyrimidin (55 mg, thô), 1-(bromometyl)-2-clobenzen (85 mg, 0,413 mmol) và DBU (94 mg, 0,62 mmol) trong DMF (3 mL) được gia nhiệt đến 80°C trong 12 giờ. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được cho qua tinh chế bằng HPLC điều chế trên pha đảo, rửa giải bằng gradien được tạo thành từ axetonitril, nước và NEt₃. Sau khi bay hơi các phân đoạn chứa sản phẩm, 8,1 mg (10%, 2 bước) hợp chất ở đề mục được phân tách dưới dạng chất rắn màu xanh lá cây đậm. MS(m/e): 391,2 (MH⁺).

Ví dụ 5 (so sánh)

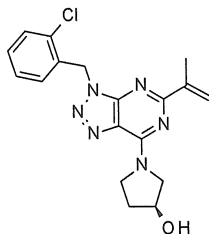
3-[[5-xyclopropyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]metyl]-4-metyl-1,2,5-oxadiazol



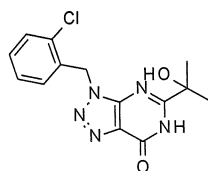
Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 3-[(2-clophenyl)metyl]-5-xyclopropyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 4), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 5-xyclopropyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và 3-(bromometyl)-4-metyl-1,2,5-oxadiazol dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. MS(m/e): 363,2 (MH⁺).

Ví dụ 6 (so sánh)

(3*S*)-1-[3-[(2-clophenyl)metyl]-5-prop-1-en-2-yltriazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]pyrolidin-3-ol



a) 3-[(2-clophenyl)metyl]-5-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-6H-triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-on



Hỗn hợp của 5-amino-1-(2-clobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit (3 g, 11,9 mmol) và 1-clo-2-metyl-1-oxopropan-2-yl axetat (5,89 g, 35,8 mmol) trong pyridin (20 mL) được gia nhiệt đến 80°C và được khuấy trong 3 giờ. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được làm bay hơi và được rót vào HCl chứa nước (50 mL, 1M) và được chiết bằng etyl axetat (3 x 100 mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp được làm khô bằng MgSO₄, được lọc và được làm bay hơi. KHCO₃ (9,79 g, 97,8 mmol) và nước (150 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp này được gia nhiệt đến 120°C trong 24 giờ. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được chiết bằng DCM (2 x 200 mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp được làm khô bằng MgSO₄, được lọc và được làm bay hơi để tạo ra 1,4 g (4,47 mmol, 37%) hợp chất ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng. MS(m/e): 361,2 (MH⁺).

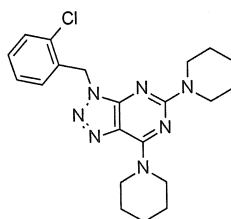
b) (3*S*)-1-[3-[(2-clophenyl)metyl]-5-prop-1-en-2-yltriazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]pyrolidin-3-ol

Hỗn hợp của 3-[(2-clophenyl)metyl]-5-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-6H-triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-on (1,18 g, 3,7 mmol) và NaH (193 mg, huyền phù trong dầu, 4,82

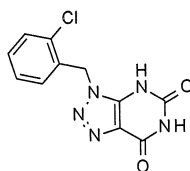
mmol) và (bromometyl)benzen (951 mg, 5,56 mmol) trong DMF (20 mL) ở 0°C được khuấy đến nhiệt độ trong phòng và được tiếp tục trong 4 giờ. Hỗn hợp này được rót vào HCl chứa nước (20 mL, 1M) và được chiết bằng DCM (3 x 100 mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp được làm khô bằng MgSO₄, được lọc và được làm bay hơi. POCl₃ (28,2 g, 184 mmol) và N,N-dietylamin (1,32 g, 8,83 mmol) được bổ sung vào ở 0°C và hỗn hợp này được gia nhiệt đến 120°C trong 4 giờ. Hỗn hợp này được làm bay hơi và được rót vào đá / nước (100 mL) và được chiết bằng DCM (2 x 200 mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp được làm khô bằng MgSO₄, được lọc và được làm bay hơi để tạo ra 2,5 g hợp chất trung gian được clo hóa thô. 205 mg hợp chất trung gian thô được hòa tan trong axetonitril (5 mL) và DIPEA (148 mg, 1,15 mmol) và (S)-pyrrolidin-3-ol (37,5 mg, 0,43 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Hỗn hợp này được cho qua tinh chế bằng HPLC điều chế trên pha đảo, rửa giải bằng gradien được tạo thành từ axetonitril, nước và NEt₃. Sau khi bay hơi các phân đoạn chứa sản phẩm, 20 mg (0,054 mmol) hợp chất ở đề mục được phân tách dưới dạng chất rắn màu xanh lá cây nhạt. MS(m/e): 371,2 (MH⁺).

Ví dụ 7 (so sánh)

3-[(2-clophenyl)metyl]-5,7-di(piperidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin



a) 3-[(2-clophenyl)metyl]-4H-triazolo[4,5-d]pyrimidin-5,7-dion



Hỗn hợp của 5-amino-1-(2-clobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit (8 g, 25,4 mmol), natri etoxit (4,5 g, 66,1 mmol) và dietyl cacbonat (4,51 g, 38,1 mmol) trong etanol (60 mL) được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu qua đêm. Sau khi để nguội xuống

nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được lọc và chất kết tủa được lọc ra, được rửa bằng ethanol và được làm khô để tạo ra 10 g (25,2 mmol, 99%) hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(m/e): 278,0 (MH⁺).

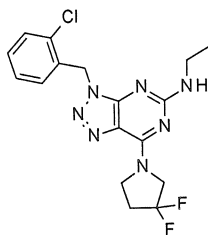
b) 3-[(2-clophenyl)metyl]-5,7-di(piperidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin

Hỗn hợp của 3-[(2-clophenyl)metyl]-4H-triazolo[4,5-d]pyrimidin-5,7-dion (146 mg, 0,368 mmol), POCl₃ (1,98 g, 13 mmol) và N,N-dietylanilin (110 mg, 0,736 mmol) được gia nhiệt đến 120°C trong 3 giờ. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được rót vào đá/ nước (25 mL) và được chiết bằng etyl axetat (2 x 25 mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp được bay hơi để tạo ra hợp chất 5,7-diclo-3-[(2-clophenyl)metyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin thô, hợp chất này được sử dụng trong bước kế tiếp mà không cần tinh chế thêm.

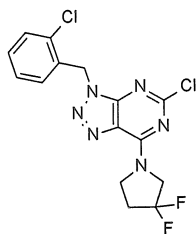
Hỗn hợp của hợp chất 5,7-diclo-3-[(2-clophenyl)metyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin thô (86 mg) và piperidin (186 mg, 2,19 mmol) trong clorofom (1 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp này được cho qua tinh chế bằng HPLC điều chế trên pha đảo, rửa giải bằng gradien được tạo thành từ axetonitril, nước và NEt₃. Sau khi bay hơi các phân đoạn chứa sản phẩm, 27 mg (0,065 mmol) hợp chất ở đề mục được phân tách dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(m/e): 412,2 (MH⁺).

Ví dụ 8

3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-N-etyltriazolo[4,5-d]pyrimidin-5-amin



a) 5-Clo-3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin



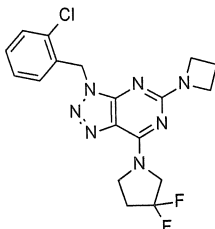
Hỗn hợp của 5,7-diclo-3-[(2-clophenyl)metyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin (1,7 g, 5,4 mmol), DIPEA (3,49 g, 27 mmol) và 3,3-diflopyrrolidin hydroclorua (1,09 g, 7,57 mmol) trong DCM (0,4 mL) được khuấy ở 0°C trong 3 giờ. Isolute được bổ sung vào và hỗn hợp được hấp phụ được cho qua tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit, rửa giải bằng gradien được tạo thành từ etyl axetat và heptan để tạo ra, sau khi bay hơi các phân đoạn chứa sản phẩm, 421 mg (1,09 mmol, 20%) hợp chất ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng. MS(m/e): 385,1 (MH⁺).

b) 3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-N-etyltriazolo[4,5-d]pyrimidin-5-amin

Hỗn hợp của 5-clo-3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin (27 mg, 0,07 mmol), DIPEA (90 mg, 0,7 mmol) và etylamin (16 mg, 0,35 mmol) trong DMF (1 mL) được khuấy ở 110°C qua đêm và được bay hơi đến khô. Phần cặn cho qua tinh chế bằng HPLC điều chế trên pha đảo, rửa giải bằng gradien được tạo thành từ axetonitril, nước và axit formic. Sau khi bay hơi các phân đoạn chứa sản phẩm, 13,8 mg (50%) hợp chất ở đề mục được phân tách. MS(m/e): 394,2 (MH⁺).

Ví dụ 9 (so sánh)

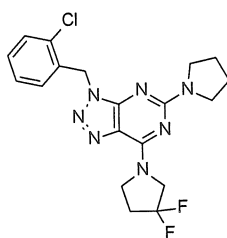
5-(Azetidín-1-yl)-3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-N-etyltriazo[4,5-d]pyrimidin-5-amin (ví dụ 8), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 5-clo-3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)triazo[4,5-d]pyrimidin và azetidin. MS(m/e): 406,2 (MH⁺).

Ví dụ 10 (so sánh)

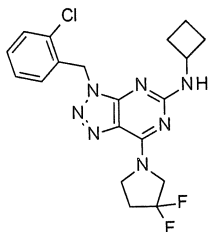
3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-5-pyrolidin-1-yltriazo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-N-etyltriazo[4,5-d]pyrimidin-5-amin (ví dụ 8), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 5-clo-3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)triazo[4,5-d]pyrimidin và pyrrolidin. MS(m/e): 420,3 (MH⁺).

Ví dụ 11

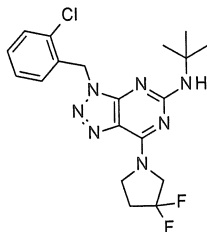
3-[(2-clophenyl)metyl]-N-xyclobutyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)triazo[4,5-d]pyrimidin-5-amin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-N-etyltriazo[4,5-d]pyrimidin-5-amin (ví dụ 8), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 5-clo-3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)triazo[4,5-d]pyrimidin và xyclobutylamin. MS(m/e): 420,3 (MH⁺).

Ví dụ 12

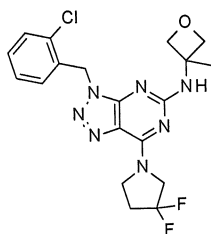
N-tert-butyl-3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin-5-amin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-N-etyltriazolo[4,5-d]pyrimidin-5-amin (ví dụ 8), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 5-clo-3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin và 2-metylpropan-2-amin. MS(m/e): 422,3 (MH⁺).

Ví dụ 13

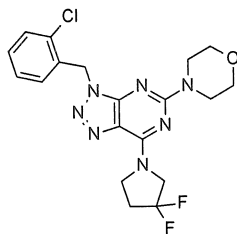
3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-N-(3-metyloxetan-3-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin-5-amin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-N-etyltriazolo[4,5-d]pyrimidin-5-amin (ví dụ 8), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 5-clo-3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin và 3-metyloxetan-3-amin. MS(m/e): 436,3 (MH⁺).

Ví dụ 14 (so sánh)

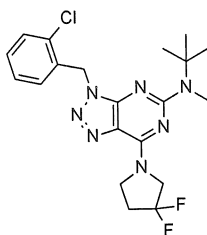
4-[3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin-5-yl]morpholin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-N-etyltriazo[4,5-d]pyrimidin-5-amin (ví dụ 8), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 5-clo-3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)triazo[4,5-d]pyrimidin và morpholin. MS(m/e): 436,3 (MH⁺).

Ví dụ 15

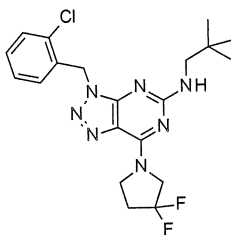
N-tert-butyl-3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-N-metyltriazo[4,5-d]pyrimidin-5-amin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-N-etyltriazo[4,5-d]pyrimidin-5-amin (ví dụ 8), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 5-clo-3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)triazo[4,5-d]pyrimidin và tert-butyl-metyl-amin. MS(m/e): 436,3 (MH⁺).

Ví dụ 16

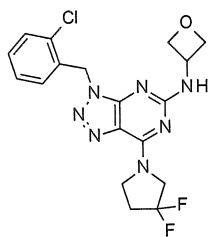
3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-N-(2,2-dimetylpropyl) triazo[4,5-d]pyrimidin-5-amin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-N-etyltriazo[4,5-d]pyrimidin-5-amin (ví dụ 8), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 5-clo-3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)triazo[4,5-d]pyrimidin và 2,2-dimetylpropan-1-amin. MS(m/e): 436,3 (MH⁺).

Ví dụ 17

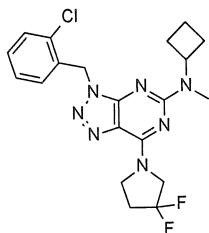
3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-N-(oxetan-3-yl)triazo[4,5-d]pyrimidin-5-amin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-N-etyltriazo[4,5-d]pyrimidin-5-amin (ví dụ 8), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 5-clo-3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)triazo[4,5-d]pyrimidin và oxetan-3-amin hydroclorua. MS(m/e): 422,2 (MH⁺).

Ví dụ 18

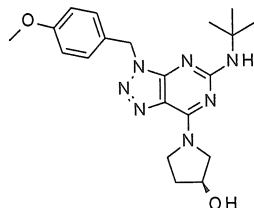
3-[(2-clophenyl)metyl]-N-xyclobutyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-N-metyltriazo[4,5-d]pyrimidin-5-amin



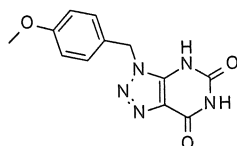
Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-N-etyltriazo[4,5-d]pyrimidin-5-amin (ví dụ 8), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 5-clo-3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)triazo[4,5-d]pyrimidin và N-metylxcyclobutanamin hydroclorua. MS(m/e): 434,3 (MH⁺).

Ví dụ 19

(3S)-1-[5-(tert-butylamino)-3-[(4-metoxypheyl)metyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]pyrolidin-3-ol

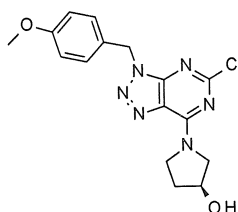


a) 3-[(4-metoxypheyl)metyl]-4H-triazolo[4,5-d]pyrimidin-5,7-dion



Hỗn hợp của 5-amino-1-(4-metoxypheyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit (7,6 g, 30,7 mmol), natri etoxit (3,76 g, 55,3 mmol) và dietyl cacbonat (4,72 g, 39,9 mmol) trong etanol (97,1 mL) được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu qua đêm. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được lọc và chất kết tủa được rửa bằng etanol sau khi làm khô để tạo ra 8,54 g (51%) hợp chất ở dạng bột dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(m/e): 272,0 (MH⁺).

b) (3S)-1-[5-Clo-3-[(4-metoxypheyl)metyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]pyrolidin-3-ol



Hỗn hợp của 3-[(4-metoxypheyl)metyl]-4H-triazolo[4,5-d]pyrimidin-5,7-dion (5,2 g, 9,52 mmol), POCl₃ (73 g, 476 mmol) và N,N-dietylamin (2,56 g, 1,7 mmol) được gia nhiệt đến 120°C trong 4 giờ. Hỗn hợp này được làm bay hơi và phần cặn được rót vào đá/ nước (100 mL) và được chiết bằng DCM (2 x 600 mL). Các lớp hữu cơ được kết

hợp được làm khô bằng MgSO_4 , được lọc và được làm bay hơi để tạo ra hợp chất 5,7-diclo-3-[(4-metoxyphenyl)metyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin thô, hợp chất này được sử dụng trong bước kế tiếp mà không cần tinh chế thêm.

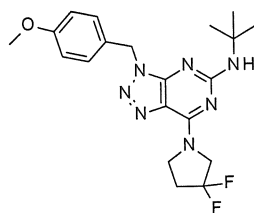
Hỗn hợp của hợp chất 5,7-diclo-3-[(4-metoxyphenyl)metyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin thô (2,95 g), DIPEA (9,83 g, 76,1 mmol) và (S)-pyrolidin-3-ol (1,82 g, 20,9 mmol) trong DCM (150 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Hỗn hợp này được rót vào nước (150 mL) và được chiết bằng DCM (2 x 125 mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp được làm khô bằng MgSO_4 , được lọc và được làm bay hơi để tạo ra hợp chất ở đề mục thô dưới dạng bột màu nâu đậm, hợp chất này được sử dụng trong bước kế tiếp mà không cần tinh chế thêm. MS(m/e): 361,3 (MH^+).

c) (3S)-1-[5-(tert-butylamino)-3-[(4-metoxyphenyl)metyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]pyrolidin-3-ol

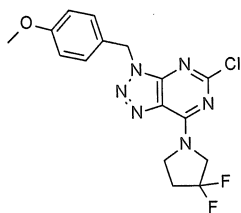
Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-N-etyltriazolo[4,5-d]pyrimidin-5-amin (ví dụ 8), hợp chất ở đề mục được điều chế từ (3S)-1-[5-clo-3-[(4-metoxyphenyl)metyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]pyrolidin-3-ol và 2-metylpropan-2-amin. MS(m/e): 398,5 (MH^+).

Ví dụ 20

N-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3-[(4-metoxyphenyl)metyl]triazolo [4,5-d]pyrimidin-5-amin



a) 5-Clo-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3-[(4-metoxyphenyl)metyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin



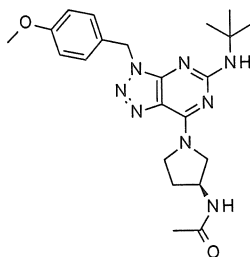
Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất (3S)-1-[5-clo-3-[(4-metoxyphephenyl)metyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]pyrrolidin-3-ol (ví dụ 19, bước b), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5,7-diclo-3-[(4-metoxyphephenyl)metyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin thô và 3,3-diflopyrrolidin hydroclorua dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. MS(m/e): 381,3 (MH⁺).

b) N-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-[(4-metoxyphephenyl)metyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-5-amin

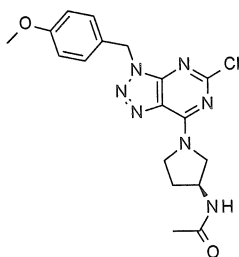
Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-N-etyltriazolo[4,5-d]pyrimidin-5-amin (ví dụ 8), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 5-clo-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-[(4-metoxyphephenyl)metyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin và tert-butylamin dưới dạng bột màu vàng nhạt. MS(m/e): 418,5 (MH⁺).

Ví dụ 21

N-[(3S)-1-[5-(tert-butylamino)-3-[(4-metoxyphephenyl)metyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]pyrrolidin-3-yl]axetamit



a) N-[(3S)-1-[5-Clo-3-[(4-metoxyphephenyl)metyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]pyrrolidin-3-yl]axetamit



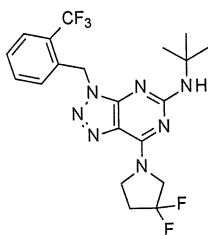
Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất (3S)-1-[5-clo-3-[(4-metoxypheyl)metyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]pyrrolidin-3-ol (ví dụ 19, bước b), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5,7-diclo-3-[(4-metoxypheyl)metyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin thô và (S)-N-(pyrrolidin-3-yl)axetamit dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. MS(m/e): 402,4 (MH⁺).

b) N-[(3S)-1-[5-(tert-butylamino)-3-[(4-metoxypheyl)metyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]pyrrolidin-3-yl]axetamit

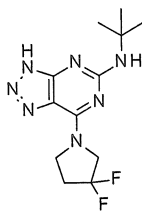
Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-N-etyltriazolo[4,5-d]pyrimidin-5-amin (ví dụ 8), hợp chất ở đề mục được điều chế từ N-[(3S)-1-[5-clo-3-[(4-metoxypheyl)metyl]triazolo [4,5-d]pyrimidin-7-yl]pyrrolidin-3-yl]axetamit và tert-butylamin dưới dạng bột màu vàng nhạt. MS(m/e): 439,5 (MH⁺).

Ví dụ 22

N-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-[[2-(triflometyl)phenyl]metyl] triazolo[4,5-d]pyrimidin-5-amin



a) N-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3H-triazolo[4,5-d]pyrimidin-5-amin



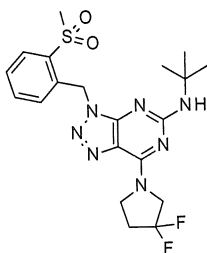
N-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-[(4-metoxypheyl)metyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-5-amin (ví dụ 20) được hydro hóa trên Pd/C trong metanol để tạo ra hợp chất ở đề mục, hợp chất này được sử dụng trong bước kế tiếp mà không cần tinh chế thêm.

b) N-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-[[2-(triflometyl)phenyl]metyl] triazolo[4,5-d]pyrimidin-5-amin

Hỗn hợp của N-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3H-triazolo[4,5-d]pyrimidin-5-amin (25 mg, 0,08 mmol), NEt₃ (14,6 mg, 0,144 mmol) và 1-(bromometyl)-2-(triflometyl)benzen (26,8 mg, 0,112 mmol) trong 2 mL DMF được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Hỗn hợp này được cho qua tinh chế bằng HPLC điều chế trên pha đảo, rửa giải bằng gradien được tạo thành từ axetonitril, nước và NEt₃. Sau khi bay hơi các phân đoạn chứa sản phẩm, 5,2 mg (14%) hợp chất ở đề mục được phân tách. MS(m/e): 456,4 (MH⁺).

Ví dụ 23

N-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-[(2-metylsulfonylphenyl)metyl] triazolo[4,5-d]pyrimidin-5-amin

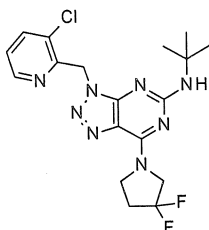


Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất N-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-[[2-(triflometyl)phenyl]metyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-5-amin (ví dụ 22), hợp chất ở đề mục được điều chế từ N-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-

yl)-3H-triazolo[4,5-d]pyrimidin-5-amin và 1-(bromometyl)-2-(metylsulfonyl)benzen.
MS(m/e): 466,4 (MH⁺).

Ví dụ 24

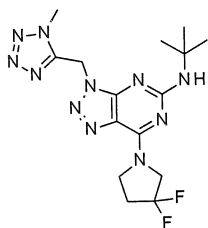
N-tert-butyl-3-[(3-clopyridin-2-yl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin-5-amin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất N-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3-[[2-(triflometyl)phenyl]metyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-5-amin (ví dụ 22), hợp chất ở đề mục được điều chế từ N-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3H-triazolo[4,5-d]pyrimidin-5-amin và 3-clo-2-(clometyl)pyridin. MS(m/e): 423,3 (MH⁺).

Ví dụ 25

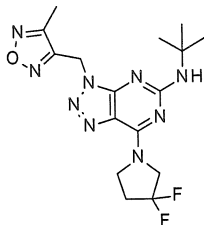
N-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3-[(1-metyltetrazol-5-yl)metyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-5-amin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất N-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3-[[2-(triflometyl)phenyl]metyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-5-amin (ví dụ 22), hợp chất ở đề mục được điều chế từ N-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3H-triazolo[4,5-d]pyrimidin-5-amin và 5-(clometyl)-1-metyl-1H-tetrazol. MS(m/e): 394,4 (MH⁺).

Ví dụ 26

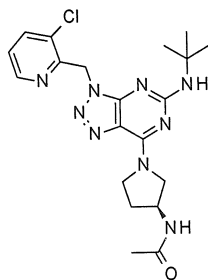
N-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3-[(4-metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)metyl]
 triazolo[4,5-d]pyrimidin-5-amin



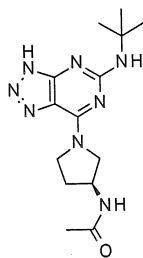
Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất N-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3-[[2-(triflometyl)phenyl]metyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-5-amin (ví dụ 22), hợp chất ở đề mục được điều chế từ N-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3H-triazolo[4,5-d]pyrimidin-5-amin và 3-(bromometyl)-4-metyl-1,2,5-oxadiazol. MS(m/e): 394,4 (MH⁺).

Ví dụ 27

N-[(3S)-1-[5-(tert-butylamino)-3-[(3-clopyridin-2-yl)metyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]pyrolidin-3-yl]axetamit



a) N-[(3S)-1-[5-(tert-butylamino)-3H-triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]pyrolidin-3-yl]axetamit



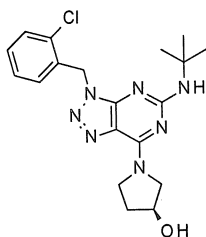
N-[(3S)-1-[5-(tert-butylamino)-3-[(4-methoxyphenyl)methyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]pyrrolidin-3-yl]axetamit (ví dụ 21) được hydro hóa trên Pd/C trong metanol để tạo ra hợp chất ở đề mục, hợp chất này được sử dụng trong bước kế tiếp mà không cần tinh chế thêm.

b) N-[(3S)-1-[5-(tert-butylamino)-3-[(3-clopyridin-2-yl)methyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]pyrrolidin-3-yl]axetamit

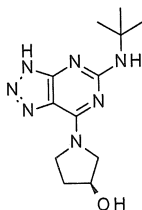
Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất N-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-[[2-(triflometyl)phenyl]methyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-5-amin (ví dụ 22), hợp chất ở đề mục được điều chế từ N-[(3S)-1-[5-(tert-butylamino)-3H-triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]pyrrolidin-3-yl]axetamit và 3-clo-2-(clometyl)pyridin. MS(m/e): 444,4 (MH⁺).

Ví dụ 28

(3S)-1-[5-(tert-butylamino)-3-[(2-clophenyl)methyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]pyrrolidin-3-ol



a) (3S)-1-[5-(tert-butylamino)-3H-triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]pyrrolidin-3-ol



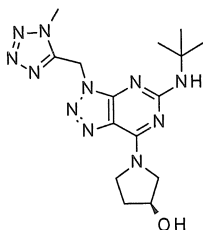
(3S)-1-[5-(tert-butylamino)-3-[(4-methoxyphenyl)methyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]pyrrolidin-3-ol (ví dụ 19) được hydro hóa trên Pd/C trong metanol để tạo ra hợp chất ở đề mục, hợp chất này được sử dụng trong bước kế tiếp mà không cần tinh chế thêm.

b) (3S)-1-[5-(tert-butylamino)-3-[(2-clophenyl)metyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]pyrolidin-3-ol

Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất N-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3-[[2-(triflometyl)phenyl]metyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-5-amin (ví dụ 22), hợp chất ở đề mục được điều chế từ (3S)-1-[5-(tert-butylamino)-3H-triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]pyrolidin-3-ol và 1-(bromometyl)-2-clobenzen. MS(m/e): 402,3 (MH⁺).

Ví dụ 29

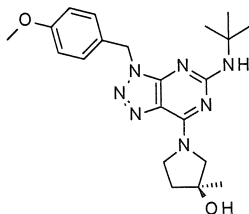
(3S)-1-[5-(tert-butylamino)-3-[(1-metyltetrazol-5-yl)metyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]pyrolidin-3-ol



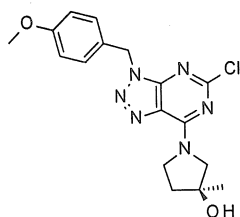
Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất N-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3-[[2-(triflometyl)phenyl]metyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-5-amin (ví dụ 22), hợp chất ở đề mục được điều chế từ (3S)-1-[5-(tert-butylamino)-3H-triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]pyrolidin-3-ol và 5-(clometyl)-1-metyl-1H-tetrazol. MS(m/e): 374,3 (MH⁺).

Ví dụ 30

(3S)-1-[5-(tert-butylamino)-3-[(4-metoxypheyl)metyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-3-metylpyrolidin-3-ol



a) (3S)-1-[5-Clo-3-[(4-metoxyphenyl)methyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-3-methylpyrrolidin-3-ol



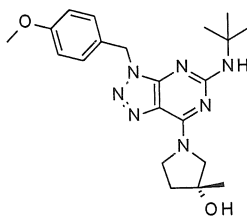
Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất (3S)-1-[5-clo-3-[(4-metoxyphenyl)methyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]pyrrolidin-3-ol (ví dụ 19, bước b), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5,7-diclo-3-[(4-metoxyphenyl)methyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin thô và 3-methylpyrrolidin-3-ol. Hai chất đồng phân đối ảnh được tách ra bằng HPLC điều chế trên pha không đối xứng. MS(m/e): 375,4 (MH⁺).

b) (3S)-1-[5-(tert-butylamino)-3-[(4-metoxyphenyl)methyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-3-methylpyrrolidin-3-ol

Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 3-[(2-clophenyl)methyl]-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-N-etyltriazolo[4,5-d]pyrimidin-5-amin (ví dụ 8), hợp chất ở đề mục được điều chế từ (3S)-1-[5-clo-3-[(4-metoxyphenyl)methyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-3-methylpyrrolidin-3-ol và tert-butylamin. MS(m/e): 412,3 (MH⁺).

Ví dụ 31

(3R)-1-[5-(tert-butylamino)-3-[(4-metoxyphenyl)methyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-3-methylpyrrolidin-3-ol

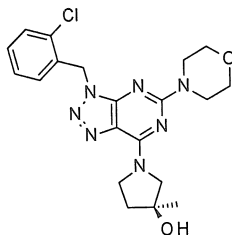


Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 3-[(2-clophenyl)methyl]-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-N-etyltriazolo[4,5-d]pyrimidin-5-amin (ví dụ 8), hợp chất ở

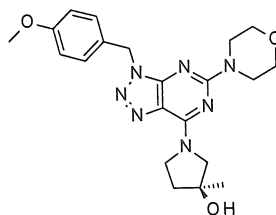
đề mục được điều chế từ (3R)-1-[5-clo-3-[(4-metoxypheyl)metyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-3-metyl-pyrolidin-3-ol (được phân tách như được mô tả trong ví dụ 30) và tert-butylamin. MS(m/e): 412,3 (MH⁺).

Ví dụ 32 (so sánh)

(3S)-1-[3-[(2-clophenyl)metyl]-5-morpholino-triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-3-metyl-pyrolidin-3-ol

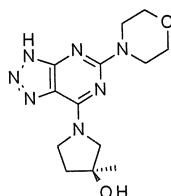


a) (3S)-1-[3-[(4-metoxypheyl)metyl]-5-morpholino-triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-3-metyl-pyrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-N-etyltriazolo[4,5-d]pyrimidin-5-amin (ví dụ 8), hợp chất ở đề mục được điều chế từ (3S)-1-[5-clo-3-[(4-metoxypheyl)metyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-3-metyl-pyrolidin-3-ol và morpholin. MS(m/e): 426,4 (MH⁺).

b) (3S)-3-metyl-1-(5-morpholino-3H-triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrolidin-3-ol



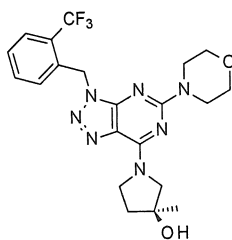
(3S)-1-[3-[(4-methoxyphenyl)methyl]-5-morpholino-triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-3-methyl-pyrrolidin-3-ol (0,45 g, 1 mmol) trong TFA (3,87 mL) được gia nhiệt đến 80°C trong 4 giờ và được làm bay hơi. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước kế tiếp mà không cần tinh chế thêm. MS(m/e): 306,2 (MH⁺).

c) (3S)-1-[3-[(2-clophenyl)methyl]-5-morpholino-triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-3-methyl-pyrrolidin-3-ol

Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất N-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-[[2-(triflometyl)phenyl]methyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-5-amin (ví dụ 22), hợp chất ở đề mục được điều chế từ (3S)-3-metyl-1-(5-morpholino-3H-triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-3-ol và 1-(bromometyl)-2-clobenzen. MS(m/e): 430,3 (MH⁺).

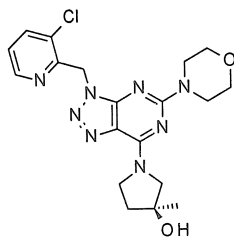
Ví dụ 33 (so sánh)

(3S)-3-metyl-1-[5-morpholin-4-yl-3-[[2-(triflometyl)phenyl]methyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]pyrrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất N-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-[[2-(triflometyl)phenyl]methyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-5-amin (ví dụ 22), hợp chất ở đề mục được điều chế từ (3S)-3-metyl-1-(5-morpholino-3H-triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-3-ol và 1-(bromometyl)-2-(triflometyl)benzen. MS(m/e): 464,4 (MH⁺).

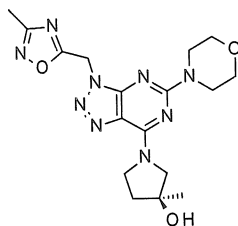
Ví dụ 34 (so sánh)



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất N-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3-[[2-(triflometyl)phenyl]metyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-5-amin (ví dụ 22), hợp chất ở đề mục được điều chế từ (3S)-3-metyl-1-(5-morpholino-3H-triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrolidin-3-ol và 3-clo-2-(clometyl)pyridin. MS(m/e): 431,3 (MH⁺).

Ví dụ 35 (so sánh)

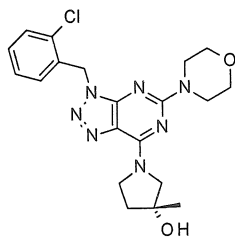
(3S)-3-metyl-1-[3-[(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)metyl]-5-morpholin-4-yltriazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]pyrolidin-3-ol



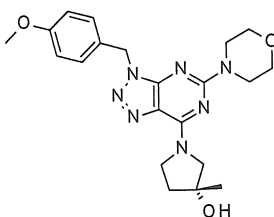
Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất N-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3-[[2-(triflometyl)phenyl]metyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-5-amin (ví dụ 22), hợp chất ở đề mục được điều chế từ (3S)-3-metyl-1-(5-morpholino-3H-triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrolidin-3-ol và 5-(clometyl)-3-metyl-1,2,4-oxadiazol. MS(m/e): 402,3 (MH⁺).

Ví dụ 36 (so sánh)

(3R)-1-[3-[(2-clophenyl)metyl]-5-morpholin-4-yltriazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-3-metylpyrolidin-3-ol

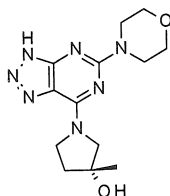


a) (3R)-1-[3-[(4-metoxypheyl)metyl]-5-morpholino-triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-3-metyl-pyrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-N-etyltriazolo[4,5-d]pyrimidin-5-amin (ví dụ 8), hợp chất ở đề mục được điều chế từ (3R)-1-[5-clo-3-[(4-metoxypheyl)metyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-3-metyl-pyrolidin-3-ol và morpholin. MS(m/e): 426,4 (MH⁺).

b) (3R)-3-metyl-1-(5-morpholino-3H-triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrolidin-3-ol



(3R)-1-[3-[(4-metoxypheyl)metyl]-5-morpholino-triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-3-metyl-pyrolidin-3-ol (0,45 g, 1 mmol) trong TFA (3,87 mL) được gia nhiệt đến 80°C trong 4 giờ và được làm bay hơi. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước kế tiếp mà không cần tinh chế thêm. MS(m/e): 306,2 (MH⁺).

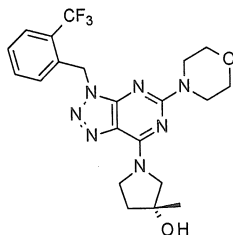
c) (3R)-1-[3-[(2-clophenyl)metyl]-5-morpholino-triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-3-metyl-pyrolidin-3-ol

Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất N-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3-[[2-(triflometyl)phenyl)metyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-5-amin

(ví dụ 22), hợp chất ở đề mục được điều chế từ (3R)-3-metyl-1-(5-morpholino-3H-triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-3-ol và 1-(bromometyl)-2-clobenzen. MS(m/e): 430,3 (MH⁺).

Ví dụ 37 (so sánh)

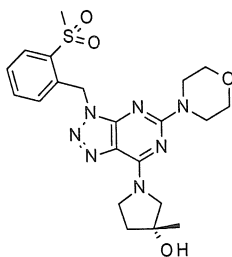
(3R)-3-metyl-1-[5-morpholin-4-yl-3-[[2-(triflometyl)phenyl]metyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]pyrrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất N-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-[[2-(triflometyl)phenyl]metyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-5-amin (ví dụ 22), hợp chất ở đề mục được điều chế từ (3R)-3-metyl-1-(5-morpholino-3H-triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-3-ol và 1-(bromometyl)-2-(triflometyl)benzen. MS(m/e): 464,3 (MH⁺).

Ví dụ 38 (so sánh)

(3R)-3-metyl-1-[3-[(2-metylsulfonylphenyl)metyl]-5-morpholin-4-yltriazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]pyrrolidin-3-ol

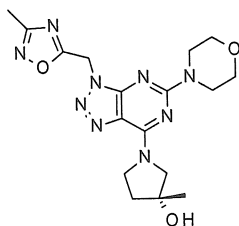


Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất N-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-[[2-(triflometyl)phenyl]metyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-5-amin (ví dụ 22), hợp chất ở đề mục được điều chế từ (3R)-3-metyl-1-(5-morpholino-3H-

triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-3-ol và 1-(bromometyl)-2-(metylsulfonyl)benzen. MS(m/e): 474,3 (MH⁺).

Ví dụ 39 (so sánh)

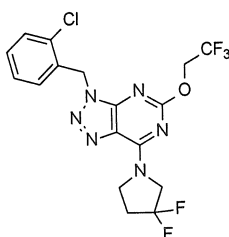
(3R)-3-metyl-1-[3-[(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)metyl]-5-morpholin-4-yl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]pyrrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất N-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-[[2-(triflometyl)phenyl]metyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-5-amin (ví dụ 22), hợp chất ở đề mục được điều chế từ (3R)-3-metyl-1-(5-morpholino-3H-triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-3-ol và 5-(clometyl)-3-metyl-1,2,4-oxadiazol. MS(m/e): 402,3 (MH⁺).

Ví dụ 40

3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-5-(2,2,2-trifloetoxy)triazolo[4,5-d]pyrimidin

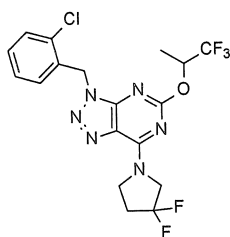


Hỗn hợp của 5-clo-3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 8, bước a) (38,5 mg, 0,1 mmol), 2,2,2-triflo-etanol (99 mg, 1 mmol) và NaH (huyền phù trong dầu, 20 mg, 5 mmol) trong DMF (1 mL) được khuấy ở 110°C trong 6 giờ. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, axit formic được bổ sung vào và hỗn hợp này được cho qua tĩnh chế bằng HPLC điều chế trên pha đảo, rửa giải bằng gradien được tạo thành từ axetonitril, nước và axit formic. Sau khi bay hơi

các phân đoạn chứa sản phẩm, 29,3 mg (65%) hợp chất ở đề mục được phân tách.
MS(m/e): 449,2 (MH⁺).

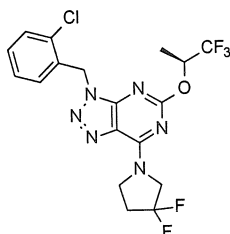
Ví dụ 41

3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-5-(1,1,1-triflopropan-2-yloxy)
triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-5-(2,2,2-trifloetoxy)triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 40), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 5-clo-3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin và 1,1,1-triflopropan-2-ol. MS(m/e): 463,2 (MH⁺).

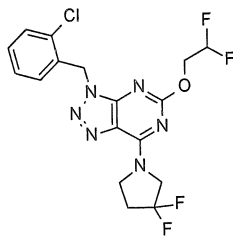
3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-5-[(2S)-1,1,1-triflopropan-2-yl]oxytriazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-5-(2,2,2-trifloetoxy)triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 40), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 5-clo-3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin và (S)-1,1,1-triflopropan-2-ol. MS(m/e): 463,3 (MH⁺).

Ví dụ 43

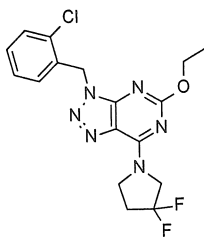
3-[(2-clophenyl)metyl]-5-(2,2-difloetoxy)-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 3-[(2-chlorophenyl)methyl]-7-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-5-(2,2,2-trifluoroethoxy)triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 40), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 5-clo-3-[(2-chlorophenyl)methyl]-7-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin và 2,2-difluoetanol. MS(m/e): 431,3 (MH⁺).

Ví dụ 44

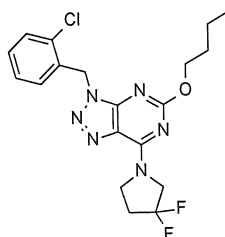
3-[(2-chlorophenyl)methyl]-7-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-5-etoxytriazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 3-[(2-chlorophenyl)methyl]-7-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-5-(2,2,2-trifluoroethoxy)triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 40), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 5-clo-3-[(2-chlorophenyl)methyl]-7-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin và ethanol bằng cách sử dụng Cs₂CO₃ thay cho NaH. MS(m/e): 395,3 (MH⁺).

Ví dụ 45

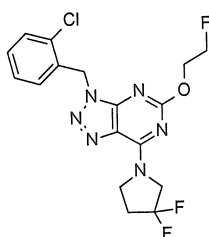
5-Butoxy-3-[(2-chlorophenyl)methyl]-7-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-5-(2,2,2-trifloetoxy)triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 40), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 5-clo-3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin và butanol bằng cách sử dụng Cs_2CO_3 thay cho NaH . MS(m/e): 423,3 (MH^+).

Ví dụ 46

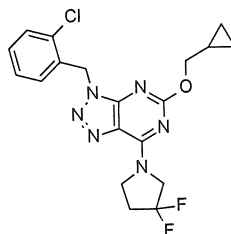
3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-5-(2-floetoxy) triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-5-(2,2,2-trifloetoxy)triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 40), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 5-clo-3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin và 2-floetanol bằng cách sử dụng Cs_2CO_3 thay cho NaH . MS(m/e): 413,2 (MH^+).

Ví dụ 47

3-[(2-clophenyl)metyl]-5-(xyclopropylmetoxy)-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin

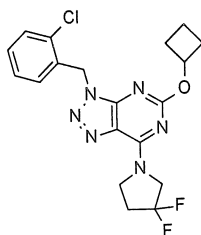


Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-5-(2,2,2-trifloetoxy)triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 40), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 5-clo-3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-

yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin và xyclopropylmetanol bằng cách sử dụng Cs_2CO_3 thay cho NaH. MS(m/e): 421,3 (MH^+).

Ví dụ 48

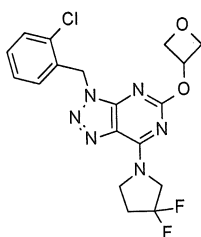
3-[(2-clophenyl)metyl]-5-xyclobutyloxy-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-5-(2,2,2-trifloetoxy)triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 40), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 5-clo-3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin và xyclobutanol bằng cách sử dụng Cs_2CO_3 thay cho NaH. MS(m/e): 421,3 (MH^+).

Ví dụ 49

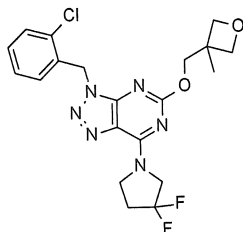
3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-5-(oxetan-3-yloxy)triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-5-(2,2,2-trifloetoxy)triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 40), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 5-clo-3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin và oxetan-3-ol bằng cách sử dụng Cs_2CO_3 thay cho NaH. MS(m/e): 423,3 (MH^+).

Ví dụ 50

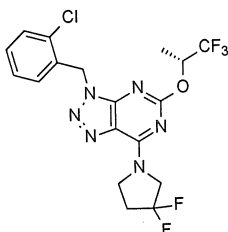
3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-5-[(3-metyloxetan-3-yl)metoxy]triazolo [4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-5-(2,2,2-trifloetoxy)triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 40), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 5-clo-3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin và (3-metyloxetan-3-yl)metanol bằng cách sử dụng Cs_2CO_3 thay cho NaH. MS(m/e): 451,3 (MH^+).

Ví dụ 51

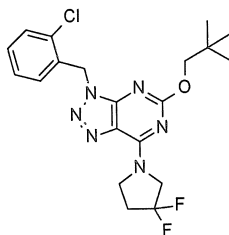
3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-5-[(2R)-1,1,1-triflopropan-2-yl]oxytriazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-5-(2,2,2-trifloetoxy)triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 40), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 5-clo-3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin và (R)-1,1,1-triflopropan-2-ol bằng cách sử dụng Cs_2CO_3 thay cho NaH. MS(m/e): 463,3 (MH^+).

Ví dụ 52

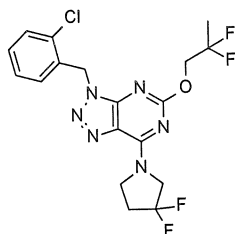
3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-5-(2,2-dimetylpropoxy)
triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-5-(2,2,2-trifloetoxy)triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 40), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 5-clo-3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin và 2,2-dimetylpropan-1-ol bằng cách sử dụng Cs_2CO_3 thay cho NaH. MS(m/e): 437,3 (MH^+).

Ví dụ 53

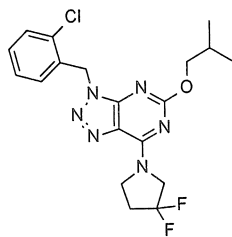
3-[(2-clophenyl)metyl]-5-(2,2-diflopropoxy)-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-5-(2,2,2-trifloetoxy)triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 40), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 5-clo-3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin và 2,2-diflopropan-1-ol bằng cách sử dụng Cs_2CO_3 thay cho NaH. MS(m/e): 445,3 (MH^+).

Ví dụ 54

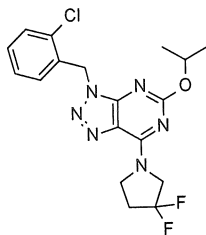
3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-5-(2-metylpropoxy)triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 3-[(2-chlorophenyl)methyl]-7-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-5-(2,2,2-trifluoroethoxy)triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 40), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 5-clo-3-[(2-chlorophenyl)methyl]-7-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin và 2-methylpropan-1-ol bằng cách sử dụng Cs_2CO_3 thay cho NaH. MS(m/e): 423,3 (MH^+).

Ví dụ 55

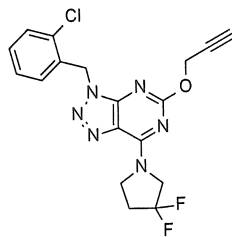
3-[(2-chlorophenyl)methyl]-7-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-5-propan-2-yloxytriazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 3-[(2-chlorophenyl)methyl]-7-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-5-(2,2,2-trifluoroethoxy)triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 40), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 5-clo-3-[(2-chlorophenyl)methyl]-7-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin và propan-2-ol bằng cách sử dụng Cs_2CO_3 thay cho NaH. MS(m/e): 409,3 (MH^+).

Ví dụ 56

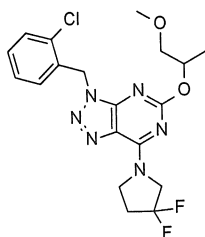
3-[(2-chlorophenyl)methyl]-7-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-5-prop-2-ynoxytriazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 3-[(2-chlorophenyl)methyl]-7-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-5-(2,2,2-trifluoroethoxy)triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 40), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 5-clo-3-[(2-chlorophenyl)methyl]-7-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin và prop-2-yn-1-ol bằng cách sử dụng Cs_2CO_3 thay cho NaH. MS(m/e): 405,2 (MH^+).

Ví dụ 57

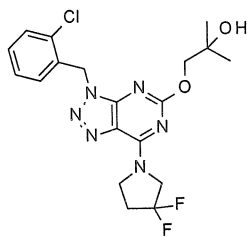
3-[(2-chlorophenyl)methyl]-7-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-5-(1-methoxypropan-2-yloxy)triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 3-[(2-chlorophenyl)methyl]-7-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-5-(2,2,2-trifluoroethoxy)triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 40), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 5-clo-3-[(2-chlorophenyl)methyl]-7-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin và 1-methoxypropan-2-ol bằng cách sử dụng Cs_2CO_3 thay cho NaH. MS(m/e): 439,3 (MH^+).

Ví dụ 58

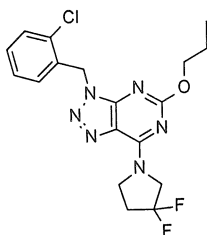
1-[3-[(2-chlorophenyl)methyl]-7-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin-5-yl]oxy-2-methylpropan-2-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 3-[(2-chlorophenyl)methyl]-7-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-5-(2,2,2-trifluoroethoxy)triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 40), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 5-clo-3-[(2-chlorophenyl)methyl]-7-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin và 2-metylpropan-1,2-diol bằng cách sử dụng Cs_2CO_3 thay cho NaH. MS(m/e): 439,3 (MH^+).

Ví dụ 59

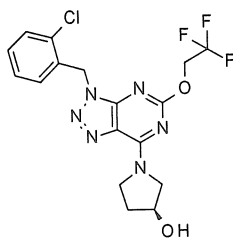
3-[(2-chlorophenyl)methyl]-7-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-5-propoxytriazolo[4,5-d]pyrimidin



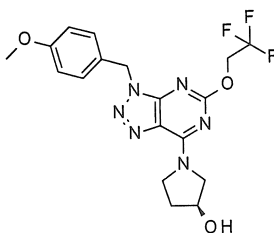
Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 3-[(2-chlorophenyl)methyl]-7-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-5-(2,2,2-trifluoroethoxy)triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 40), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 5-clo-3-[(2-chlorophenyl)methyl]-7-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin và propanol bằng cách sử dụng Cs_2CO_3 thay cho NaH. MS(m/e): 409,3 (MH^+).

Ví dụ 60

(3S)-1-[3-[(2-chlorophenyl)methyl]-5-(2,2,2-trifluoroethoxy)triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]pyrrolidin-3-ol

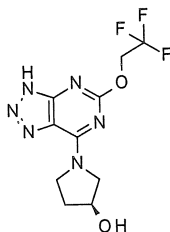


a) (3S)-1-[3-[(4-methoxyphenyl)methyl]-5-(2,2,2-trifluoroethoxy)triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]pyrrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 3-[(2-chlorophenyl)methyl]-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-5-(2,2,2-trifluoroethoxy)triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 40), hợp chất ở đề mục được điều chế từ (3S)-1-[5-clo-3-[(4-methoxyphenyl)methyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]pyrrolidin-3-ol (ví dụ 19, bước b) và 1,1,1-triflopropan-2-ol. MS(m/e): 425,4 (MH⁺).

b) (3S)-1-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)-3H-triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]pyrrolidin-3-ol



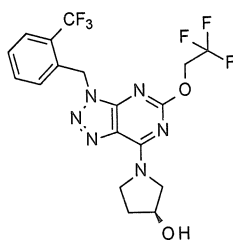
(3R)-1-[3-[(4-methoxyphenyl)methyl]-5-morpholino-triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-3-methyl-pyrrolidin-3-ol (0,45 g, 1 mmol) trong TFA (3,87 mL) được gia nhiệt đến 80°C qua đêm và được cô. Este nhiều cấu tử xen kẽ được tách ra bằng NaOH (1M) và được chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ được kết hợp được bay hơi. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước kế tiếp mà không cần tinh chế thêm. MS(m/e): 306,2 (MH⁺).

c) (3S)-1-[3-[(2-chlorophenyl)methyl]-5-(2,2,2-trifluoroethoxy)triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]pyrrolidin-3-ol

Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất N-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3-[[2-(triflometyl)phenyl]metyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-5-amin (ví dụ 22), hợp chất ở đề mục được điều chế từ (3S)-1-[5-(2,2,2-trifloetoxy)-3H-triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]pyrolidin-3-ol và 1-(bromometyl)-2-clobenzen. MS(m/e): 429,4 (MH⁺).

Ví dụ 61

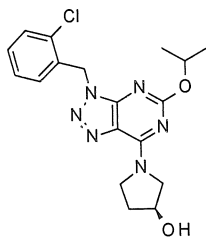
(3S)-1-[5-(2,2,2-trifloetoxy)-3-[[2-(triflometyl)phenyl]metyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]pyrolidin-3-ol



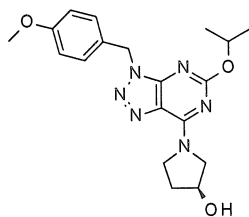
Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất N-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3-[[2-(triflometyl)phenyl]metyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-5-amin (ví dụ 22), hợp chất ở đề mục được điều chế từ (3S)-1-[5-(2,2,2-trifloetoxy)-3H-triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]pyrolidin-3-ol và 1-(bromometyl)-2-(triflometyl)benzen. MS(m/e): 463,4 (MH⁺).

Ví dụ 62

(3S)-1-[3-[(2-clophenyl)metyl]-5-propan-2-yloxytriazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]pyrolidin-3-ol

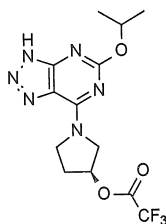


a) (3S)-1-[5-isopropoxy-3-[(4-metoxypheyl)metyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]pyrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 3-[(2-chlorophenyl)methyl]-7-[(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-5-(2,2,2-trifluoroethoxy)triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 40), hợp chất ở đề mục được điều chế từ (3S)-1-[5-clo-3-[(4-metoxypheyl)metyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]pyrrolidin-3-ol (ví dụ 19, bước b) và propan-2-ol. MS(m/e): 385,4 (MH⁺).

b) [(3S)-1-(5-isopropoxy-3H-triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-3-yl]2,2,2-trifloaxetat



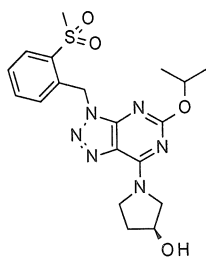
(3S)-1-[5-isopropoxy-3-[(4-metoxypheyl)metyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]pyrrolidin-3-ol trong TFA được gia nhiệt đến 70°C qua đêm và được làm bay hơi. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước kế tiếp mà không cần tinh chế thêm.

c) (3S)-1-[3-[(2-chlorophenyl)metyl]-5-propan-2-yloxytriazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]pyrrolidin-3-ol

Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất N-tert-butyl-7-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-3-[[2-(triflometyl)phenyl]metyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-5-amin (ví dụ 22), hợp chất ở đề mục được điều chế từ [(3S)-1-(5-isopropoxy-3H-triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-3-yl]2,2,2-trifloaxetat và 1-(bromometyl)-2-clobenzen. MS(m/e): 389,3 (MH⁺).

Ví dụ 63

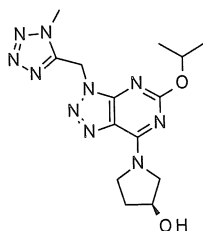
(3S)-1-[3-[(2-methylsulfonylphenyl)methyl]-5-propan-2-yloxytriazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]pyrrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất N-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-[[2-(triflometyl)phenyl]methyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-5-amin (ví dụ 22), hợp chất ở đề mục được điều chế từ [(3S)-1-(5-isopropoxy-3H-triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-3-yl]2,2,2-trifloaxetat và 1-(bromometyl)-2-(methylsulfonyl)benzen. MS(m/e): 433,3 (MH⁺).

Ví dụ 64

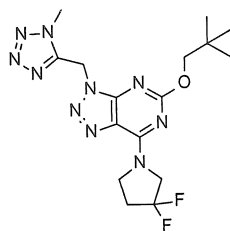
(3S)-1-[3-[(1-metyltetrazol-5-yl)methyl]-5-propan-2-yloxytriazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]pyrrolidin-3-ol



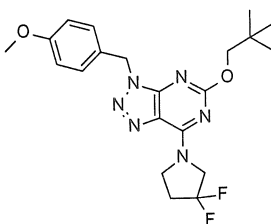
Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất N-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-[[2-(triflometyl)phenyl]methyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-5-amin (ví dụ 22), hợp chất ở đề mục được điều chế từ [(3S)-1-(5-isopropoxy-3H-triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-3-yl]2,2,2-trifloaxetat và 5-(clometyl)-1-metyl-1H-tetrazol. MS(m/e): 361,3 (MH⁺).

Ví dụ 65

7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-5-(2,2-dimetylpropoxy)-3-[(1-metyltetrazol-5-yl)methyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin

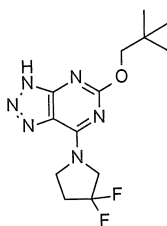


- a) 7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-5-(2,2-dimethylpropoxy)-3-[(4-metoxyphenyl)methyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 3-[(2-clophenyl)methyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-5-(2,2,2-trifloetox)triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 40), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 5-clo-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3-[(4-metoxyphenyl)methyl] triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 20, bước a) và 2,2-dimethylpropan-1-ol bằng cách sử dụng Cs_2CO_3 thay cho NaH. MS(m/e): 433,2 (MH^+).

- b) 7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-5-(2,2-dimethylpropoxy)-3H-triazolo[4,5-d]pyrimidin



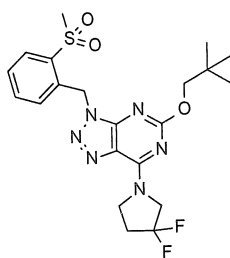
7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-5-(2,2-dimethylpropoxy)-3-[(4-metoxyphenyl)methyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin trong TFA được gia nhiệt đến 80°C trong 3 giờ và được làm bay hơi. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước kế tiếp mà không cần tinh chế thêm. MS(m/e): 313,3 (MH^+).

- c) 7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-5-(2,2-dimethylpropoxy)-3-[(1-methyltetrazol-5-yl)methyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin

Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất N-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3-[[2-(triflometyl)phenyl]metyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-5-amin (ví dụ 22), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-5-(2,2-dimetylpropoxy)-3H-triazolo[4,5-d]pyrimidin và 5-(clometyl)-1-metyl-1H-tetrazol. MS(m/e): 409,4 (MH⁺).

Ví dụ 66

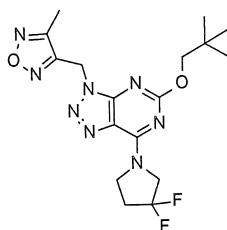
7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-5-(2,2-dimetylpropoxy)-3-[(2-metylsulfonylphenyl)metyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất N-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3-[[2-(triflometyl)phenyl]metyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-5-amin (ví dụ 22), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-5-(2,2-dimetylpropoxy)-3H-triazolo[4,5-d]pyrimidin và 1-(bromometyl)-2-(metylsulfonyl)benzen. MS(m/e): 481,4 (MH⁺).

Ví dụ 67

3-[[7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-5-(2,2-dimetylpropoxy)triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]metyl]-4-metyl-1,2,5-oxadiazol

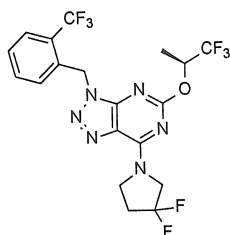


Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất N-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3-[[2-(triflometyl)phenyl]metyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-5-amin

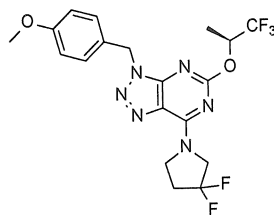
(ví dụ 22), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-5-(2,2-dimetylpropoxy)-3H-triazolo[4,5-d]pyrimidin và 3-(clometyl)-4-metyl-1,2,5-oxadiazol.
MS(m/e): 409,4 (MH⁺).

Ví dụ 68

7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3-[[2-(triflometyl)phenyl]metyl]-5-[(2S)-1,1,1-triflopropan-2-yl]oxytriazolo[4,5-d]pyrimidin

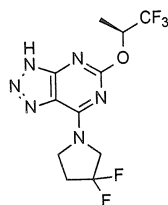


a) 7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3-[(4-metoxypheyl)metyl]-5-[(1S)-2,2,2-triflo-1-metyl-etoxyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-5-(2,2,2-trifloetoxyl)triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 40), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 5-clo-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3-[(4-metoxypheyl)metyl] triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 20, bước a) và (S)-1,1,1-triflopropan-2-ol bằng cách sử dụng Cs₂CO₃ thay cho NaH. MS(m/e): 459,4 (MH⁺).

b) 7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-5-[(1S)-2,2,2-triflo-1-metyl-etoxyl]-3H-triazolo[4,5-d]pyrimidin



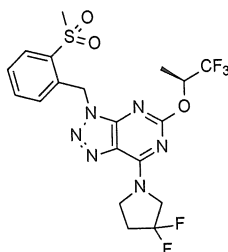
7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3-[(4-metoxypheyl)metyl]-5-[(1S)-2,2,2-triflo-1-metyl-etoxy]triazolo[4,5-d]pyrimidin trong TFA đợc gia nhiệt đến 80°C trong 2 giờ và đợc làm bay hơi. Hỗn hợp này đợc rót vào NaHCO₃ chứa nước (1M) và đợc chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ đợc kết hợp đợc lọc và đợc làm bay hơi. Sản phẩm thô đợc sử dụng trong bước kế tiếp mà không cần tinh chế thêm.

c) 7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3-[[2-(triflometyl)phenyl]metyl]-5-[(2S)-1,1,1-triflopropan-2-yl]oxytriazolo[4,5-d]pyrimidin

Tương tự với quy trình đợc mô tả để tổng hợp hợp chất N-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3-[[2-(triflometyl)phenyl]metyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-5-amin (ví dụ 22), hợp chất ở đề mục đợc điều chế từ 7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-5-[(1S)-2,2,2-triflo-1-metyl-etoxy]-3H-triazolo[4,5-d]pyrimidin và 1-(bromometyl)-2-(triflometyl)benzen. MS(m/e): 497,4 (MH⁺).

Ví dụ 69

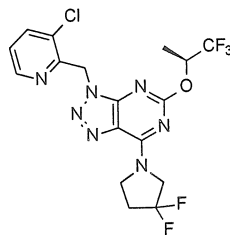
7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3-[(2-metylsulfonylphenyl)metyl]-5-[(2S)-1,1,1-triflopropan-2-yl]oxytriazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình đợc mô tả để tổng hợp hợp chất N-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3-[[2-(triflometyl)phenyl]metyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-5-amin (ví dụ 22), hợp chất ở đề mục đợc điều chế từ 7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-5-[(1S)-2,2,2-triflo-1-metyl-etoxy]-3H-triazolo[4,5-d]pyrimidin và 1-(bromometyl)-2-(metylsulfonyl)benzen. MS(m/e): 507,4 (MH⁺).

Ví dụ 70

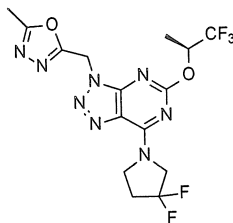
3-[(3-clopyridin-2-yl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-5-[(2S)-1,1,1-triflopropan-2-yl]oxytriazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất N-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-[[2-(triflometyl)phenyl]metyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-5-amin (ví dụ 22), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-5-[(1S)-2,2,2-triflo-1-metyl-etoxy]-3H-triazolo[4,5-d]pyrimidin và 3-clo-2-(clometyl)pyridin. MS(m/e): 464,3 (MH⁺).

Ví dụ 71

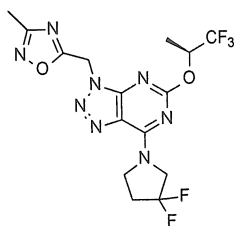
2-[[7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-5-[(2S)-1,1,1-triflopropan-2-yl]oxytriazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]metyl]-5-metyl-1,3,4-oxadiazol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất N-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-[[2-(triflometyl)phenyl]metyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-5-amin (ví dụ 22), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-5-[(1S)-2,2,2-triflo-1-metyl-etoxy]-3H-triazolo[4,5-d]pyrimidin và 2-(clometyl)-5-metyl-1,3,4-oxadiazol. MS(m/e): 435,4 (MH⁺).

Ví dụ 72

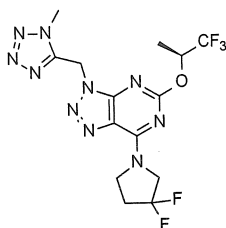
5-[[7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-5-[(2S)-1,1,1-triflopropan-2-yl]oxytriazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]metyl]-3-metyl-1,2,4-oxadiazol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất N-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3-[[2-(triflometyl)phenyl]metyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-5-amin (ví dụ 22), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-5-[(1S)-2,2,2-triflo-1-metyl-etoxy]-3H-triazolo[4,5-d]pyrimidin và 5-(clometyl)-3-metyl-1,2,4-oxadiazol. MS(m/e): 435,4 (MH⁺).

Ví dụ 73

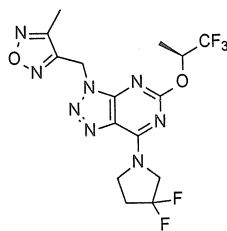
7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3-[(1-metyltetrazol-5-yl)metyl]-5-[(2S)-1,1,1-triflopropan-2-yl]oxytriazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất N-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3-[[2-(triflometyl)phenyl]metyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-5-amin (ví dụ 22), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-5-[(1S)-2,2,2-triflo-1-metyl-etoxy]-3H-triazolo[4,5-d]pyrimidin và 5-(clometyl)-1-metyl-1H-tetrazol. MS(m/e): 435,4 (MH⁺).

Ví dụ 74

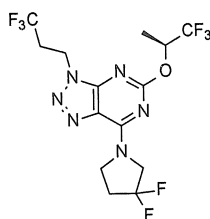
3-[[7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-5-[(2S)-1,1,1-triflopropan-2-yl]oxytriazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]metyl]-4-metyl-1,2,5-oxadiazol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất N-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3-[[2-(triflometyl)phenyl]methyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-5-amin (ví dụ 22), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-5-[(1S)-2,2,2-triflo-1-metyl-etoxyl]-3H-triazolo[4,5-d]pyrimidin và 3-(bromometyl)-4-metyl-1,2,5-oxadiazol. MS(m/e): 435,4 (MH⁺).

Ví dụ 75

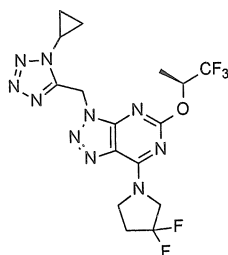
7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-5-[(2S)-1,1,1-triflopropan-2-yl]oxy-3-(3,3,3-triflopropyl)triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất N-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3-[[2-(triflometyl)phenyl]methyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-5-amin (ví dụ 22), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-5-[(1S)-2,2,2-triflo-1-metyl-etoxyl]-3H-triazolo[4,5-d]pyrimidin và 3-bromo-1,1,1-triflopropan. MS(m/e): 435,4 (MH⁺).

Ví dụ 76

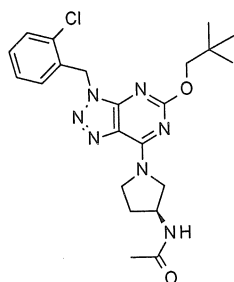
3-[(1-Xyclopropyltetrazol-5-yl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-5-[(2S)-1,1,1-triflopropan-2-yl]oxytriazolo[4,5-d]pyrimidin



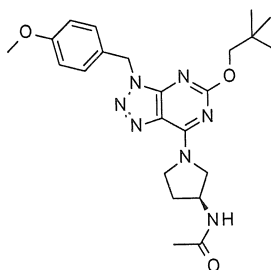
Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất N-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-[[2-(triflometyl)phenyl]metyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-5-amin (ví dụ 22), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-5-[(1S)-2,2,2-triflo-1-metyl-etoxy]-3H-triazolo[4,5-d]pyrimidin và 5-(clometyl)-1-xyclopropyl-1H-tetrazol. MS(m/e): 461,4 (MH⁺).

Ví dụ 77

N-[(3S)-1-[3-[(2-clophenyl)metyl]-5-(2,2-dimetylpropoxy)triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]pyrrolidin-3-yl]axetamit



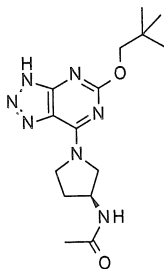
a) N-[(3S)-1-[5-(2,2-Dimetylpropoxy)-3-[(4-metoxypheyl)metyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]pyrrolidin-3-yl]axetamit



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-5-(2,2,2-trifloetoxy)triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 40), hợp

chất ở đề mục được điều chế từ N-[(3S)-1-[5-clo-3-[(4-metoxypheyl)metyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]pyrolidin-3-yl]axetamit (ví dụ 21, bước a) và 2,2-dimetylpropan-1-ol. MS(m/e): 254,4 (MH⁺).

b) N-[(3S)-1-[5-(2,2-Dimetylpropoxy)-3H-triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]pyrolidin-3-yl]axetamit



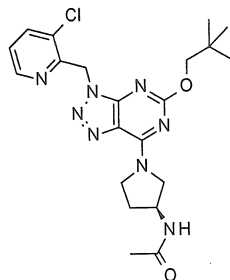
N-[(3S)-1-[5-(2,2-Dimetylpropoxy)-3-[(4-metoxypheyl)metyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]pyrolidin-3-yl]axetamit được hydro hóa trên Pd/C trong metanol để tạo ra hợp chất ở đề mục, hợp chất này được sử dụng trong bước kế tiếp mà không cần tinh chế thêm.

c) N-[(3S)-1-[3-[(2-clophenyl)metyl]-5-(2,2-dimetylpropoxy)triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]pyrolidin-3-yl]axetamit

Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất N-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3-[[2-(triflometyl)phenyl]metyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-5-amin (ví dụ 22), hợp chất ở đề mục được điều chế từ N-[(3S)-1-[5-(2,2-dimetylpropoxy)-3H-triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]pyrolidin-3-yl]axetamit và 1-(bromometyl)-2-clobenzen. MS(m/e): 458,4 (MH⁺).

Ví dụ 78

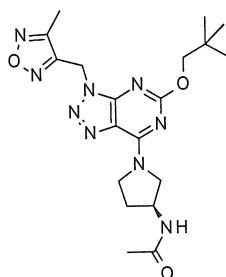
N-[(3S)-1-[3-[(3-clopyridin-2-yl)metyl]-5-(2,2-dimetylpropoxy)triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]pyrolidin-3-yl]axetamit



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất N-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-[[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-5-amin (ví dụ 22), hợp chất ở đề mục được điều chế từ N-[(3S)-1-[5-(2,2-dimethylpropoxy)-3H-triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]pyrrolidin-3-yl]axetamit và 3-clo-2-(clometyl)pyridin. MS(m/e): 459,4 (MH⁺).

Ví dụ 79

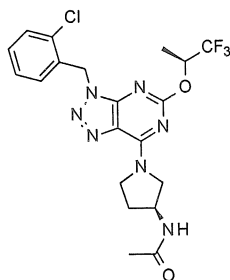
N-[(3S)-1-[5-(2,2-Dimethylpropoxy)-3-[(4-metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)metyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]pyrrolidin-3-yl]axetamit



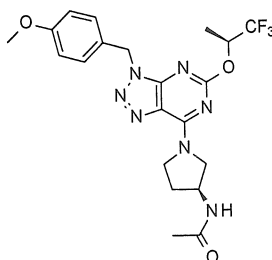
Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất N-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-[[2-(trifluoromethyl)phenyl]metyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-5-amin (ví dụ 22), hợp chất ở đề mục được điều chế từ N-[(3S)-1-[5-(2,2-dimethylpropoxy)-3H-triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]pyrrolidin-3-yl]axetamit và 3-(bromometyl)-4-metyl-1,2,5-oxadiazol. MS(m/e): 430,4 (MH⁺).

Ví dụ 80

N-[(3S)-1-[3-[(2-clophenyl)metyl]-5-[(2S)-1,1,1-triflopropan-2-yl]oxytriazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]pyrrolidin-3-yl]axetamit

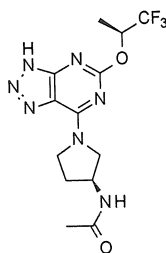


- a) N-[(3S)-1-[3-[(4-methoxyphenyl)methyl]-5-[(1S)-2,2,2-triflo-1-metyl-etoxy]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]pyrrolidin-3-yl]axetamit



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-5-(2,2,2-trifloetoxy)triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 40), hợp chất ở đề mục được điều chế từ N-[(3S)-1-[5-clo-3-[(4-metoxypheyl)metyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]pyrrolidin-3-yl]axetamit (ví dụ 21, bước a) và (S)-1,1,1-triflopropan-2-ol. MS(m/e): 480,5 (MH⁺).

- b) N-[(3S)-1-[5-[(1S)-2,2,2-triflo-1-metyl-etoxy]-3H-triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]pyrrolidin-3-yl]axetamit



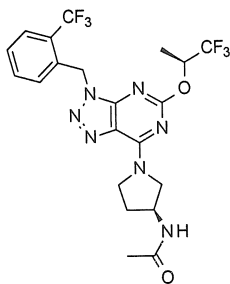
N-[(3S)-1-[3-[(4-metoxypheyl)metyl]-5-[(1S)-2,2,2-triflo-1-metyl-etoxy]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]pyrrolidin-3-yl]axetamit được hydro hóa trên Pd/C trong metanol để tạo ra hợp chất ở đề mục, hợp chất này được sử dụng trong bước kế tiếp mà không cần tinh chế thêm.

c) N-[(3S)-1-[3-[(2-clophenyl)metyl]-5-[(2S)-1,1,1-triflopropan-2-yl]oxytriazolo [4,5-d]pyrimidin-7-yl]pyrolidin-3-yl]axetamit

Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất N-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3-[[2-(triflometyl)phenyl]metyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-5-amin (ví dụ 22), hợp chất ở đề mục được điều chế từ N-[(3S)-1-[5-[(1S)-2,2,2-triflo-1-metyl-etoxy]-3H-triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]pyrolidin-3-yl]axetamit và 1-(bromometyl)-2-clobenzen. MS(m/e): 484,4 (MH⁺).

Ví dụ 81

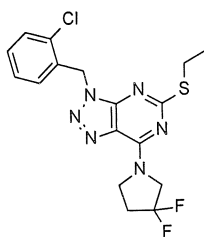
N-[(3S)-1-[3-[[2-(Triflometyl)phenyl]metyl]-5-[(2S)-1,1,1-triflopropan-2-yl]oxytriazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]pyrolidin-3-yl]axetamit



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất N-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3-[[2-(triflometyl)phenyl]metyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-5-amin (ví dụ 22), hợp chất ở đề mục được điều chế từ N-[(3S)-1-[5-[(1S)-2,2,2-triflo-1-metyl-etoxy]-3H-triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]pyrolidin-3-yl]axetamit và 1-(bromometyl)-2-(triflometyl)benzen. MS(m/e): 528,5 (MH⁺).

Ví dụ 82

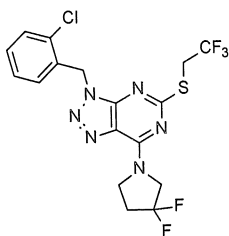
3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-5-ethylsulfanyltriazolo [4,5-d]pyrimidin



Hỗn hợp của 5-clo-3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 8, bước a) (77 mg, 0,2 mmol), DIPEA (90,5 mg, 0,7 mmol) và etanthiol (62,5 mg, 1 mmol) trong DMF (3 mL) được khuấy ở 110°C qua đêm. Hỗn hợp này được cô và phần cặn cho qua tinh chế bằng HPLC điều chế trên pha đảo, rửa giải bằng gradien được tạo thành từ axetonitril, nước và axit formic. Các phần chiết chứa sản phẩm được bay hơi để tạo ra 62,3 mg (50%) hợp chất ở đề mục. MS(m/e): 411,2 (MH⁺).

Ví dụ 83

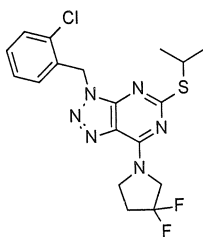
3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-5-(2,2,2-trifloetylsulfanyl)triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-5-etylsulfanyltriazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 82), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 5-clo-3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 8, bước a) và 2,2,2-trifloetanthiol. MS(m/e): 465,2 (MH⁺).

Ví dụ 84

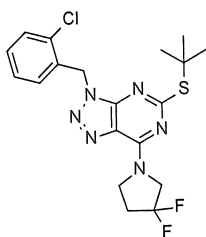
3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-5-propan-2-ylsulfanyltriazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-5-etylsulfanyltriazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 82), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 5-clo-3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 8, bước a) và propan-2-thiol. MS(m/e): 425,3 (MH⁺).

Ví dụ 85

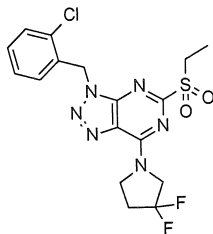
5-tert-butylsulfanyl-3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-5-etylsulfanyltriazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 82), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 5-clo-3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 8, bước a) và 2-metylpropan-2-thiol. MS(m/e): 439,3 (MH⁺).

Ví dụ 86

3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-5-etylsulfonyltriazolo [4,5-d]pyrimidin

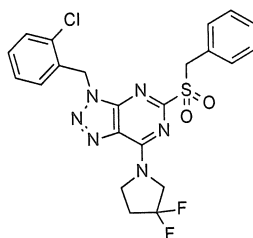


Hỗn hợp của 3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-5-etylsulfanyltriazolo [4,5-d]pyrimidin (ví dụ 82) (79,4 mg, 0,2 mmol) và axit 3-clobenzoperoxoic (80 mg, 0,46 mmol) trong DCM (2 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Hỗn

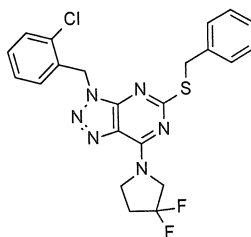
hợp này được làm bay hơi và phân căn cho qua tinh chế bằng HPLC điều chế trên pha đảo, rửa giải bằng gradien được tạo thành từ axetonitril, nước và axit formic. Các phân chiết chứa sản phẩm được bay hơi để tạo ra 26 mg (29%) hợp chất ở đề mục. MS(m/e): 443,2 (MH⁺).

Ví dụ 87

5-Benzylsulfonyl-3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)triazolo [4,5-d]pyrimidin



a) 5-Benzylsulfanyl-3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-5-etylsulfanyltriazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 82), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 5-clo-3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 8, bước a) và phenylmetanthiol. MS(m/e): 473,2 (MH⁺).

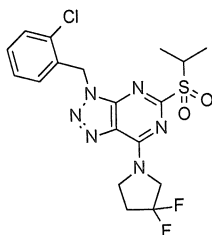
b) 5-Benzylsulfonyl-3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin

Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-5-etylsulfonyltriazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 86), hợp chất ở

đề mục được điều chế từ 5-benzylsulfanyl-3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin thông qua sự oxi hóa với MCPBA. MS(m/e): 505,2 (MH⁺).

Ví dụ 88

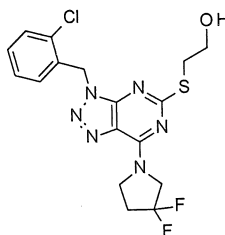
3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-5-propan-2-ylsulfonyltriazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-5-etylsulfonyltriazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 86), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-5-propan-2-ylsulfonyltriazolo[4,5-d]pyrimidin thông qua sự oxi hóa với MCPBA. MS(m/e): 457,3 (MH⁺).

Ví dụ 89

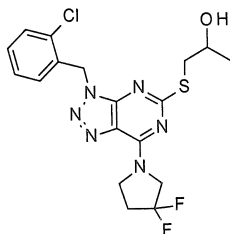
2-[3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin-5-yl]sulfanyletanol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-5-etylsulfanyltriazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 82), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 5-clo-3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 8, bước a) và 2-mercaptoetanol. MS(m/e): 427,2 (MH⁺).

Ví dụ 90

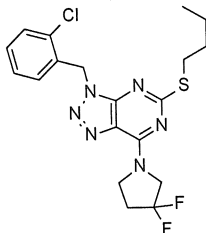
1-[3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin-5-yl]sulfanylpropan-2-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-5-etylsulfanyltriazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 82), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 5-clo-3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 8, bước a) và 1-mercaptopropan-2-ol. MS(m/e): 441,2 (MH⁺).

Ví dụ 91

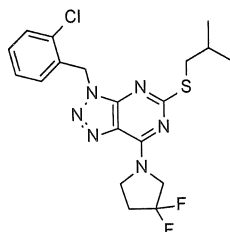
5-butylsulfanyl-3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-5-etylsulfanyltriazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 82), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 5-clo-3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 8, bước a) và butan-1-thiol ở nhiệt độ cao trong DMF. MS(m/e): 439,2 (MH⁺).

Ví dụ 92

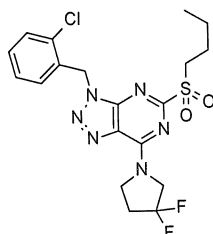
3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-5-(2-metylpropylsulfanyl)
triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-5-etylsulfanyltriazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 82), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 5-clo-3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 8, bước a) và 2-metylpropan-1-thiol ở nhiệt độ cao trong DMF. MS(m/e): 439,2 (MH⁺).

Ví dụ 93

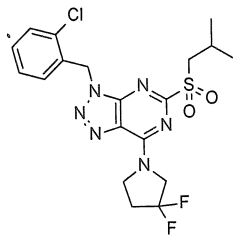
5-butylsulfonyl-3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-5-etylsulfonyltriazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 86), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 5-butylsulfanyl-3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin thông qua sự oxi hóa với MCPBA. MS(m/e): 471,3 (MH⁺).

Ví dụ 94

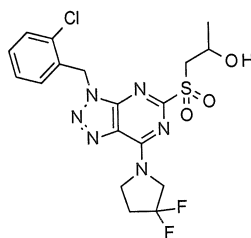
3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-5-(2-metylpropylsulfonyl)triazolo
[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 3-[(2-chlorophenyl)methyl]-7-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-5-ethylsulfonyl-1,2,4-triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 86), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 3-[(2-chlorophenyl)methyl]-7-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-5-(2-methylpropylsulfonyl)-1,2,4-triazolo[4,5-d]pyrimidin thông qua sự oxi hóa với MCPBA. MS(m/e): 471,3 (MH⁺).

Ví dụ 95

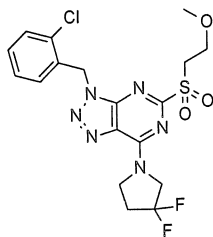
1-[3-[(2-chlorophenyl)methyl]-7-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-5-(2-hydroxypropylsulfonyl)-1,2,4-triazolo[4,5-d]pyrimidin-5-yl]propan-2-ol



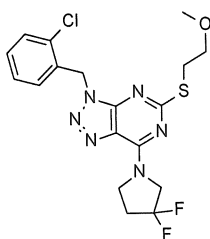
Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 3-[(2-chlorophenyl)methyl]-7-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-5-ethylsulfonyl-1,2,4-triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 86), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 3-[(2-chlorophenyl)methyl]-7-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-5-(2-methylpropylsulfonyl)-1,2,4-triazolo[4,5-d]pyrimidin thông qua sự oxi hóa với MCPBA. MS(m/e): 473,2 (MH⁺).

Ví dụ 96

3-[(2-chlorophenyl)methyl]-7-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-5-(2-methoxyethylsulfonyl)-1,2,4-triazolo[4,5-d]pyrimidin



a) 3-[(2-chlorophenyl)methyl]-7-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-5-(2-methoxyethylsulfanyltriazolo[4,5-d]pyrimidin



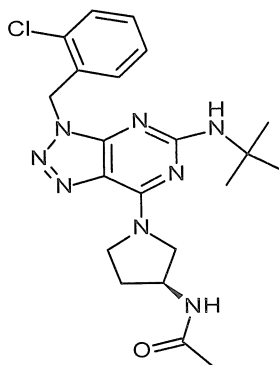
Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 3-[(2-chlorophenyl)methyl]-7-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-5-ethylsulfanyltriazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 82), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 5-clo-3-[(2-chlorophenyl)methyl]-7-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 8, bước a) và 2-methoxyetanthiol ở nhiệt độ cao trong DMF. MS(m/e): 441,2 (MH⁺).

b) 3-[(2-chlorophenyl)methyl]-7-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-5-(2-methoxyethylsulfonyltriazolo[4,5-d]pyrimidin

Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 3-[(2-chlorophenyl)methyl]-7-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-5-ethylsulfonyltriazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 86), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 3-[(2-chlorophenyl)methyl]-7-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-5-(2-methoxyethylsulfanyltriazolo[4,5-d]pyrimidin thông qua sự oxi hóa với MCPBA. MS(m/e): 473,2 (MH⁺).

Ví dụ 97

N-[(3S)-1-[5-(tert-butylamino)-3-[(2-chlorophenyl)methyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]pyrrolidin-3-yl]acetamit



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất N-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3-[[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-5-amin (ví dụ 22), hợp chất ở đề mục được điều chế từ N-[(3S)-1-[5-(tert-butylamino)-3H-triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]pyrrolidin-3-yl]axetamid và 1-(bromometyl)-2-clobenzen. MS(m/e): 443,4 (MH⁺).

Ví dụ 98

Thử nghiệm dược lý

Các thử nghiệm dưới đây được thực hiện để xác định hoạt tính của các hợp chất có công thức I:

Thử nghiệm gắn kết phối tử phóng xạ

Việc xác định ái lực của các hợp chất theo sáng chế đối với các thụ thể cannabinoid CB1 được thực hiện bằng cách sử dụng lượng được khuyến nghị của chế phẩm màng (PerkinElmer) từ các tế bào phôi thận người (HEK) biểu hiện các thụ thể CNR1 hoặc CNR2 ở người kết hợp lần lượt với 1,5 hoặc 2,6 nM [³H]-CP-55.940 (Perkin Elmer) làm phối tử phóng xạ. Việc gắn kết được tiến hành trong chất đệm gắn kết (Tris 50 mM, MgCl₂ 5 mM, EDTA 2,5 mM, và BSA 0,5% không có axit béo (khối lượng/thể tích), độ pH=7,4 đối với thụ thể CB1 và Tris 50 mM, MgCl₂ 5 mM, EGTA 2,5 mM, và BSA 0,1% không chứa axit béo (khối lượng/thể tích), độ pH=7,4 đối với thụ thể CB2) với tổng thể tích là 0,2 ml trong 1 giờ ở 30°C kết hợp lắc. Dừng phản ứng này bằng cách lọc nhanh qua các đĩa vi lọc phủ polyetylenimin 0,5% (đĩa lọc UniFilter GF/B; Packard). Hoạt tính phóng xạ liên kết được xác định bằng Ki bằng cách sử dụng phép phân tích hồi quy phi tuyến tính (Activity Base, ID Business

Solution, Limited), với giá trị K_d cho $[^3H]CP55,940$ xác định được từ các thử nghiệm bão hòa. Các hợp chất có công thức (I) có ái lực cao đối với thụ thể CB2 có ái lực dưới $10 \mu M$, cụ thể hơn là từ $1 nM$ đến $3 \mu M$ và cụ thể nhất là từ $1 nM$ đến $100 nM$.

Thử nghiệm cAMP

Các tế bào CHO biểu hiện các thụ thể CB1 hoặc CB2 ở người được gieo mầm trong khoảng thời gian từ 17 đến 24 giờ trước khi thử nghiệm với 50,000 tế bào trong mỗi lỗ trong đĩa có 96 lỗ màu đen, có đáy phẳng trong suốt (Corning Costar #3904) trong DMEM (Invitrogen No. 31331), 1x chất bổ sung HT, với huyết thanh bào thai bê 10% và ủ ở điều kiện CO_2 5% và $37^\circ C$ trong tủ ủ ẩm. Thay môi trường sinh trưởng bằng dung dịch đệm bicarbonat Krebs Ringer có IBMX $1 mM$ và ủ ở nhiệt độ $30^\circ C$ trong 30 phút. Bổ sung các hợp chất vào để thể tích thử nghiệm cuối cùng là $100 \mu l$ và ủ trong 30 phút ở nhiệt độ $30^\circ C$. Sử dụng bộ kit phát hiện cAMP-Nano-TRF, để dừng thử nghiệm (Roche Diagnostics) bằng cách bổ sung $50 \mu l$ chất phản ứng phân giải (Tris, NaCl, Triton 1,5% X100, NP40 2,5%, NaN_3 10%) và $50 \mu l$ dung dịch phát hiện ($20 \mu M$ mAb Alexa700-cAMP 1:1, và $48 \mu M$ Ruteni-2-AHA-cAMP) và được lắc trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Việc truyền năng lượng được phân giải theo thời gian bằng bộ đọc TRF (Evotec Technologies GmbH), được trang bị laze ND:YAG làm nguồn kích thích. Đĩa này được đo hai lần bằng bước sóng kích thích ở $355 nm$ và phát xạ với độ trễ là $100 ns$ và cổng là $100 ns$, tổng thời gian tiếp xúc lần lượt 10 giây ở $730 nm$ (độ rộng dải $30 nm$) hoặc $645 nm$ (độ rộng dải $75 nm$). Tín hiệu FRET được tính như sau: $FRET = T730-Alexa730-P / (T645-B645 + T730-Alexa730-P)$ với $P = Ru730-B730 / Ru645-B645$, trong đó T730 là lỗ thử nghiệm được đo ở $730 nm$, T645 là lỗ thử nghiệm được đo ở $645 nm$, B730 và B645 là đối chứng sử dụng đệm lần lượt được đo ở bước sóng ở $730 nm$ và $645 nm$. Hàm lượng cAMP được xác định từ hàm của đường cong tiêu chuẩn kéo dài từ $10 \mu M$ đến $0,13 nM$ cAMP.

Giá trị EC_{50} được xác định bằng cách sử dụng phân tích Activity Base (ID Business Solution, Limited). Giá trị EC_{50} được xác định cho nhiều chất chủ vận Canabinoit tính được từ bước thử nghiệm này là phù hợp với các giá trị đã được công bố trong tài liệu khoa học chuyên ngành.

Các hợp chất theo sáng chế là chất chủ vận thụ thể CB2 có EC₅₀ nhỏ hơn 1 µM và có độ chọn lọc cao hơn so với CB1 trong thử nghiệm tương ứng ít nhất là 10 lần. Hợp chất cụ thể theo sáng chế là chất chủ vận thụ thể CB2 có EC₅₀ nhỏ hơn 0,05 µM và có độ chọn lọc cao hơn so với CB1 trong thử nghiệm tương ứng ít nhất là 500 lần.

Ví dụ, các hợp chất dưới đây có giá trị EC₅₀ khi thử nghiệm ở người trong thử nghiệm cAMP chức năng như được nêu ở trên:

Ví dụ	CB2	CB1	Ví dụ	CB2	CB1
	hcAMP EC50 uM	hcAMP EC50 uM		hcAMP EC50 uM	hcAMP EC50 uM
1	0,001	>10	49	0,0219	>10
2	0,0064	>10	50	0,0028	>10
3	0,0005	0,77	51	0,0021	>10
4	0,001	0,75	52	0,0008	>10
5	0,001	>10	53	0,0055	>10
6	0,0036	>10	54	0,0012	>10
7	0,0092	>10	55	0,0012	>10
8	0,0045	>10	56	0,011	>10
9	0,0016	0,363	57	0,0088	>10
10	0,0029	0,217	58	0,0157	>10
11	0,0026	>10	59	0,0009	>10
12	0,0009	0,365	60	0,0008	>10
13	0,0125	>10	61	0,0075	>10
14	0,0035	>10	62	0,0148	>10

15	0,0022	0,336	63	0,1898	>10
16	0,0031	>10	64	0,1735	>10
17	0,0266	>10	65	0,0119	>10
18	0,0081	0,967	66	0,0039	>10
19	0,0274	>10	67	0,0017	>10
20	0,0203	>10	68	0,0004	>10
21	0,1411	>10	69	0,0032	>10
22	0,0021	>10	70	0,0051	>10
23	0,0011	0,487	71	0,2135	>10
24	0,0034	>10	72	0,0674	>10
25	0,0075	>10	73	0,0423	>10
26	0,001	>10	74	0,0018	>10
27	0,2674	>10	75	0,0043	>10
28	0,0023	>10	76	0,0177	>10
29	0,0486	>10	77	0,0582	>10
30	0,0899	>10	78	0,1676	>10
31	0,056	>10	79	0,0727	>10
32	0,0096	>10	80	0,1594	>10
33	0,0072	>10	81	0,0789	>10
34	0,0453	>10	82	0,0007	0,183
35	0,0108	>10	83	0,0019	>10

36	0,2204	>10	84	0,0023	0,08
37	0,0236	>10	85	0,0009	0,108
38	0,3118	>10	86	0,0866	>10
39	0,3014	>10	87	0,083	>10
40	0,0061	>10	88	0,0017	>10
41	0,0085	>10	89	0,0074	>10
42	0,0033	>10	90	0,0156	>10
43	0,0264	>10	91	0,0069	>10
44	0,004	>10	92	0,0025	>10
45	0,0012	>10	93	0,0088	>10
46	0,0053	>10	94	0,0028	>10
47	0,0036	>10	95	0,0644	>10
48	0,0017	>10	96	0,0051	>10
			97	0,038	>10

Ví dụ A

Viên nén được bao màng chứa các thành phần sau có thể được bào chế theo phương pháp thông thường:

Các thành phần	Cho mỗi viên nén	
Nhân:		
Hợp chất có công thức (I)	10,0 mg	200,0 mg
Xenluloza vi tinh thể	23,5 mg	43,5 mg

Lactoza ngậm nước	60,0 mg	70,0 mg
Povidone K30	12,5 mg	15,0 mg
Natri tinh bột glycolat	12,5 mg	17,0 mg
Magie stearat	1,5 mg	4,5 mg
(Trọng lượng nhân)	120,0 mg	350,0 mg
Màng bao:		
Hydroxypropyl metyl xenluloza	3,5 mg	7,0 mg
Polyetylen glycol 6000	0,8 mg	1,6 mg
Bột talc	1,3 mg	2,6 mg
Sắt oxit (màu vàng)	0,8 mg	1,6 mg
Titan dioxit	0,8 mg	1,6 mg

Thành phần hoạt tính được sàng qua rây và được trộn với xenluloza vi tinh thể và hỗn hợp này được tạo hạt với dung dịch chứa polyvinylpyrrolidon trong nước. Hạt này sau đó được trộn với natri tinh bột glycolat và magie stearat và được ép để tạo ra các nhân lần lượt có khối lượng 120 hoặc 350 mg. Các nhân này được phủ dung dịch/huyền phù chứa nước chứa thành phần bao màng nêu trên.

Ví dụ B

Các viên nang chứa các thành phần sau có thể được bào chế theo phương pháp thông thường:

Các thành phần	Cho mỗi viên nang
Hợp chất có công thức (I)	25,0 mg
Lactoza	150,0 mg

Tinh bột ngô	20,0 mg
Bột talc	5,0 mg

Các thành phần này được sàng qua rây và được trộn và được nạp vào các viên nang có kích cỡ 2.

Ví dụ C

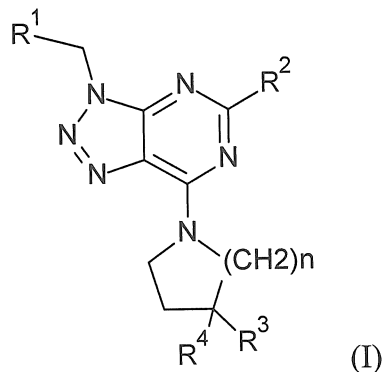
Các dung dịch dùng để tiêm có thể có thành phần sau:

Hợp chất có công thức (I)	3,0 mg
Polyetylen glycol 400	150,0 mg
Axit axetic	Bổ sung vừa đủ đến độ pH=5,0
Nước cho các dung dịch tiêm	Điều chỉnh đến 1,0 ml

Thành phần hoạt tính được hòa tan trong hỗn hợp của polyetylen glycol 400 và nước để tiêm (phần). Độ pH được điều chỉnh đến 5,0 bằng cách bổ sung axit axetic. Thể tích được điều chỉnh đến 1,0 ml bằng cách bổ sung lượng nước dư. Dung dịch này được lọc, được nạp vào các lọ nhỏ sử dụng vỏ bao thích hợp và được vô trùng.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



trong đó:

R^1 là haloalkyl, halophenyl, alkoxyphenyl, alkyl-1,2,5-oxadiazolyl, haloalkylphenyl, alkylsulfonylphenyl, halopyridinyl hoặc alkyltetrazolyl;

R^2 là piperidinyl, azetidiny, pyrrolidinyl, hoặc morpholinyl;

R^3 và R^4 độc lập được chọn từ hydro, halogen, hydroxyl, alkylcarbonylamino và alkyl, với điều kiện là R^3 và R^4 không cùng là hydro; và

n là 1 hoặc 2;

hoặc muối được dụng của chúng.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^1 là halophenyl, haloalkylphenyl hoặc alkylsulfonylphenyl.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó R^1 là clophenyl, triflometylphenyl hoặc metylsulfonylphenyl.

4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó R^3 và R^4 độc lập được chọn từ hydro, halogen và hydroxyl.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó một trong số R^3 và R^4 là hydro và nhóm kia là hydroxyl, hoặc trong đó cả R^3 và R^4 đều là halogen.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó một trong số R^3 và R^4 là hydro và nhóm kia là hydroxyl, hoặc trong đó cả R^3 và R^4 đều là flo.

7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, được chọn từ:

3-[(2-clophenyl)metyl]-5,7-di(piperidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-(azetidin-1-yl)-3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin;

3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-5-pyrolidin-1-yltriazolo[4,5-d]pyrimidin;

4-[3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin-5-yl]morpholin;

(3S)-1-[3-[(2-clophenyl)metyl]-5-morpholin-4-yltriazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-3-metylpyrolidin-3-ol;

(3S)-3-metyl-1-[5-morpholin-4-yl-3-[[2-(triflometyl)phenyl]metyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]pyrolidin-3-ol;

(3S)-1-[3-[(3-clopyridin-2-yl)metyl]-5-morpholin-4-yltriazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-3-metylpyrolidin-3-ol;

(3S)-3-metyl-1-[3-[(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)metyl]-5-morpholin-4-yltriazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]pyrolidin-3-ol;

(3R)-1-[3-[(2-clophenyl)metyl]-5-morpholin-4-yltriazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-3-metylpyrolidin-3-ol;

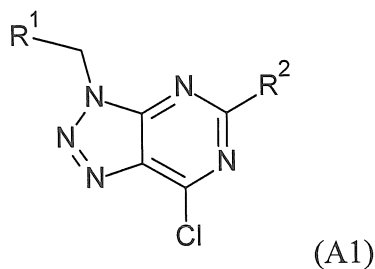
(3R)-3-metyl-1-[5-morpholin-4-yl-3-[[2-(triflometyl)phenyl]metyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]pyrolidin-3-ol;

(3R)-3-metyl-1-[3-[(2-metylsulfonylphenyl)metyl]-5-morpholin-4-yltriazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]pyrolidin-3-ol; và

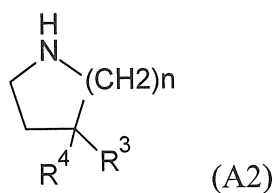
(3R)-3-methyl-1-[3-[(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl]-5-morpholin-4-yl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]pyrrolidin-3-ol.

8. Quy trình điều chế hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, quy trình này bao gồm một trong các bước sau:

(a) phản ứng của hợp chất có công thức (A1):

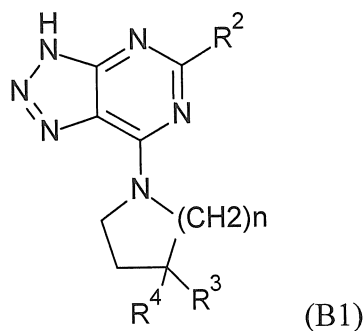


khi có mặt của hợp chất có công thức (A2):



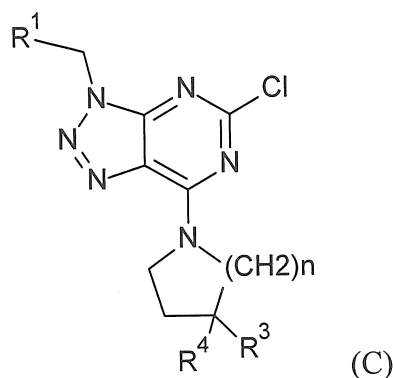
trong đó R² là isopropyl, xycloalkyl hoặc alkenyl và R¹, R³, R⁴ và n là như được xác định theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7;

(b) phản ứng của hợp chất có công thức (B1):



khi có mặt của R¹CH₂X trong đó X là nhóm halogen, hydroxyl hoặc sulfonat, trong đó R² là isopropyl, xycloalkyl hoặc alkenyl và trong đó R³ đến R⁴ và n là như được xác định theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7;

(c) phản ứng của hợp chất có công thức (C1):



khi có mặt của R²-H trong đó R² là piperidinyl, alkylamino, azetidiny, pyrrolidinyl, xycloalkylamino, alkyloxetanylamino, morpholinyl, (xycloalkyl)(alkyl)amino, haloalkyloxy, alkoxy, xycloalkylalkoxy, xycloalkyloxy, oxetanyloxy, alkyloxetanylalkyloxy, alkynyloxy, alkoxyalkoxy, hydroxyalkyloxy, alkylsulfanyl, haloalkylsulfanyl, alkylsulfonyl, hydroxyalkylsulfanyl, hydroxyalkylsulfonyl hoặc alkoxyalkylsulfonyl và trong đó R¹, R³, R⁴ và n là như được xác theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7.

9. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7 và chất mang không có tác dụng trị liệu.