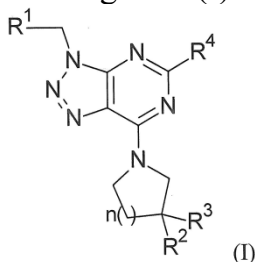


(51)⁷ **C07D 487/04; A61P 11/00; A61P 25/00; (13) B**
A61P 33/00; A61P 35/00; A61K 31/519;
A61P 29/00

(21) 1-2018-05539 (22) 20/06/2017
(86) PCT/EP2017/064994 20/06/2017 (87) WO 2017/220517 28/12/2017
(30) 16175924.6 23/06/2016 EP
(45) 25/08/2023 425 (43) 25/04/2019 373A
(73) F.Hoffmann-La Roche AG (CH)
Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland
(72) GOBBI, Luca (CH); GRETHER, Uwe (DE); GUBA, Wolfgang (DE); KRETZ,
Julian (DE); MARTIN, Rainer E. (AT); WESTPHAL, Matthias, Valentin (DE);
IJZERMAN, Adriaan Pieter (NL).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT [1,2,3]TRIAZOLO[4,5-D]PYRIMIDIN CÓ ÁI LỰC ĐỐI THỤ THỂ CANNABINOIT LOẠI 2, QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT NÀY VÀ ĐƯỢC PHÂN CHỨA NÓ

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



trong đó R^1 đến R^4 và n là như được xác định trong bản mô tả và trong các điểm yêu cầu bảo hộ. Hợp chất có công thức (I) có thể được dùng làm thuốc.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dẫn xuất [1,2,3]triazol[4,5-d]pyrimidin có ái lực đối với thụ thể Cannabinoit loại 2 (CB2), quy trình điều chế các dẫn xuất này và các dẫn xuất này được dùng để chẩn đoán và điều trị bệnh.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các chất chủ vận của thụ thể Cannabinoit 2 có tác dụng trong việc điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh ở động vật có vú. Hợp chất có công thức (I) đặc biệt hữu ích trong việc điều trị hoặc phòng ngừa bệnh ví dụ chứng đau, xơ vữa động mạch, thoái hóa điểm vàng do tuổi tác, bệnh thận do đái tháo đường, tăng nhãn áp, bệnh tiểu đường, viêm, bệnh viêm ruột, tổn thương do thiếu máu cục bộ - tái tưới máu, suy gan cấp tính, bệnh xơ hóa gan, bệnh xơ hóa phổi, bệnh xơ hóa thận, bệnh xơ hóa toàn thân, thải bỏ mảnh ghép cấp tính, bệnh thận ghép mãn, 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, 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 bộ thoáng qua hoặc viêm màng mạch nhỏ.

Các chất chủ vận ngược của thụ thể Cannabinoit 2 có tác dụng trong việc điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh ở động vật có vú.

Các thụ thể cannabinoit là một nhóm thụ thể màng tế bào thuộc siêu họ thụ thể kết cặp protein G. Hiện có hai nhóm phụ đã biết, được gọi là thụ thể Cannabinoit 1 (CB1) và thụ thể Cannabinoit 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 vi. 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).

Chất điều biến thụ thể Cannabinoit 2 có tác dụng trong việc điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh ở động vật có vú.

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 khu trú/tái tưới máu (I/R) là nguyên nhân chính gây tổn thương mô xuất hiện ở các tình trạng bệnh lý như đột quỵ, bệnh nhồi máu cơ tim, bắc cầu rẽ nhánh tim phổi và các phẫu thuật mạch khác, và cấy ghép cơ quan, cũng như là cơ chế chính gây tổn thương bộ phận cuối dây thần kinh cảm giác, gây biến chứng là các cơn sốc tuần hoàn ở nhiều căn bệnh khác nhau. Tất cả các tình trạng bệnh lý này được đặc trưng bởi việc hệ thống cung cấp máu bình thường bị phá vỡ, dẫn đến việc cung cấp oxy cho mô không đủ. Việc cung cấp lại oxy, ví dụ tái tưới máu là giải pháp điều trị cuối cùng để khôi phục việc cung cấp oxy cho mô bình thường. Tuy nhiên, máu thiếu oxy và các dưỡng chất dẫn tới các tình trạng bệnh trong đó nếu việc tuần hoàn được khôi phục sẽ dẫn đến gây tổn thương cho mô. Tổn thương tái tưới máu một phần là do đáp ứng viêm của các mô bị tổn thương. Các tế bào máu trắng, được cung cấp cho vùng này khi máu tuần hoàn trở lại, sẽ giải phóng chất mang yếu tố viêm như intolokine cũng như các gốc tự do để đáp ứng với việc mô bị tổn thương. Dòng chảy của máu sau khi được phục hồi 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 khu trú từ xa (RIPC) là cơ chế bảo vệ nội tại của cơ thể chống lại tổn thương do chứng thiếu máu khu trú và sự tái tưới máu gây ra. Nó mô tả hiện tượng đáng quan tâm trong đó chứng thiếu máu khu trú 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 khu trú “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 khu trú 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, nội cannabinoit, Angiotensin I hoặc một số chất khác như yếu tố thể dịch chưa xác định được) được tạo ra trong cơ quan hoặc mô 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 khu trú.

Các số liệu gần đây cho thấy các nội cannabinoit và các thụ thể của chúng, cụ thể CB2 có thể 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 điều chỉnh CB2 đã chứng tỏ 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 bối cảnh tiền mạn tính và mạn tính. Việc chỉ điều hòa tăng CB1 và CB2 được cho là gắn với trên mô hình động vật mắc bệnh mạn tính là 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 đa 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 gắn với 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 chất chủ vận ngược của thụ thể Cannabinoit 2 có tác dụng trong việc điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh ở động vật có vú.

Mối quan tâm về phối tử của thụ thể CB2 ngày càng tăng lên trong suốt thập kỷ qua (hiện tại có 30-40 đơn sáng chế/năm). Rõ ràng là theo các nguồn khác nhau đã hỗ trợ quan điểm cho rằng việc truyền tín hiệu lipid endocannabinoit thông qua thụ thể CB2 là một cách phòng bị có tính bảo vệ ở động vật có vú (Pacher, P. *Prog Lipid Res* 2011, 50, 193). Việc điều biến việc truyền tín hiệu này bằng chất chủ vận chọn lọc thụ thể CB2 hoặc chất chủ vận/chất đối kháng ngược (phụ thuộc vào bệnh và giai đoạn của bệnh) đem lại khả năng điều trị bệnh đáng chú ý ở rất nhiều bệnh khác nhau. Đối với chất chủ vận/chất đối kháng ngược của CB2, tác dụng điều trị có thể thu được ở nhiều tình trạng bệnh lý bao gồm chứng đau (Pasquini, S. *J Med Chem* 2012, 55(11): 5391), bệnh đau thần kinh (Garcia-Gutierrez, M.S. *Br J Pharmacol* 2012, 165(4): 951), các rối loạn tâm thần (Garcia-Gutierrez, M.S. *Br J Pharmacol* 2012, 165(4): 951), chứng loạn tâm thần (Garcia-Gutierrez, M.S. *Br J Pharmacol* 2012, 165(4): 951), bệnh loãng xương và chứng viêm (Sophocleous, A. *Calcif Tissue Int* 2008, 82(Suppl. 1):Abst OC18), các bệnh tâm thần và chứng loạn tâm thần (Garcia-Gutierrez, M.S. *Br J Pharmacol* 2012, 165(4): 951), ung bướu (Preet, A. *Cancer Prev Res* 2011, 4: 65), bệnh viêm não và bệnh sốt rét (Zimmer, A. WO 2011045068), dị ứng và chứng viêm (Ueda, Y. *Life Sci* 2007, 80(5): 414), bệnh viêm não và bệnh sốt rét (Zimmer, WO 2011045068), bệnh hen (Lunn, C.A. *J Pharmacol Exp Ther* 2006, 316(2): 780), các rối loạn miễn dịch (Fakhfour, G. *Neuropharmacology* 2012, 63(4): 653), bệnh viêm khớp dạng thấp (Chackalamannil, S. US 7776889), bệnh viêm khớp (Lunn, C.A. *J*

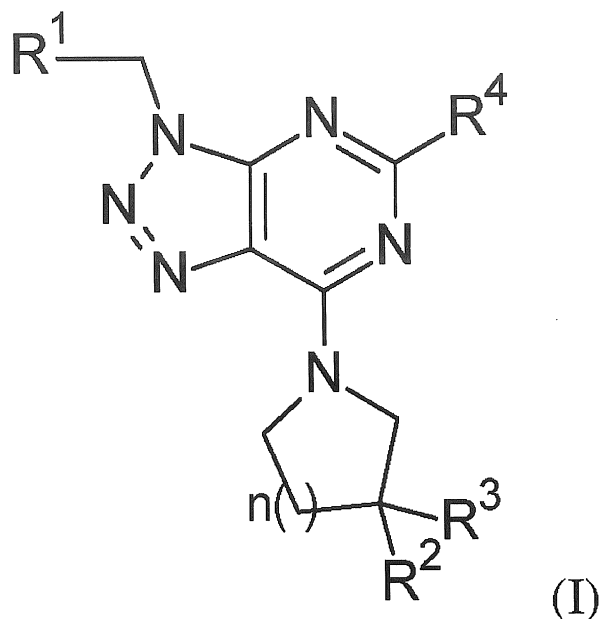
Pharmacol Exp Ther 2006, 316(2): 780), và các rối loạn dạ dày-ruột (Barth, F. FR 2887550).

Các hợp chất của sáng chế gắn vào và điều biến thụ thể CB2 và có hoạt tính đối với thụ thể CB1 thấp hơn.

Các hợp chất của sáng chế chứa các nhóm chức như sulfonyl florua, isothioxyanat, thiol, azit và metyldisulfanyl mà tùy ý có thể được sử dụng để tạo thành liên kết cộng hóa trị với thụ thể CB2. Các phân tử hữu cơ nhỏ này dùng làm chất biến đổi cộng hóa trị có thể được dùng để phát hiện và khoanh vùng đích, để chụp hình ảnh, và để sử dụng để điều trị (ví dụ so sánh Adebayo A Adeniyi, Ramesh Muthusamy & Mahmoud ES Soliman, Expert Opin. Drug Discov. (2016) 11(1):79-90).

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Do đó, mục đích của sáng chế là đề cập đến hợp chất có công thức (I);



trong đó:

R¹ là vòng được chọn từ phenyl và [1,2,5]oxadiazolyl, trong đó vòng đã nêu được thế bằng một phân tử thế được chọn từ halosulfonyl, halosulfonylalkyl, isothioxyanatoalkyl, isothioxyanato, aminoalkyldisulfanylalkyl, hydroxyalkyldisulfanylalkyl, hydroxyalkyldisulfanyl, aminoalkyldisulfanyl, halogen, alkyl, pyridinyldisulfanylalkyl, benzotriazolylsulfonylalkyl, dihydroxyalkyldisulfanylalkyl và pyridinyldisulfanyl và tùy ý được thế tiếp bằng xyano;

R^2 và R^3 độc lập được chọn từ hydro, hydroxyl, halogen, thiohydroxyl, thiohydroxyazetidiny, azido, isothioxyanato và alkyldisulfanyl;

với điều kiện là ít nhất một trong số R^1 , R^2 và R^3 là nhóm gồm sulfonyl, isothioxyanato, disulfanyl, thiohydroxyl hoặc azido;

R^4 là alkyl hoặc phenylhaloalkyl; và

n bằng 0 hoặc 1;

hoặc muối được dụng hoặc este của nó.

Hợp chất có công thức (I) là đặc biệt hữu ích trong việc điều trị phòng ngừa chứng đau, bệnh đau thần kinh, hen, chứng loãng xương, chứng viêm, bệnh tâm thần, bệnh loạn tâm thần, khối u, viêm não, bệnh sốt rét, dị ứng, rối loạn miễn dịch, viêm khớp, rối loạn dạ dày- ruột non, rối loạn tâm thần, viêm khớp dạng thấp, bệnh loạn tâm thần và dị ứng.

Mô tả chi tiết sáng chế

Đã phát hiện ra rằng dẫn xuất [1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin có ái lực mạnh và độ chọn lọc cao đối với thụ thể cannabinoit CB2. Các hợp chất này có tác dụng điều biến đối với hoạt tính của thụ thể CB2. Thuật ngữ ‘tác dụng điều biến’ đặc biệt có nghĩa là có tác dụng chủ vận, đối kháng và/hoặc chủ vận ngược.

Trong bản mô tả sáng chế này, thuật ngữ “alkyl”, một mình hoặc ở dạng 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 nhóm C_1 - C_8 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, cụ thể là metyl, etyl, propyl, butyl và pentyl. Các ví dụ cụ thể về alkyl là metyl, etyl và tert.-butyl.

Các thuật ngữ “halogen” hoặc “halo”, một mình hoặc ở dạng kết hợp với nhóm khác, 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 nữa, 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 nguyên tử halogen, tức là một, hai, ba hoặc bốn nguyên tử halogen.

Thuật ngữ “haloalkyl”, một mình hoặc ở dạng 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 từ một đến ba nguyên tử halogen. “Haloalkyl” cụ thể là diflometyl.

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

Thuật ngữ “amino”, một mình hoặc ở dạng kết hợp với nhóm khác, dùng để chỉ nhóm amin bậc một ($-NH_2$), nhóm amin bậc hai ($-NH-$), hoặc nhóm amin bậc ba ($-N-$).

Thuật ngữ “sulfonyl”, một mình hoặc ở dạng kết hợp với nhóm khác, dùng để chỉ nhóm $-SO_2$.

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

Thuật ngữ “isothioxyanato”, một mình hoặc ở dạng kết hợp với nhóm khác, dùng để chỉ nhóm $-N=C=S$.

Các thuật ngữ “thiohydroxyl” hoặc “thiohydroxy”, một mình hoặc ở dạng kết hợp với nhóm khác, dùng để chỉ nhóm $-SH$.

Thuật ngữ “azido”, một mình hoặc ở dạng kết hợp với nhóm khác, dùng để chỉ nhóm $-N_3$.

Thuật ngữ “các 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 suxinic, axit fumaric, axit tartric, axit xitric, axit benzoic, axit xinnamic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit p-toluensulfonic, axit salixylic, N-axetylxcystein. Ngoài ra, các muối này có thể được điều chế bằng cách cộng bazơ vô cơ hoặc bazơ hữu cơ với 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, trimetylamin, dietylamín, trietylamin, tripropylamin, etanolamin, lysin, arginin, N-etylpiperidin, piperidin, polyamin. Hợp chất có công thức (I) cũng có thể có mặt ở dạng ion lưỡng tính. Các muối được dùng 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.

"Các este được dùng" nghĩa là hợp chất có công thức chung (I) có thể được 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 este metoxymetyl, các este metylthiometyl và các este pivaloyloxymetyl. Ngoài ra, các chất tương đương có thể chấp nhận về mặt sinh lý bất kỳ của hợp chất có công thức chung (I), tương tự với các este không bền về mặt chuyển hóa, mà có khả năng tạo ra các hợp chất gốc có công thức chung (I) in vivo, nằm trong phạm vi của sáng chế này.

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 and 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-fluorenylmetyl carbamat (Fmoc), 2-trimetylsilyletyl carbamat (Teoc), carbobenzyloxy (Cbz) và p-metoxybenzyloxycarbonyl (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, các hỗn hợp của các chất đồng phân đối ảnh như, ví dụ, các raxemat, các hỗn hợp của các chất đồng phân

không đối quang, các raxemat đồng phân không đối quang hoặc các 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:

R^1 là vòng được chọn từ phenyl và [1,2,5]oxadiazolyl trong đó vòng đã nêu được thế bằng một phần tử thế được chọn từ halosulfonyl, halosulfonylalkyl, isothioxyanatoalkyl, isothioxyanato, aminoalkyldisulfanylalkyl, hydroxyalkyldisulfanylalkyl, hydroxyalkyldisulfanyl, aminoalkyldisulfanyl, halogen và alkyl;

R^2 và R^3 độc lập được chọn từ hydro, hydroxyl, halogen, thiohydroxyl, thiohydroxyazetidiny, azido, isothioxyanato và alkyldisulfanyl;

với điều kiện là ít nhất một trong số R^1 , R^2 và R^3 là nhóm gồm sulfonyl, isothioxyanato, disulfanyl, thiohydroxyl hoặc azido;

R^4 là alkyl hoặc phenylhaloalkyl; và

n bằng 0 hoặc 1;

hoặc muối được dụng hoặc este của nó.

Sáng chế còn đề cập đến:

Hợp chất có công thức (I), trong đó R^1 là vòng được chọn từ phenyl và [1,2,5]oxadiazolyl, trong đó vòng đã nêu được thế bằng một phần tử thế được chọn từ halosulfonyl, halosulfonylalkyl, isothioxyanatoalkyl, isothioxyanato, halogen và alkyl;

Hợp chất có công thức (I), trong đó R^1 là vòng được chọn từ phenyl và [1,2,5]oxadiazolyl trong đó vòng đã nêu được thế bằng một phần tử thế được chọn từ flosulfonyl, flosulfonylmetyl, isothioxyanatometyl, isothioxyanato, clo và metyl;

Hợp chất có công thức (I), trong đó R^1 là flosulfonylphenyl, flosulfonylmetylphenyl, isothioxyanatometylphenyl, isothioxyanatophenyl, clophenyl và metyl[1,2,5]oxadiazolyl;

Hợp chất có công thức (I), trong đó R^2 là hydro và R^3 là hydroxyl, thiohydroxyl, azido, isothioxyanato hoặc metyldisulfanyl, hoặc cả R^2 và R^3 đều là flo;

Hợp chất có công thức (I), trong đó R^4 là tert.-butyl hoặc phenyldiflometyl; và

Hợp chất có công thức (I), trong đó n bằng 1;

Hợp chất có công thức (I), trong đó R^1 là vòng được chọn từ phenyl và [1,2,5]oxadiazolyl, trong đó vòng đã nêu được thế bằng một phần tử thế được chọn từ halosulfonyl, halosulfonylalkyl, isothioxyanatoalkyl, isothioxyanato, halogen, alkyl, hydroxyalkyldisulfanylalkyl, pyridinyldisulfanylalkyl, dihydroxyalkyldisulfanylalkyl và tùy ý được thế tiếp bằng xyano.

Hợp chất có công thức (I), trong đó R^1 là vòng được chọn từ phenyl và [1,2,5]oxadiazolyl, trong đó vòng đã nêu được thế bằng một phần tử thế được chọn từ flosulfonyl, flosulfonylmetyl, isothioxyanatometyl, isothioxyanato, clo, metyl, hydroxyetyldisulfanyletyl, flosulfonyletyl, pyridinyldisulfanyletyl, dihydroxyetyldisulfanyletyl và tùy ý được thế tiếp bằng xyano; và

Hợp chất có công thức (I), trong đó R^1 là flosulfonylphenyl, flosulfonylmetylphenyl, isothioxyanatometylphenyl, isothioxyanatophenyl, clophenyl, metyl[1,2,5]oxadiazolyl, hydroxyetyldisulfanyletylphenyl, flosulfonyletylphenyl, pyridinyldisulfanyletylphenyl, dihydroxyetyldisulfanyletylphenyl hoặc (flosulfonyl)(xyano)phenyl.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức (I) được chọn từ:

2-({5-tert-butyl-7-[(3S)-3-hydroxypyrolidin-1-yl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl}metyl)benzen-1-sulfonyl florua;

(2-{[5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]metyl}phenyl)metansulfonyl florua;

[2-({5-tert-butyl-7-[(3S)-3-hydroxypyrolidin-1-yl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl}metyl)phenyl]metansulfonyl florua;

5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3-{[2-(isothioxyanatometyl)phenyl]metyl}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

(3S)-1-(5-tert-butyl-3-{[2-(isothioxyanatometyl)phenyl]metyl}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrolidin-3-ol;

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

2-{[5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]metyl}benzen-1-sulfonyl florua;

2-{[(2-{[5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]metyl}phenyl)metyl]disulfanyl}etan-1-amin;

2-{[(2-{[5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]metyl}phenyl)metyl]disulfanyl}etan-1-ol;

2-[(2-{[5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]metyl}phenyl)disulfanyl]etan-1-ol;

2-[(2-{[5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]metyl}phenyl)disulfanyl]etan-1-amin;

2-{[2-({5-[diflo(phenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl}metyl)phenyl]disulfanyl}etan-1-amin;

2-({[2-({5-[diflo(phenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl}metyl)phenyl]metyl}disulfanyl)etan-1-amin;

2-({5-[diflo(phenyl)metyl]-7-[(3S)-3-hydroxypyrolidin-1-yl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl}metyl)benzen-1-sulfonyl florua;

2-({5-[diflo(phenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl}metyl)benzen-1-sulfonyl florua;

[2-({5-[diflo(phenyl)metyl]-7-[(3S)-3-hydroxypyrolidin-1-yl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl}metyl)phenyl]metansulfonyl florua;

[2-({5-[diflo(phenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl}metyl)phenyl]metansulfonyl florua;

(3S)-1-(5-[diflo(phenyl)metyl]-3-{[2-(isothioxyanatometyl)phenyl]metyl}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrolidin-3-ol;

5-[diflo(phenyl)methyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3-{[2-(isothioxyanatometyl)phenyl]methyl}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-[diflo(phenyl)methyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3-[(2-isothioxyanatophenyl)methyl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

1-{5-tert-butyl-3-[(2-clophenyl)methyl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl}pyrolidin-3-thiol;

1-{5-tert-butyl-3-[(2-clophenyl)methyl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl}azetidin-3-thiol;

(3S)-1-{5-tert-butyl-3-[(4-methyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)methyl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl}pyrolidin-3-thiol;

(3R)-1-{5-tert-butyl-3-[(4-methyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)methyl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl}pyrolidin-3-thiol;

(3S)-1-{5-tert-butyl-3-[(2-clophenyl)methyl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl}pyrolidin-3-thiol;

(3R)-1-{5-tert-butyl-3-[(2-clophenyl)methyl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl}pyrolidin-3-thiol

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

5-tert-butyl-3-[(2-clophenyl)methyl]-7-(3-isothioxyanatopyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

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

7-(3-azidopyrolidin-1-yl)-5-tert-butyl-3-[(2-clophenyl)methyl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-[diflo(phenyl)methyl]-7-[3-(metyldisulfanyl)pyrolidin-1-yl]-3-[(4-methyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)methyl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

3-[(2-clophenyl)methyl]-5-[diflo(phenyl)methyl]-7-[3-(metyldisulfanyl)pyrolidin-1-yl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

7-(3-azidopyrrolidin-1-yl)-5-[diflo(phenyl)metyl]-3-[(4-metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)metyl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

7-(3-azidopyrrolidin-1-yl)-3-[(2-clophenyl)metyl]-5-[diflo(phenyl)metyl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

3-[(2-clophenyl)metyl]-5-[diflo(phenyl)metyl]-7-(3-isothioxyanatopyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-[diflo(phenyl)metyl]-7-(3-isothioxyanatopyrrolidin-1-yl)-3-[(4-metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)metyl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

2-[[5-[diflo(phenyl)metyl]-7-[(3S)-3-hydroxypyrolidin-1-yl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]metyl]benzensulfonyl florua;

2-[[2-[[5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]metyl]phenyl]metyl]disulfanyl]etanol;

2-[[5-[diflo(phenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]metyl]benzensulfonyl florua;

5-[diflo(phenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-[[2-[2-(pyridin-2-yl)disulfanyl]etyl]phenyl]metyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

2-[2-[2-[[5-[diflo(phenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]metyl]phenyl]etyl]disulfanyl]etanol;

2-[2-[2-[[5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]metyl]phenyl]etyl]disulfanyl]etanol;

3-[[2-[2-(benzotriazol-1-yl)sulfonyl]etyl]phenyl]metyl]-5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin;

2-[2-[[5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]metyl]phenyl]etansulfonyl florua;

5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-[[2-[2-(pyridin-2-yl)disulfanyl]etyl]phenyl]metyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

2-[2-[2-[[5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]metyl]phenyl]etyl]disulfanyl]etanamin;

2-[2-[2-[[5-[diflo(phenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]metyl]phenyl]etyl disulfanyl]etanamin;

3-[2-[2-[[5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]metyl]phenyl]etyl disulfanyl]propan-1,2-diol;

2-[[2-[[5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]metyl]phenyl]disulfanyl]etanol;

5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3-[[2-(pyridin-2-yl disulfanyl)phenyl]metyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin; và

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

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức (I), hợp chất này được chọn từ:

2-({5-tert-butyl-7-[(3S)-3-hydroxypyrolidin-1-yl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl}metyl)benzen-1-sulfonyl florua;

(2-{[5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]metyl}phenyl)metansulfonyl florua;

5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3-{[2-(isothioxyanatometyl)phenyl]metyl}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

(3S)-1-(5-tert-butyl-3-{[2-(isothioxyanatometyl)phenyl]metyl}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrolidin-3-ol;

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

2-{[5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]metyl}benzen-1-sulfonyl florua;

1-{5-tert-butyl-3-[(2-clophenyl)metyl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl}pyrolidin-3-thiol;

(3S)-1-{5-tert-butyl-3-[(4-metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)metyl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl}pyrolidin-3-thiol;

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

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

5-[diflo(phenyl)methyl]-7-[3-(metyldisulfanyl)pyrrolidin-1-yl]-3-[(4-methyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)methyl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

7-(3-azidopyrrolidin-1-yl)-3-[(2-clophenyl)methyl]-5-[diflo(phenyl)methyl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

2-[[5-[diflo(phenyl)methyl]-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl)methyl]benzensulfonyl florua;

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

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

5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-[[2-[2-(pyridin-2-yl)disulfanyl]etyl]phenyl]methyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

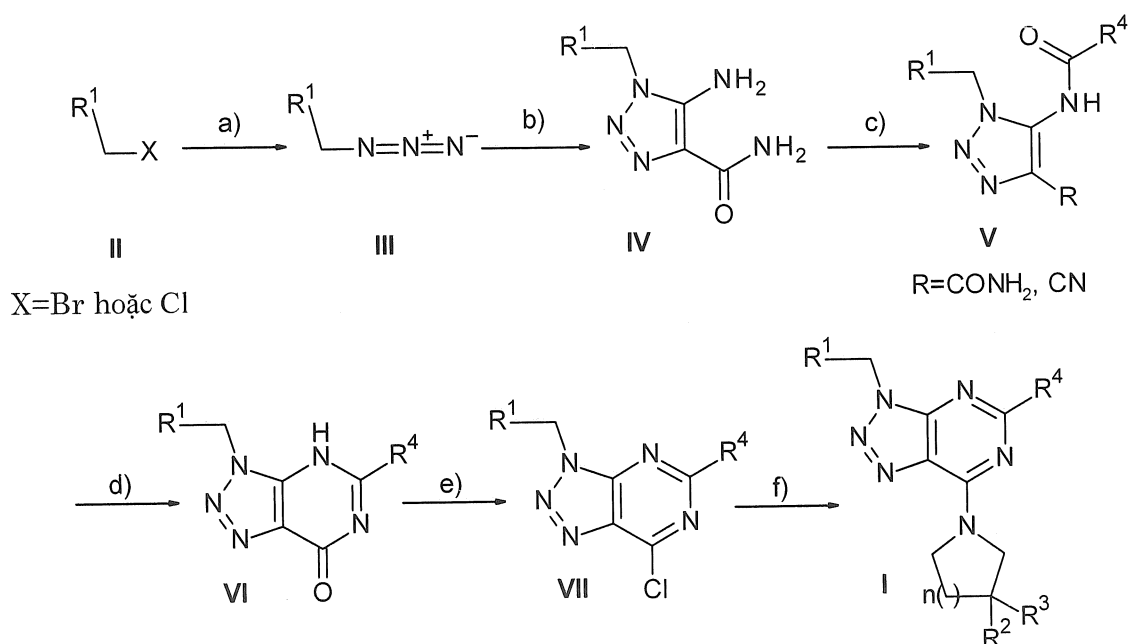
3-[2-[2-[[5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl)methyl]phenyl]etyldisulfanyl]propan-1,2-diol; và

2-[[5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl)methyl]-3-etylnylbenzensulfonyl florua.

Việc điều chế hợp chất có công thức (I) theo sáng chế có thể được thực hiện theo phương pháp tổng hợp lần lượt hoặc đồng thời. Phương pháp tổng hợp các hợp chất của sáng chế được thể hiện trong sơ đồ dưới đây. Các kỹ năng cần thiết để tiến hành các phản ứng và tinh chế các sản phẩm tạo ra là đã biết đối với người có kỹ năng trung bình trong lĩnh vực này. 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 trong bản mô tả 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 ví dụ thực hiện hoặc theo các phương pháp tương tự. Các điều kiện phản ứng thích

hợp cho các bước phản ứng riêng là đã biết đối với người có kỹ năng trung bình trong lĩnh vực này. 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 sáng chế phát hiện rằng sẽ thuận lợi hơn nếu thực hiện phản ứng khi có mặt hoặc không có mặt 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 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 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 trong khoảng 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 bị giới hạn ở trình tự được thể hiện trong các sơ đồ, tuy nhiên, tùy thuộc vào 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 tùy ý. Các nguyên liệu ban đầu hoặc có thể 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.

Sơ đồ 1



a) Các halogenua **II** hoặc có thể mua được trên thị trường hoặc có thể được tổng hợp theo các phương pháp đã biết trong lĩnh vực. Các halogenua **II** này được phản ứng một cách dễ dàng với natri azit trong dung môi thích hợp như axetonitril, etanol hoặc DMF để tạo ra 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 phân cực có 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 các halogenua **II**) và do vậy tạo ra cửa sổ an toàn xử lý tốt hơn (lưu ý các azit hữu cơ là quá trình được biết là nguy hiểm tiềm tàng và quy trình 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 đem lại profin động học mạnh hơn nhiều vì nó giúp hoà tan các cực 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

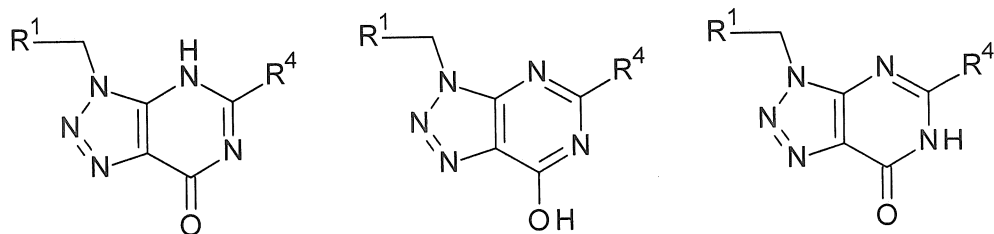
theo. Việc này cũng có thể tránh được việc phân tách của nó mà cũng có thể dẫn đến các vấn đề về an toàn.

b) Dẫn xuất triazol **IV** có thể được điều chế bằng cách cộng vòng [3+2] của các dẫn xuất azit **III** bằng 2-xyanoaxetamit với sự 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 phản ứng giữa azit 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 sửa 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) 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) Dẫn xuất triazol có công thức **V** có thể thu được bằng cách axyl hóa hợp chất có công thức **IV** bằng axyl-halogenua với sự có mặt của bazơ như DIEA, DMAP, pyridin và bazơ tương tự. Sự axyl hóa kép và sự hình thành các sản phẩm phụ nitril đã được quan sát. Điều này có thể là quan trọng ví dụ khi xử lý trong pyridin làm dung môi. Tuy nhiên, điều này có thể được giảm thiểu khi sử dụng DMA hoặc NMP, tốt hơn là DMA làm dung môi thay cho pyridin. Các điều kiện được ưu tiên liên quan đến việc sử dụng 1,0-2 đương lượng pyridin và pivaloyl clorua, tốt hơn là từ 1,0 đến 1,5 đương lượng, tốt hơn là khoảng 1,5 đương lượng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50 đến 100°C, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 75 đến 85°C. Những dung môi phân cực có điểm sôi cao này còn cho phép rút ngắn bước đóng vòng tiếp theo để làm đơn giản hơn nhiều quy trình này.

d) Các dẫn xuất triazolopyrimidin **VI** có thể được điều chế bằng cách đóng vòng nội phân tử của dẫn xuất triazol **V** với sự có mặt của bazơ như KHCO₃, Na₂CO₃ và nước có hoặc không có dung môi như metanol, etanol, dioxan và toluen. Các điều kiện được ưu tiên thay thế liên quan đến việc sử dụng DMA hoặc NMP làm dung môi, tốt hơn là DMA. Phản ứng này có thể được thực hiện với sự có mặt của KHCO₃ ở nhiệt

độ nằm trong khoảng từ 130 đến 170°C, tốt hơn là ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 140 đến 160°C. Hợp chất **VI** có thể tồn tại dưới dạng tautome hoặc hỗn hợp của các tautome, chẳng hạn:



Túy ý là amido amit có công thức **IV** có thể được cho phản ứng với các nitril R^4 -CN với sự có mặt của bazơ như K_2CO_3 trong dung môi như DMF, ưu tiên là ở nhiệt độ gần với điểm sôi của dung môi để trực tiếp thu được pyrimidon có công thức **VI**.

e) Các clorua có công thức **VII** có thể thu được bằng phản ứng của hợp chất có công thức **VI** với chất phản ứng clo hóa như $POCl_3$, $SOCl_2$ hoặc $(COCl)_2$ với sự có mặt của một bazơ thích hợp như *N,N*-diethyl anilin, lutidin, hoặc pyridin. Các điều kiện được ưu tiên thay thế liên quan đến việc sử dụng chất phản ứng Vilsmeier làm tác nhân clo hóa. Cũng có thể được tạo ra tại chỗ bằng phản ứng của oxalyl clorua với DMF. Sự clo hóa có thể được thực hiện ví dụ trong axetonitril, DCM hoặc AcOEt, tốt hơn là trong DCM. Những điều kiện này cho phép nhiệt độ phản ứng thấp và ví dụ, tránh việc dùng lượng dư $POCl_3$ khi xử lý. Sản phẩm thô có thể được đưa vào trong bước tiếp theo.

f) Các clorua có công thức **VII** có lợi là được cho phản ứng với chất ái nhân amin với sự có mặt của một bazơ thích hợp như triethylamin, DIEA hoặc DBU trong dung môi thích hợp như axetonitril, metanol, toluen hoặc DMF để tạo ra các dẫn xuất triazolo-pyrimidin có công thức **I**.

Các dẫn xuất này có thể là các hợp chất cuối cùng, tuy nhiên tốt hơn là nếu R^1 -CH₂ = nhóm benzyl được thế như p-metoxi benzyl, các nhóm này có thể được tách ra với TFA, CAN, quá trình hydro hóa và quá trình tương tự để tiếp cận các dẫn xuất có công thức **I** (R^1 -CH₂ = H). R^1 -CH₂ = benzyl là nhóm bảo vệ thay thế thích hợp. Tránh việc sử dụng PMB-Cl (để điều chế các chất trung gian azit tương ứng **III**) mà đã được biết là có các vấn đề về độ ổn định nhiệt (xem ví dụ *Organic Process Research &*

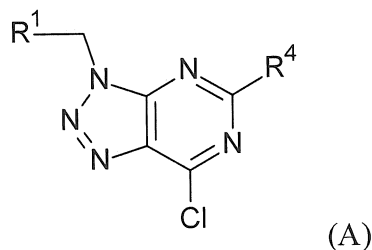
Development **2005**, 9, 1009-1012) và làm thay đổi chất lượng tùy thuộc vào nhà cung cấp. Nhóm benzyl có thể được phân tách trong các điều kiện hydro phân chuẩn đồng thời ví dụ với sự có mặt của các axit. Khi HCl được sử dụng, các dẫn xuất có công thức **I** ($R^1-CH_2=H$) có thể được phân lập một cách hiệu nghiệm dưới dạng các muối.

Dẫn xuất triazol có công thức **I** ($R^1-CH_2=H$) có lợi là được cho phản ứng với halogenua (hoặc sulfonat như mesylat, nonaflat hoặc tosylat) với sự có mặt của bazơ thích hợp như DIEA, DBU, K_2CO_3 , hoặc Cs_2CO_3 trong dung môi như DMF, dioxan hoặc toluen, hoặc theo cách khác với rượu trong các điều kiện phản ứng Mitsunobu bằng cách sử dụng diazodicarboxylat thích hợp (DEAD, DIAD và điều kiện 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 triazolo-pyrimidin cuối cùng có công thức **I**.

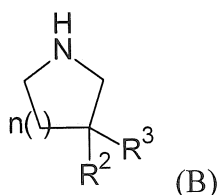
Nếu một trong các nguyên liệu ban đầu, các hợp chất có các công thức **II**, các chất phản ứng axyl hóa được dùng trong bước c) hoặc các amin được sử dụng trong bước f), chứa một hoặc nhiều nhóm chức mà không ổn định hoặc dễ phản ứng trong các điều kiện phản ứng của một hoặc nhiều bước phản ứng, thì các nhóm bảo vệ thích hợp (P) (như được mô tả ví dụ trong T.W. Greene et al., *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley and Sons Inc. New York **1999**, 3rd edition) 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.

Nếu một hoặc nhiều hợp chất có các công thức **II** đến **VII**, các chất phản ứng axyl hóa được dùng trong bước d) hoặc các amin được sử dụng trong bước f), chứa một vài tâm không đối xứng, các triazolopyrimidin có công thức **I** có thể thu được dưới dạng các hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang hoặc các chất đồng phân đối ảnh, mà có thể được tách ra bằng các phương pháp đã được biết rõ trong lĩnh vực, ví dụ HPLC hoặc kết tinh (không đối xứng). Các hợp chất raxemic ví dụ có thể được tách ra thành các thể đối quang của chúng qua các muối của chất đồng phân không đối quang bằng cách kết tinh hoặc bằng cách tách các thể đối quang bằng các phương pháp sắc ký cụ thể sử dụng hoặc là chất hấp phụ không đối xứng hoặc chất rửa giải không đối xứng.

Sáng chế còn đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức (I), quy trình này gồm phản ứng của hợp chất có công thức (A):



với sự có mặt của hợp chất có công thức (B):



và bazơ, trong đó R¹ đến R⁴ và n là như được xác định ở trên.

Trong quy trình của sáng chế, ví dụ bazơ là triethylamin, DIEA hoặc DBU.

Trong quy trình của sáng chế, dung môi có thể được sử dụng, ví dụ dung môi này có thể được chọn từ axetonitril, metanol, toluen và DMF.

Như vậy, ngoài ra, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hợp chất này được điều chế theo quy trình của sáng chế.

Một phương án khác của 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 với 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. Trong một ví dụ, 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 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 theo đường dùng thích hợp bất kỳ, bao gồm đường miệng, cục bộ (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 tủy mạch và ngoài màng cứng và trong mũi, và, nếu muốn để dùng cục bộ, dùng trong 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, các viên nén, thuốc bột, viên nang, dung dịch, chất làm phân tán, huyền phù, sirô, thuốc xịt, thuốc viên 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 điển hình được bào 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 trình độ trung bình trong lĩnh vực và được mô tả chi tiết trong, 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 và 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, tác nhân làm ẩm, chất bôi 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

về ngoài dễ nhìn (tức là, hợp chất theo sáng chế hoặc được phẩm chứa nó) hoặc chất trợ trong việc bào chế được phẩm (tức là, thuốc).

Như vậy, sáng chế còn đề cập đến:

Hợp chất có công thức (I) để dùng làm chất cho tác dụng điều trị bệnh;

Dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) và chất mang không có tác dụng điều trị bệnh;

Sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I) để bào chế thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa chứng đau, bệnh đau thần kinh, xơ vữa động mạch, thoái hóa điểm vàng do tuổi tác, bệnh thần kinh do đái tháo đường, tăng nhãn áp, bệnh tiểu đường, chứng viêm, bệnh viêm ruột, tổn thương do thiếu máu cục bộ -tái tưới máu, bệnh suy gan cấp, bệnh xơ hóa gan, bệnh xơ hóa phổi, bệnh xơ hóa thận, bệnh xơ hóa toàn thân, thải bỏ mảnh ghép cấp tính, bệnh thận ghép mãn, bệnh thận đái tháo đường, bệnh thận tiểu cầu, bệnh cơ tim, suy tim, chứng thiếu máu cục bộ cơ tim/nhồi máu cơ tim, bệnh xơ hóa 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 bộ thoáng qua, viêm màng mạch nhỏ, hen, chứng loãng xương, bệnh tâm thần, bệnh loạn tâm thần, khối u, viêm não, bệnh sốt rét, dị ứng, rối loạn miễn dịch, viêm khớp, rối loạn dạ dày- ruột non, viêm khớp dạng thấp hoặc dị ứng;

Hợp chất có công thức (I) được dùng để điều trị hoặc phòng ngừa chứng đau, bệnh đau thần kinh, xơ vữa động mạch, thoái hóa điểm vàng do tuổi tác, bệnh thần kinh do đái tháo đường, tăng nhãn áp, bệnh tiểu đường, chứng viêm, bệnh viêm ruột, tổn thương do thiếu máu cục bộ -tái tưới máu, bệnh suy gan cấp, bệnh xơ hóa gan, bệnh xơ hóa phổi, bệnh xơ hóa thận, bệnh xơ hóa toàn thân, thải bỏ mảnh ghép cấp tính, bệnh thận ghép mãn, bệnh thận đái tháo đường, bệnh thận tiểu cầu, bệnh cơ tim, suy tim, chứng thiếu máu cục bộ cơ tim/nhồi máu cơ tim, bệnh xơ hóa 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 bộ thoáng qua, viêm màng mạch nhỏ, hen, chứng loãng xương, bệnh tâm thần, bệnh loạn tâm thần, khối u, viêm não, bệnh sốt rét, dị ứng, rối loạn miễn dịch, viêm khớp, rối loạn dạ dày-ruột non, viêm khớp dạng thấp hoặc dị ứng;

Sáng chế mô tả phương pháp để điều trị hoặc phòng ngừa chứng đau, bệnh đau thần kinh, xơ vữa động mạch, thoái hóa điểm vàng do tuổi tác, bệnh thần kinh do đái tháo đường, tăng nhãn áp, bệnh tiểu đường, chứng viêm, bệnh viêm ruột, tổn thương do thiếu máu cục bộ -tái tưới máu, bệnh suy gan cấp, bệnh xơ hóa gan, bệnh xơ hóa phổi, bệnh xơ hóa thận, bệnh xơ hóa toàn thân, thải bỏ mảnh ghép cấp tính, bệnh thận ghép mãn, bệnh thận đái tháo đường, bệnh thận tiểu cầu, bệnh cơ tim, suy tim, chứng thiếu máu cục bộ cơ tim/nhồi máu cơ tim, bệnh xơ hóa 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 bộ thoáng qua, viêm màng mạch nhỏ, hen, chứng loãng xương, bệnh tâm thần, bệnh loạn tâm thần, khối u, viêm não, bệnh sốt rét, dị ứng, rối loạn miễn dịch, viêm khớp, rối loạn dạ dày- ruột non, viêm khớp dạng thấp hoặc dị ứng, phương pháp này gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị dùng một lượng cho tác dụng điều trị của hợp chất có công thức (I); và

Hợp chất có công thức (I) được dùng để phát hiện hoặc chụp hình ảnh thụ thể CB2.

Sau đây sáng chế sẽ được minh họa bằng các ví dụ không được dự định để giới hạn phạm vi của sáng chế.

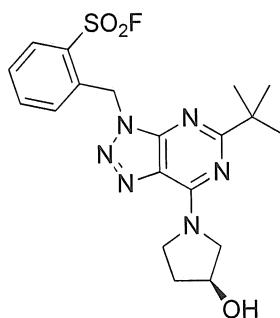
Ví dụ thực hiện sáng chế

Các chữ viết tắt

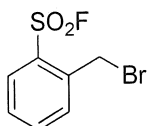
MS = phép phân tích phổ khối; CAN = xeri amoni nitrat; CAN = số dịch vụ tóm tắt hóa học; Ac = axetyl; DIEA = *N,N*-diisopropyletylamin; DBU = 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en; DMF = dimetylformamit; HPLC = LC = sắc ký lỏng hiệu năng cao; HRMS = phép phân tích phổ khối phân giải cao; MeCN = axetonitril; NBS = *N*-bromosucinimit; NCS = *N*-closucinimit; dữ liệu NMR được báo cáo theo phần triệu (δ) đối với tetrametylsilan chuẩn nội và được đối chiếu với tín hiệu khóa đơteri từ dung môi mẫu (d_6 -DMSO trừ khi có quy định khác); hằng số liên hợp (J) tính theo Hertz; THF = tetrahydrofuran; TFA = axit trifloaxetic; DCM = diclometan.

Ví dụ 1

2-[[5-tert-butyl-7-[(3S)-3-hydroxypyrolidin-1-yl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]metyl]benzensulfonyl florua



a) 2-(Bromomethyl)benzen-1-sulfonyl florua



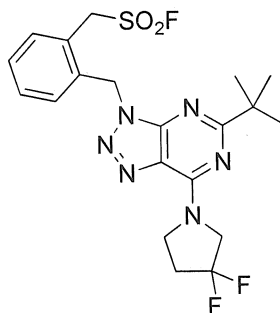
Hỗn hợp của phenylmethylsulfonyl florua (CAS 444-31-5, 350 mg, 2,01 mmol, 1 đương lượng), NBS (429 mg, 2,41 mmol, 1,2 đương lượng) và AIBN (33 mg, 0,20 mmol, 0,1 đương lượng) trong MeCN (2,00 mL) được hồi lưu qua đêm. Dung môi được loại bỏ và toluen (5 mL) được bổ sung. Huyền phù này được lọc qua xelit (rửa bằng toluen nữa) và phần dịch lọc được cô. Sắc ký nhanh trên silic oxit (EtOAc 1,5% trong hexan) tạo ra 2-(bromomethyl)benzen-1-sulfonyl florua (407 mg, 1,6 mmol, hiệu suất 80%) dưới dạng chất rắn không màu. HRMS (EI⁺) 251,9251 (M⁺).

b) 2-[[5-tert-butyl-7-[(3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]methyl]benzensulfonyl florua

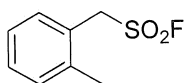
(3S)-1-(5-tert-butyl-3H-triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-3-ol (CAS 1433946-74-7, 50 mg, 0,19 mmol, 1,0 đương lượng) và 2-(bromomethyl)benzen-1-sulfonyl florua (53 mg, 0,21 mmol, 1,1 đương lượng) được hòa tan trong DMF (1,0 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó NEt₃ (40 µl, 0,29 mmol, 1,5 đương lượng) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc (20 mL), được rửa bằng dung dịch nước LiCl 5% (2x 2 mL) và nước muối (1x 5 mL), được làm khô bằng MgSO₄, được lọc và được cô. Sắc ký nhanh trên silic oxit (EtOAc/hexan/AcOH theo tỷ lệ 5:5:1) tạo ra 2-[[5-tert-butyl-7-[(3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]methyl]benzensulfonyl florua (23 mg, 0,053 mmol, hiệu suất 28%) dưới dạng dầu không màu. HRMS (ESI⁺) 435,1607 (M+H⁺).

Ví dụ 2

(2-{[5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]metyl}phenyl)metansulfonyl florua

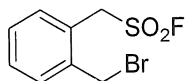


a) o-Tolylmetansulfonyl florua



1-(Clometyl)-2-metylbenzen (CAS 552-45-4, 3,35 g, 23,8 mmol, 1,00 đương lượng) và thioure (1,81 g, 23,8 mmol, 1,00 đương lượng) được kết hợp với EtOH (24 mL) và được hồi lưu trong 1 giờ. Dung môi được loại bỏ để loại bỏ chất rắn không màu. MeCN (34,3 mL) và HCl chứa nước (2 M, 6,9 mL) được bổ sung và nó được khuấy cho đến khi hầu hết chất rắn được hòa tan. NCS (12,7 g, 95,1 mmol, 4 đương lượng) sau đó được bổ sung thành các phần ở tốc độ sao cho ở nhiệt độ không tăng lên trên 23°C (nhiệt độ bên trong, làm lạnh bằng bể đá). Sau khi bổ sung xong, bể làm lạnh được tháo bỏ và hỗn hợp màu vàng được khuấy trong 30 phút. Sau đó nó được rót vào phễu bổ sung chứa nước (100 mL), việc chuyển được định lượng với sự trợ giúp của ete. Pha nước sau đó được chiết bằng dietylete (3x 50 mL). Các chất hữu cơ được kết hợp được rửa bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa (30 mL) và nước muối (30 mL), được làm khô bằng MgSO₄, được lọc và được cô để tạo ra 5,84 g nguyên liệu thô, nguyên liệu này được hòa tan trong hỗn hợp của axeton:nước theo tỷ lệ 3:1 (100 mL). Kali florua được bổ sung (2,77 g, 47,6 mmol, 2 đương lượng). Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp được pha loãng bằng nước (300 mL) và được chiết bằng ete (3x 100 mL). Các chất hữu cơ được kết hợp được rửa bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa (30 mL), nước (30 mL) và nước muối (30 mL), được làm khô bằng MgSO₄, được lọc và được cô. Sắc ký nhanh trên silic oxit (EtOAc 5% trong hexan) tạo ra o-tolylmetansulfonyl florua (2,04 g, 10,8 mmol, hiệu suất 45,5%) dưới dạng dầu không màu mà được hóa rắn qua đêm. HRMS (EI⁺) 188,0303 (M⁺).

b) (2-(Bromomethyl)phenyl)metansulfonyl florua



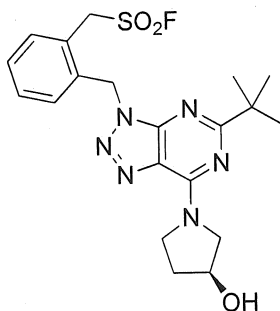
o-Tolylmetansulfonyl florua (188 mg, 1,00 mmol, 1 đương lượng), NBS (196 mg, 1,10 mmol, 1,1 đương lượng) và benzoyl peroxit (32,3 mg, 0,10 mmol, 0,1 đương lượng) được kết hợp với CCl_4 (5,00 mL) và được hồi lưu trong 3 giờ. Loại bỏ dung môi và sắc ký nhanh trên silic oxit (CH_2Cl_2 15% trong hexan) tạo ra (2-(bromomethyl)phenyl)metansulfonyl florua dưới dạng chất rắn không màu (213 mg, 0,750 mmol, độ tinh khiết 94% (nguyên liệu ban đầu 6%), hiệu suất 71%). HRMS (EI^+) 265,9410 (M^+).

c) (2-{[5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]metyl}phenyl)metansulfonyl florua

Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-[[5-tert-butyl-7-[(3S)-3-hydroxypyrolidin-1-yl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]metyl]benzensulfonyl florua (ví dụ 1, bước b), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (CAS 1438465-59-8, 50 mg, 0,18 mmol) và (2-(bromomethyl)phenyl)metansulfonyl florua và được phân lập dưới dạng dầu không màu (15 mg, 0,032 mmol, hiệu suất 18%). HRMS (ESI^+) 469,1624 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ 3

[2-({5-tert-butyl-7-[(3S)-3-hydroxypyrolidin-1-yl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl}metyl)phenyl]metansulfonyl florua

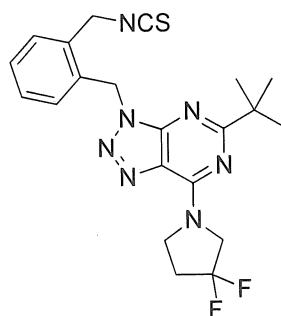


Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-[[5-tert-butyl-7-[(3S)-3-hydroxypyrolidin-1-yl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]metyl]benzensulfonyl florua (ví

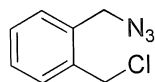
dụ 1, bước b), hợp chất ở đề mục được điều chế từ (3S)-1-(5-tert-butyl-3H-triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-3-ol (CAS 1433946-74-7, 55 mg, 0,21 mmol, 1,0 đương lượng) và (2-(bromometyl)phenyl)metansulfonyl florua và được phân lập dưới dạng dầu không màu (31 mg, 0,069 mmol, hiệu suất 33%). HRMS (ESI+) 449,1767 ($M+H^+$).

Ví dụ 4

5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-{[2-(isothioxyanatometyl)phenyl]metyl}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin

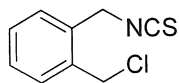


a) 1-(Azidometyl)-2-(clometyl)benzen



o-Xylylen diclorua (CAS 612-12-4, 3,23 g, 18,4 mmol, 1,00 đương lượng) được hòa tan trong DMSO (18,4 mL) và NaN₃ (1,20 g, 18,4 mmol, 1,00 đương lượng) được bổ sung. Sau 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (200 mL) và được chiết bằng EtOAc (3x 70 mL). Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối (2x 20 mL), được làm khô bằng MgSO₄, được lọc và được cô. Sắc ký nhanh được lặp lại trên silic oxit (EtOAc 2% trong hexan) tạo ra 1-(azidometyl)-2-(clometyl)benzen (520 mg, 2,86 mmol, hiệu suất 15,5%) dưới dạng dầu không màu. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,48 – 7,32 (m, 4H), 4,68 (s, 2H), 4,53 (s, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 136,0, 134,3, 130,8, 130,2, 129,4, 129,2, 52,1, 43,6.

b) 1-(Clometyl)-2-(isothioxyanatometyl)benzen



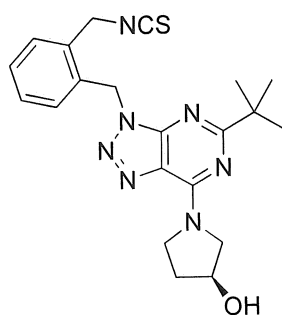
1-(Azidomethyl)-2-(clometyl)benzen (421 mg, 2,32 mmol, 1,00 đương lượng) và triphenylphosphin (669 mg, 2,55 mmol, 1,10 đương lượng) được hòa tan trong CHCl_3 (4,65 mL) ở nhiệt độ trong phòng. CS_2 (1,19 mL, 19,7 mmol, 8,50 mmol) được bổ sung và nó được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp này trực tiếp được cho qua sắc ký nhanh trên silic oxit (EtOAc 2% trong hexan) để tạo ra 1-(clometyl)-2-(isothioxyanatometyl)benzen (114 mg, 0,577 mmol, hiệu suất 24,9%) dưới dạng dầu không màu. HRMS (EI+) 197,0054 (M^+).

c) 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3-{[2-(isothioxyanatometyl)phenyl]metyl}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin

Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-[[5-tert-butyl-7-[(3S)-3-hydroxypyrolidin-1-yl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]metyl]benzensulfonyl florua (ví dụ 1, bước b), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (CAS 1438465-59-8, 56 mg, 0,20 mmol) và 1-(clometyl)-2-(isothioxyanatometyl)benzen và được phân lập dưới dạng dầu không màu (37 mg, 0,083 mmol, hiệu suất 42%). HRMS (ESI+) 444,1772 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ 5

(3S)-1-(5-tert-butyl-3-{[2-(isothioxyanatometyl)phenyl]metyl}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrolidin-3-ol

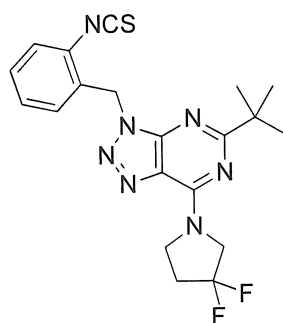


Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-[[5-tert-butyl-7-[(3S)-3-hydroxypyrolidin-1-yl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]metyl]benzensulfonyl florua (ví dụ 1, bước b), hợp chất ở đề mục được điều chế từ (3S)-1-(5-tert-butyl-3H-triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrolidin-3-ol (CAS 1433946-74-7, 57 mg, 0,22 mmol, 1,0 đương lượng) và 1-(clometyl)-2-(isothioxyanatometyl)benzen và được phân lập

dưới dạng dầu không màu (45 mg, 0,106 mmol, hiệu suất 49%). HRMS (ESI+) 424,1916 ($M+H^+$).

Ví dụ 6

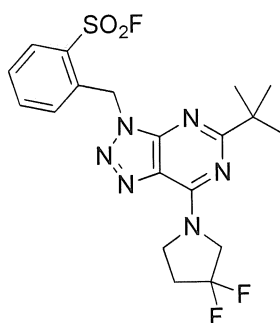
5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3-[(2-isothioxyanatophenyl)metyl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-[[5-tert-butyl-7-[(3S)-3-hydroxypyrolidin-1-yl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]metyl]benzensulfonyl florua (ví dụ 1, bước b), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (CAS 1438465-59-8, 45 mg, 0,16 mmol) và 1-bromometyl-2-isothioxyanatobenzen (CAS 108288-40-0) và được phân lập dưới dạng dầu không màu (20 mg, 0,047 mmol, hiệu suất 29%). HRMS (ESI+) 430,1621 ($M+H^+$).

Ví dụ 7

2-[[5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]metyl]benzen-1-sulfonyl florua

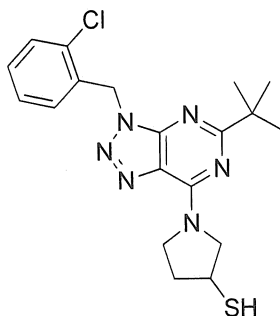


Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-[[5-tert-butyl-7-[(3S)-3-hydroxypyrolidin-1-yl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]metyl]benzensulfonyl florua (ví dụ 1, bước b), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-

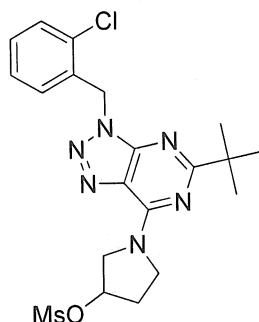
yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (CAS 1438465-59-8, 60 mg, 0,21 mmol) và 2-(bromometyl)benzen-1-sulfonyl florua và được phân lập dưới dạng dầu không màu (33 mg, 0,072 mmol, hiệu suất 34%). HRMS (ESI+) 455,1470 ($M+H^+$).

Ví dụ 8

1-{5-tert-butyl-3-[(2-clophenyl)metyl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl}pyrolidin-3-thiol

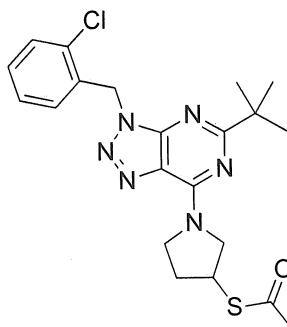


a) 1-(5-(tert-butyl)-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrolidin-3-yl metansulfonat



1-[5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrolidin-3-ol (CAS 1433362-08-3, 154 mg, 0,398 mmol, 1,00 đương lượng) và NEt_3 (111 μL , 0,796 mmol, 2,00 đương lượng) được hòa tan trong CH_2Cl_2 (1,80 mL) và được làm lạnh xuống $0^\circ C$. Sau đó $MsCl$ (62 μL , 0,80 mmol, 2,0 đương lượng) được bổ sung dưới dạng dung dịch trong CH_2Cl_2 (0,40 mL). Sau 40 phút, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và được chiết bằng CH_2Cl_2 . Các chất hữu cơ kết hợp được cô đặc và phần cặn cho qua sắc ký nhanh trên silic oxit (EtOAc 5% trong CH_2Cl_2) để tạo ra 1-(5-(tert-butyl)-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrolidin-3-yl metansulfonat (170 mg, 0,366 mmol, hiệu suất 92%) dưới dạng dầu không màu. HRMS (ESI+) 465,1469 ($M+H^+$).

b) S-(1-(5-(tert-butyl)-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-3-yl)etanthioat



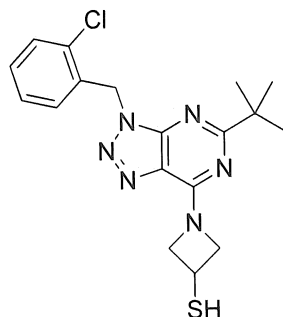
1-(5-(tert-butyl)-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-3-yl metansulfonat (361 mg, 0,776 mmol, 1,00 đương lượng) được hòa tan trong DMF (7,76 mL), kali thioaxetat (887 mg, 7,76 mmol, 10,0 đương lượng) được bổ sung và nó được khuấy ở 50°C trong 2 giờ. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Các chất hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước NaHCO₃ loãng và nước muối, được làm khô bằng MgSO₄, được lọc và được cô. Sắc ký nhanh trên silic oxit (gradient EtOAc 10% đến 20% trong hexan) tạo ra S-(1-(5-(tert-butyl)-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-3-yl) etanthioat (345 mg, 0,735 mmol, hiệu suất 95%) dưới dạng chất rắn không màu. HRMS (ESI⁺) 445,1579 (M+H⁺).

c) 1-{5-tert-butyl-3-[(2-clophenyl)metyl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl}pyrrolidin-3-thiol

S-(1-(5-(tert-butyl)-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-3-yl) etanthioat (109 mg, 0,245 mmol, 1,00 đương lượng) được hòa tan trong hỗn hợp của MeOH và THF (2,40 mL) theo tỷ lệ 1:1. K₂CO₃ (203 mg, 1,47 mmol, 6 đương lượng) được bổ sung và nó được khuấy trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (3x 20 mL). Các chất hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng MgSO₄, được lọc và được cô. Sắc ký nhanh trên silic oxit (CH₂Cl₂:hexan:MeOH theo tỷ lệ 50:50:1) tạo ra 1-{5-tert-butyl-3-[(2-clophenyl)metyl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl}pyrrolidin-3-thiol (86 mg, 0,21 mmol, hiệu suất 87%) dưới dạng dầu không màu. HRMS (ESI⁺) 403,1468 (M+H⁺).

Ví dụ 9

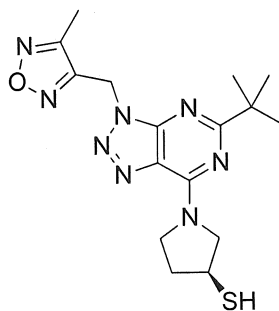
1-{5-tert-butyl-3-[(2-clophenyl)metyl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl}azetidin-3-thiol



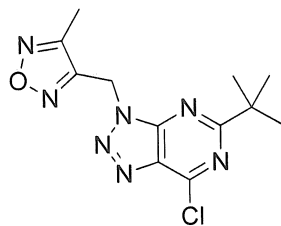
Huyền phù của 5-(tert-butyl)-7-clo-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (CAS 1433362-85-6, 20 mg, 59,5 μmol), azetidin-3-thiol hydroclorua (CAS 179337-60-1, 11,2 mg, 89,2 μmol) và DIPEA (23,1 mg, 30,5 μL , 178 μmol) trong axetonitril (3 mL) được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 18 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (silica gel, 2,0 mm, Heptan:EtOAc theo tỷ lệ 3:1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (11 mg, 48%) dưới dạng dầu bán rắn không màu. HRMS (ESI⁺) 389,1297 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ 10

(3S)-1-{5-tert-butyl-3-[(4-metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)metyl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl}pyrrolidin-3-thiol hoặc chất đồng phân đối ảnh

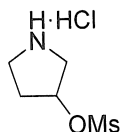


a) 3-((5-(tert-butyl)-7-clo-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl)metyl)-4-metyl-1,2,5-oxadiazol



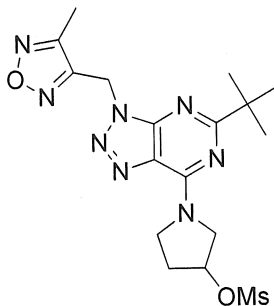
5-(tert-butyl)-3-((4-metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)metyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7(4H)-on (CAS 1919022-49-3, 235 mg, 0,812 mmol, 1,00 đương lượng) và một giọt của DMF được hòa tan trong CH_2Cl_2 (2,71 mL). Oxalyl clorua (80 μL , 0,89 mmol, 1,1 đương lượng) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Xelit được bổ sung và dung môi được loại bỏ. Sắc ký nhanh trên silic oxit (MeOH 0,5% trong CH_2Cl_2) tạo ra 3-((5-(tert-butyl)-7-clo-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl)metyl)-4-metyl-1,2,5-oxadiazol (230 mg, 0,757 mmol, hiệu suất 92%) dưới dạng chất rắn không màu. HRMS (MALDI⁺) 308,1021 (M^+).

b) Pyrolidin-3-yl metansulfonat hydroclorua



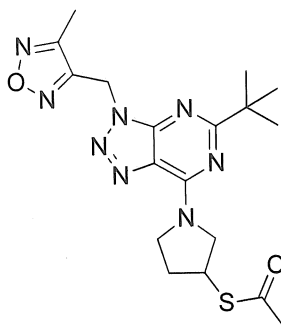
tert-butyl este của axit 3-metansulfonyloxy-pyrolidin-1-carboxylic (CAS 141699-57-2, 768 mg, 2,89 mmol, 1,00 đương lượng) được hòa tan trong Et_2O (8,7 mL) và HCl (4 M trong dioxan, 8,68 mL, 17,4 mmol, 6 đương lượng) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy qua đêm, được cô và phần cặn được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

c) 1-(5-(tert-butyl)-3-((4-metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)metyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrolidin-3-yl metansulfonat



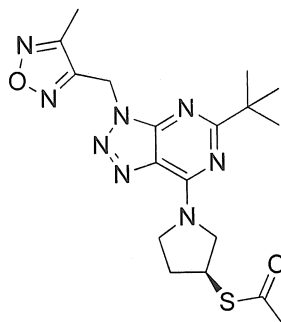
3-((5-(tert-butyl)-7-clo-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl)metyl)-4-metyl-1,2,5-oxadiazol (300 mg, 0,98 mmol, 1,00 đương lượng) được hòa tan trong CH_2Cl_2 (4,87 mL) ở nhiệt độ trong phòng và pyrrolidin-3-yl metansulfonat hydroclorua (216 mg, 1,07 mmol, 1,10 đương lượng) được bổ sung. Sau đó NEt_3 (272 μL , 1,95 mmol, 2,00 đương lượng) được bổ sung và nó được khuấy trong 30 phút. Xelit được bổ sung và dung môi được làm bay hơi. Sắc ký nhanh trên silic oxit (EtOAc 50% trong hexan) tạo ra 1-(5-(tert-butyl)-3-((4-metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)metyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-3-yl metansulfonat (426 mg, 0,89 mmol, hiệu suất 91%) dưới dạng dầu không màu. HRMS (ESI+) 437,1715 ($\text{M}+\text{H}^+$).

d) S-(1-(5-(tert-butyl)-3-((4-metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)metyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-3-yl) etanthioat



1-(5-(tert-butyl)-3-((4-metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)metyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-3-yl metansulfonat (147 mg, 0,337 mmol, 1,0 đương lượng) và kali thioaxetat (385 mg, 3,37 mmol, 10,0 đương lượng) được kết hợp với DMF (1,8 mL) và được gia nhiệt đến 50°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng và được pha loãng bằng EtOAc (50 mL). Pha hữu cơ được rửa bằng nước (10 mL), dung dịch nước LiCl 5% (10 mL) và nước muối (10 mL), được làm khô bằng MgSO_4 , được lọc và được cô. Sắc ký nhanh trên silic oxit (EtOAc 15% trong hexan) tạo ra S-(1-(5-(tert-butyl)-3-((4-metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)metyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-3-yl) etanthioat (107 mg, 0,257 mmol, hiệu suất 76%). HRMS (ESI+) 417,1813 ($\text{M}+\text{H}^+$).

e) S-[(3S)-1-[5-tert-butyl-3-[(4-metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)metyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]pyrrolidin-3-yl] etanthioat



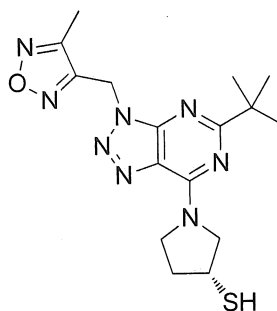
Raxemic S-(1-(5-(tert-butyl)-3-((4-methyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)methyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-3-yl) ethanthioat (107 mg, 0,257 mmol) phải cho qua tách bằng HPLC không đối xứng để tạo ra hợp chất ở đề mục (25 mg, 0,06 mmol, 23%).

f) (3S)-1-{5-tert-butyl-3-[(4-methyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)methyl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl}pyrrolidin-3-thiol

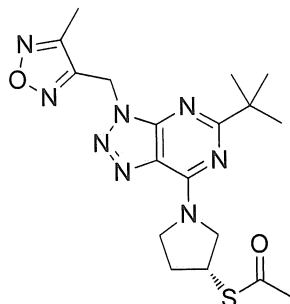
Hỗn hợp của S-[(3S)-1-[5-tert-butyl-3-[(4-methyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)methyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]pyrrolidin-3-yl] ethanthioat (25 mg, 0,06 mmol) và K_2CO_3 (45,6 mg, 330 μ mol) trong THF (3 mL), nước (1 mL) và metanol (1 mL) được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 72 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước (30 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 30 mL). Các chất chiết kết hợp được rửa bằng nước/nước muối (1:1), được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô dưới áp suất giảm. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng TLC điều chế (silica gel, 1,0 mm, heptan/EtOAc theo tỷ lệ 1:1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (12 mg, hiệu suất 52%) dưới dạng chất rắn không màu. MS(ESI): $m/z = 374,1 [M]^+$

Ví dụ 11

(3R)-1-{5-tert-butyl-3-[(4-methyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)methyl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl}pyrrolidin-3-thiol hoặc chất đồng phân đối ảnh



- a) S-[(3R)-1-[5-tert-butyl-3-[(4-methyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)methyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]pyrrolidin-3-yl]ethanethioat



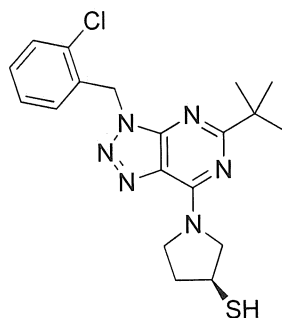
Raxemic S-(1-(5-(tert-butyl)-3-((4-methyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)methyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-3-yl) ethanethioat (107 mg, 0,257 mmol) phải cho qua tách bằng HPLC không đối xứng để tạo ra hợp chất ở đề mục (33 mg, 0,08 mmol, 31%).

- b) (3R)-1-{5-tert-butyl-3-[(4-methyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)methyl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl}pyrrolidin-3-thiol

Tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 10 (bước f), S-[(3R)-1-[5-tert-butyl-3-[(4-methyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)methyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]pyrrolidin-3-yl]ethanethioat được thủy phân để thu được hợp chất ở đề mục (14 mg, 61%) dưới dạng chất rắn không màu. MS(ESI): $m/z = 374,1$ $[M]^+$

Ví dụ 12

(3S)-1-{5-tert-butyl-3-[(2-chlorophenyl)methyl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl}pyrrolidin-3-thiol hoặc chất đồng phân đối ảnh

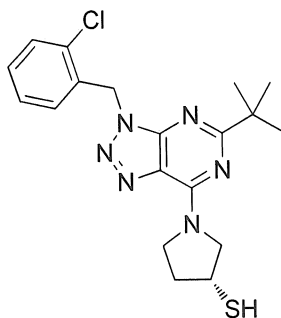


Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất (3S)-1-{5-tert-butyl-3-[(4-methyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)methyl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl}pyrrolidin-3-thiol (ví dụ 10, các bước a, c-f) hợp chất ở đề mục (11 mg, 60%) được điều chế dưới

dạng chất rắn không màu từ 5-tert-butyl-7-clo-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (CAS 1433362-85-6). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 1,20 - 1,32 (m, 1 H) 1,36 (s, 9 H) 2,17 - 2,50 (m, 2 H) 3,87 - 4,20 (m, 2 H) 4,25 - 4,61 (m, 2 H) 5,86 (s, 2 H) 7,14 - 7,25 (m, 3 H) 7,38 - 7,41 (m, 1 H).

Ví dụ 13

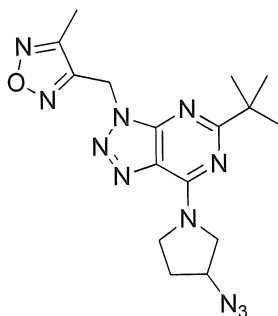
(3R)-1-{5-tert-butyl-3-[(2-clophenyl)metyl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl}pyrrolidin-3-thiol hoặc chất đồng phân đối ảnh



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất (3S)-1-{5-tert-butyl-3-[(4-metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)metyl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl}pyrrolidin-3-thiol (ví dụ 10, các bước c-f) hợp chất ở đề mục (12 mg, 60%) được điều chế dưới dạng chất rắn không màu từ 5-tert-butyl-7-clo-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (CAS 1433362-85-6). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 1,21 - 1,32 (m, 1 H) 1,36 (s, 9 H) 2,19 - 2,39 (m, 2 H) 3,87 - 4,22 (m, 2 H) 4,27 - 4,61 (m, 2 H) 5,86 (s, 2 H) 7,13 - 7,25 (m, 3 H) 7,38 - 7,40 (m, 1 H).

Ví dụ 14

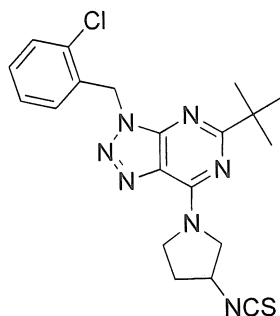
7-(3-azidopyrrolidin-1-yl)-5-tert-butyl-3-[(4-metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)metyl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



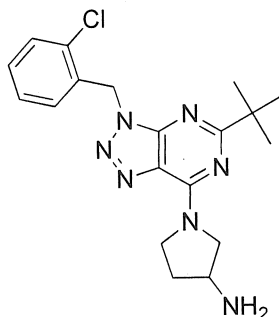
1-(5-(tert-butyl)-3-((4-methyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)methyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-3-yl metansulfonat (194 mg, 0,444 mmol, 1,00 đương lượng) được hòa tan trong DMF (3,70 mL) và NaN₃ (144 mg, 2,22 mmol, 5 đương lượng) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 90°C trong 1 giờ. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng MgSO₄, được lọc và được cô. Sắc ký nhanh trên silic oxit (EtOAc 20% trong hexan) tạo ra 7-(3-azidopyrrolidin-1-yl)-5-tert-butyl-3-[(4-methyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)methyl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (153 mg, 0,399 mmol, hiệu suất 90%) dưới dạng dầu không màu. HRMS (ESI⁺) 384,2005 (M+H⁺).

Ví dụ 15

5-tert-butyl-3-[(2-clophenyl)methyl]-7-(3-isothioxyanatopyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



a) 1-(5-(tert-butyl)-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-3-amin



7-(3-azidopyrrolidin-1-yl)-5-tert-butyl-3-[(4-methyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)methyl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (32 mg, 0,078 mmol, 1,0 đương lượng), nước (28 µL, 1,6 mmol, 20 đương lượng) và PPh₃ (41 mg, 0,16 mmol, 2,0 đương lượng) được kết

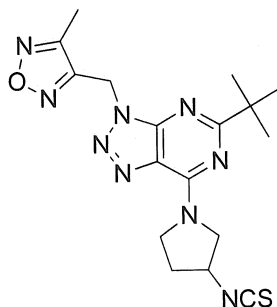
hợp với THF (710 μ L) và được khuấy ở 50°C trong 1,5 giờ. Xelit được bổ sung và dung môi được loại bỏ. Sắc ký nhanh trên silic oxit (MeOH 10% trong CH_2Cl_2) tạo ra 1-(5-(tert-butyl)-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-3-amin (21 mg, 0,054 mmol, hiệu suất 70%) dưới dạng chất rắn không màu. HRMS (ESI+) 386,1857 ($\text{M}+\text{H}^+$).

b) 5-tert-butyl-3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3-isothioxyanatopyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin

1-(5-(tert-butyl)-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-3-amin (12 mg, 0,031 mmol, 1,0 đương lượng) được kết hợp với N,N'-thiocarbonyldiimidazol (11 mg, 0,062 mmol, 2,0 đương lượng) trong THF (155 μ L) và được khuấy qua đêm. Xelit được bổ sung và dung môi được loại bỏ. Sắc ký nhanh trên silic oxit tạo ra 5-tert-butyl-3-[(2-clophenyl)metyl]-7-(3-isothioxyanatopyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (6,5 mg, 0,015 mmol, hiệu suất 49%) dưới dạng dầu không màu. ^1H NMR (300 MHz, clorofom-d) δ = 7,43 – 7,38 (m, 1H), 7,27 – 7,17 (m, 3H), 5,87 (s, 2H), 4,64 – 4,47 (m, 2H), 4,40 – 4,27 (m, 1H), 4,17 – 4,04 (m, 1H), 4,02 – 3,92 (m, 1H), 2,55 – 2,27 (m, 2H), 1,37 (s, 9H).

Ví dụ 16

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

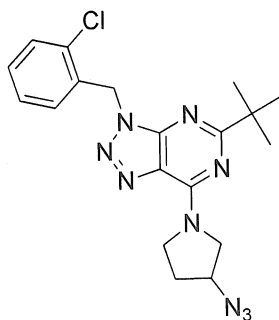


7-(3-azidopyrrolidin-1-yl)-5-tert-butyl-3-[(4-metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)metyl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (50 mg, 0,13 mmol, 1,0 đương lượng), PPh_3 (41 mg, 0,16 mmol, 1,2 đương lượng) được hòa tan trong THF (650 μ L) và CS_2 (79 μ L, 1,3 mmol, 10 đương lượng) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Xelit được bổ sung và dung môi được loại bỏ. Sắc ký

nhanh trên silic oxit (EtOAc 20% trong hexan) tạo ra 5-tert-butyl-7-(3-isothioxyanatopyrrolidin-1-yl)-3-[(4-metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)metyl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (33 mg, 0,083 mmol, hiệu suất 63%) dưới dạng dầu không màu. HRMS (ESI+) 400,1665 ($M+H^+$).

Ví dụ 17

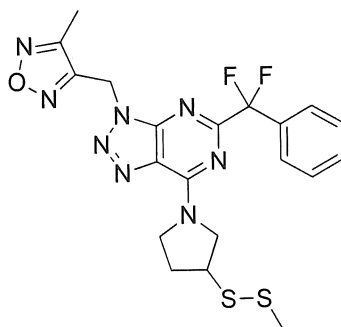
7-(3-azidopyrrolidin-1-yl)-5-tert-butyl-3-[(2-clophenyl)metyl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



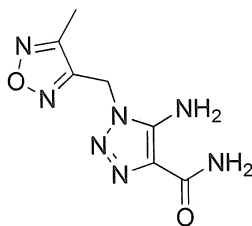
Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 7-(3-azidopyrrolidin-1-yl)-5-tert-butyl-3-[(4-metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)metyl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (Ví dụ 14) hợp chất ở đề mục được điều chế từ 1-(5-(tert-butyl)-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-3-yl metansulfonat và được phân lập dưới dạng dầu không màu. HRMS (ESI+) 412,1763 ($M+H^+$).

Ví dụ 18

5-[diflo(phenyl)metyl]-7-[3-(metyldisulfanyl)pyrrolidin-1-yl]-3-[(4-metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)metyl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin

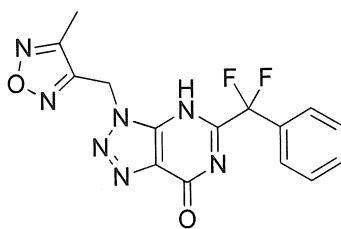


a) 5-Amino-1-((4-metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit



5-Amino-1-(2-clobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit (CAS 93444-91-8, 2,01 g, 15,2 mmol, 1,0 đương lượng) và DIPEA (0,27 mL, 1,52 mmol, 0,1 đương lượng) được hòa tan trong DMSO (9,7 mL) và NaN_3 (1,04 g, 15,9 mmol, 1,05 đương lượng) được bổ sung thành các phần. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Trong bình phản ứng thứ hai, xyanoaxetamit (1,91 g, 22,8 mmol, 1,5 đương lượng) được hòa tan trong DMSO (7,8 mL) và nước (1,2 mL). Sau đó dung dịch nước NaOH 32% (1,4 mL, 15,2 mL, 1,0 đương lượng) được bổ sung từ từ (phản ứng tỏa nhiệt) và hỗn hợp được khuấy trong 15 phút. Dung dịch được điều chế trước đây của azit hữu cơ được bổ sung từ từ (phản ứng tỏa nhiệt) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Nước (20 mL) được bổ sung từ từ (phản ứng tỏa nhiệt). Huyền phù tạo ra này được làm lạnh xuống 0°C và được khuấy trong 1 giờ. Lọc (rửa bằng nước, 2x 5 mL) và làm khô tạo ra hợp chất 5-amino-1-((4-methyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit (2,0 g, 9,0 mmol, hiệu suất 59%) dưới dạng chất rắn màu be.

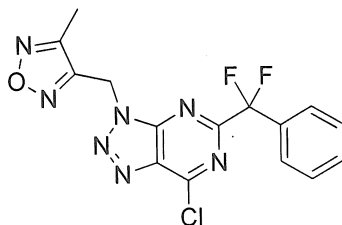
b) 5-(diflo(phenyl)methyl)-3-((4-methyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)methyl)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-d]pyrimidin-7(4H)-on



5-Amino-1-((4-methyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit (1,50 g, 6,72 mmol, 1,00 đương lượng), 2,2-diflo-2-phenylaxetonitril (1,60 g, 10,5 mmol, 1,56 đương lượng) và K_2CO_3 (4,64 g, 33,6 mmol, 5,00 đương lượng) được kết hợp với DMF (19,2 ml) và được gia nhiệt đến 90°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng và được rót vào nước đá. HCl chứa nước (1 M) được bổ sung cho đến khi độ pH = 3 và nó được chiết bằng EtOAc (3x

100 mL). Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước LiCl 5% và nước muối, được làm khô bằng MgSO_4 , được lọc và được cô để tạo ra dầu màu nâu. Nghiền mịn phần cặn bằng 2-PrOH và được lọc tạo ra chất rắn màu vàng nhạt (1,45 g). Phần dịch lọc được cô và được sắc ký trên silic oxit (CH_2Cl_2 :axeton 9:1 + MeOH 1%). Các phần chiết chứa sản phẩm được kết hợp, được cô và phần cặn một lần nữa được nghiền mịn với 2-PrOH để tạo ra nhóm khác nữa của 5-(diflo(phenyl)metyl)-3-((4-metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)metyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7(4H)-on (được kết hợp 1,72 g, 4,79 mmol, hiệu suất 71%). HRMS (ESI+) 360,1015 ($\text{M}+\text{H}^+$).

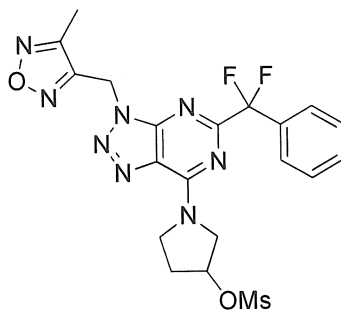
c) 3-((7-clo-5-(diflo(phenyl)metyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl)metyl)-4-metyl-1,2,5-oxadiazol



5-(diflo(phenyl)metyl)-3-((4-metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)metyl)-3H-

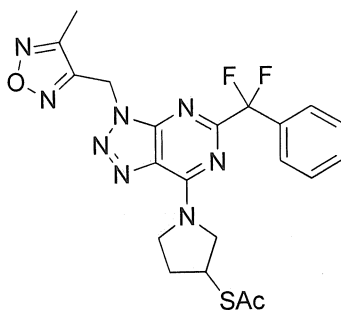
[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7(4H)-on (112 mg, 0,237 mmol, 1,00 đương lượng) được hòa tan trong CH_2Cl_2 (790 μL) và một giọt DMF được bổ sung. Oxalyl clorua (42 μL , 0,474 mmol, 2,00 đương lượng) được bổ sung từng giọt và hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng và được pha loãng bằng EtOAc (30 mL). Pha hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô bằng MgSO_4 , được lọc và được cô. Sắc ký nhanh trên silic oxit (EtOAc 20% trong hexan) tạo ra 3-((7-clo-5-(diflo(phenyl)metyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl)metyl)-4-metyl-1,2,5-oxadiazol (80 mg, 0,21 mmol, hiệu suất 89%) dưới dạng dầu không màu. HRMS (ESI+) 378,0677 ($\text{M}+\text{H}^+$).

d) 1-(5-(diflo(phenyl)metyl)-3-((4-metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)metyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-3-yl metansulfonat



3-((7-clo-5-(diflo(phenyl)metyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl)metyl)-4-metyl-1,2,5-oxadiazol (151 mg, 0,401 mmol, 1,00 đương lượng) được kết hợp với pyrrolidin-3-yl metansulfonat hydroclorua (97 mg, 0,48 mmol, 1,2 đương lượng) và CH_2Cl_2 (1,34 mL). NEt_3 (112 μL , 0,802 mmol, 2,00 đương lượng) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút. Xelit được bổ sung và dung môi được loại bỏ. Sắc ký nhanh trên silic oxit (EtOAc 50% trong hexan) tạo ra 1-(5-(diflo(phenyl)metyl)-3-((4-metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)metyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-3-yl metansulfonat (165 mg, 0,326 mmol, hiệu suất 81%). HRMS (ESI+) 507,1374 ($\text{M}+\text{H}^+$).

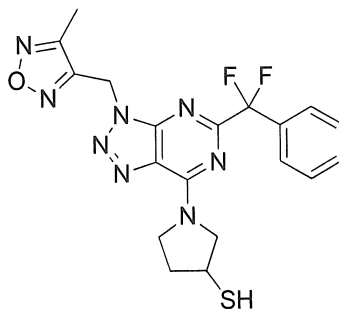
e) S-(1-(5-(diflo(phenyl)metyl)-3-((4-metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)metyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-3-yl) etanthioat



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất S-(1-(5-(tert-butyl)-3-((4-metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)metyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-3-yl) etanthioat (ví dụ 10, bước f) hợp chất ở đề mục được tổng hợp từ 1-(5-(diflo(phenyl)metyl)-3-((4-metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)metyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-3-yl metansulfonat (92 mg, 0,182 mmol) và được phân lập dưới dạng sáp màu vàng nhạt (80 mg, 0,164 mmol, hiệu suất 91%). ^1H NMR (300 MHz, clorofom-d) δ = 7,70 – 7,62 (m, 2H), 7,42 – 7,35 (m, 3H), 5,90 (s, 2H), 4,61 (dd, $J=12,2, 6,2, 0,5\text{H}$), 4,34 – 4,08 (m, 3H), 3,89 (td, $J=7,0, 2,9, 1\text{H}$), 3,76 (dd,

J=12,5, 4,7, 0,5H), 2,63 – 2,39 (m, 1H), 2,36 (s, 1,5H), 2,34 (s, 1,5H), 2,34 (s, 3H), 2,24 – 2,01 (m, 1H), hỗn hợp của các rotame.

f) 1-(5-(diflo(phenyl)metyl)-3-((4-metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)metyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrolidin-3-thiol



S-(1-(5-(diflo(phenyl)metyl)-3-((4-metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)metyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrolidin-3-yl) etanthioat (35 mg, 0,072 mmol, 1,0 đương lượng) được hòa tan trong THF (700 μ L) và được làm lạnh xuống 0°C. NaOMe (1 M trong MeOH, 94 μ L, 0,94 mmol, 1,3 đương lượng) được bổ sung và nó được khuấy trong 1 giờ. Dung dịch nước NH₄Cl bão hòa được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc. Các chất hữu cơ được kết hợp được làm khô bằng MgSO₄, được lọc và được cô. Sắc ký nhanh trên silic oxit (EtOAc 25% trong hexan) tạo ra 1-(5-(diflo(phenyl)metyl)-3-((4-metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)metyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrolidin-3-thiol (22 mg, 0,049 mmol, hiệu suất 69%) dưới dạng chất rắn không màu. HRMS (ESI+) 445,1371 (M+H⁺).

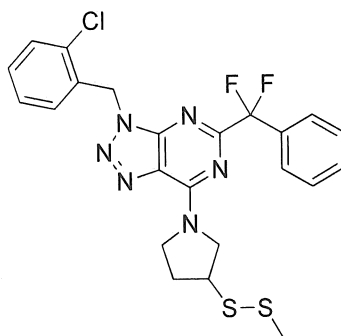
g) 5-[diflo(phenyl)metyl]-7-[3-(metyldisulfanyl)pyrolidin-1-yl]-3-[(4-metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)metyl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin

Bổ sung metyl metanthiosulfonat (160 μ l, 0,056 mmol, 1,3 đương lượng, được pha loãng trong EtOH theo tỷ lệ 1:30) vào dung dịch của 1-(5-(diflo(phenyl)metyl)-3-((4-metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)metyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrolidin-3-thiol (19 mg, 0,043 mmol, 1,0 đương lượng) trong dung dịch đệm NaH₂PO₄ (0,5 M, 260 μ L) và EtOH (450 μ L). Hỗn hợp được khuấy trong 12 giờ. Metyl metanthiosulfonat (40 μ l, 0,011 mmol, 0,3 đương lượng) được bổ sung thêm nữa. Hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ. EtOAc (100 mL) được bổ sung. Hỗn hợp được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô bằng MgSO₄ và được cô. Sắc ký nhanh trên silic oxit (EtOAc 20% trong hexan) tạo ra 5-[diflo(phenyl)metyl]-7-[3-

(metyldisulfanyl)pyrrolidin-1-yl]-3-[(4-metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)metyl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (14 mg, 0,029 mmol, hiệu suất 67%) dưới dạng dầu không màu. HRMS (ESI+) 491,1245 ($M+H^+$).

Ví dụ 19

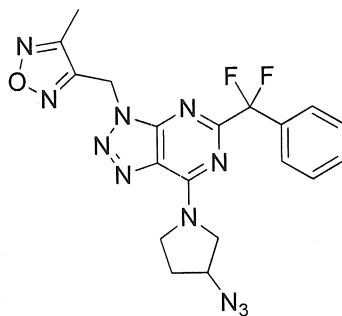
3-[(2-clophenyl)metyl]-5-[diflo(phenyl)metyl]-7-[3-(metyldisulfanyl)pyrrolidin-1-yl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-[diflo(phenyl)metyl]-7-[3-(metyldisulfanyl)pyrrolidin-1-yl]-3-[(4-metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)metyl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (Ví dụ 18, các bước b-g) hợp chất ở đề mục được điều chế từ 5-amino-1-(2-clobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit (CAS 93444-91-8) và được phân lập dưới dạng dầu không màu. HRMS (ESI+) 519,0995 ($M+H^+$).

Ví dụ 20

7-(3-azidopyrrolidin-1-yl)-5-[diflo(phenyl)metyl]-3-[(4-metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)metyl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin

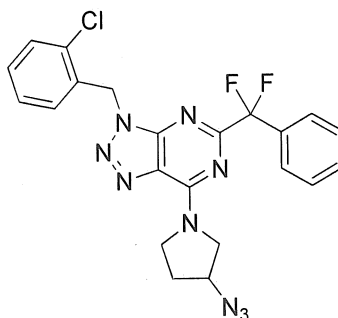


Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 7-(3-azidopyrrolidin-1-yl)-5-tert-butyl-3-[(4-metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)metyl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 14) hợp chất ở đề mục được điều chế từ 1-(5-(diflo(phenyl)metyl)-3-((4-metyl-

1,2,5-oxadiazol-3-yl)methyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-3-yl metansulfonat (66 mg, 0,13 mmol, 1,0 đương lượng) và được phân lập dưới dạng chất rắn không màu (54 mg, 0,12 mmol, hiệu suất 91%). HRMS (ESI+) 454,1661 ($M+H^+$).

Ví dụ 21

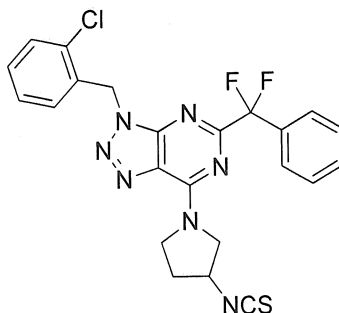
7-(3-azidopyrrolidin-1-yl)-3-[(2-clophenyl)metyl]-5-[diflo(phenyl)metyl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 7-(3-azidopyrrolidin-1-yl)-5-tert-butyl-3-[(4-metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)metyl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 14) hợp chất ở đề mục được điều chế từ 1-(3-(2-clobenzyl)-5-(diflo(phenyl)metyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-3-yl metansulfonat (64 mg, 0,12 mmol, 1,0 đương lượng) và được phân lập dưới dạng chất rắn không màu (47 mg, 0,098 mmol, hiệu suất 82%). HRMS (ESI+) 482,1412 ($M+H^+$).

Ví dụ 22

3-[(2-clophenyl)metyl]-5-[diflo(phenyl)metyl]-7-(3-isothioxyanatopyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin

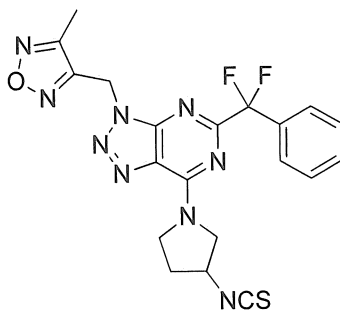


7-(3-azidopyrrolidin-1-yl)-3-[(2-clophenyl)metyl]-5-[diflo(phenyl)metyl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (31 mg, 0,064 mmol, 1,0 đương lượng) và CS_2 (39 μ L,

0,64 mmol, 10 đương lượng) được hòa tan trong THF (322 μ L) và PPh_3 (20 mg, 0,77 mmol, 1,2 đương lượng) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Xelit được bổ sung và dung môi được loại bỏ. Sắc ký nhanh trên silic oxit (EtOAc 25% trong hexan) tạo ra 3-[(2-clophenyl)metyl]-5-[diflo(phenyl)metyl]-7-(3-isothioxyanatopyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (16 mg, 0,032 mmol, hiệu suất 50%) dưới dạng dầu không màu. HRMS (ESI+) 498,1069 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ 23

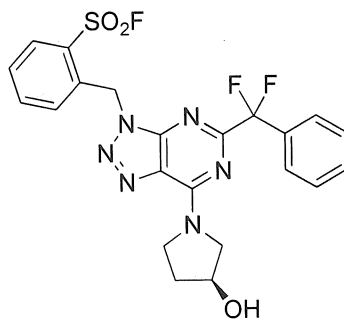
5-[diflo(phenyl)metyl]-7-(3-isothioxyanatopyrrolidin-1-yl)-3-[(4-metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)metyl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



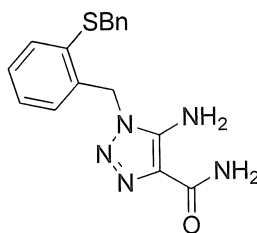
Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 3-[(2-clophenyl)metyl]-5-[diflo(phenyl)metyl]-7-(3-isothioxyanatopyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 22), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 7-(3-azidopyrrolidin-1-yl)-5-[diflo(phenyl)metyl]-3-[(4-metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)metyl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (39 mg, 0,086 mmol, 1,0 đương lượng) và được phân lập dưới dạng dầu không màu (18 mg, 0,038 mmol, hiệu suất 45%). HRMS (ESI+) 470,1314 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ 24

2-[[5-[diflo(phenyl)metyl]-7-[(3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]metyl]benzensulfonyl florua

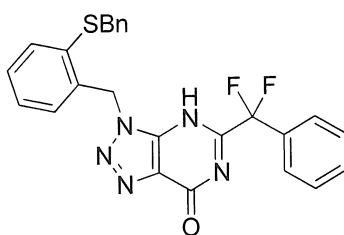


a) 5-Amino-1-(2-(benzylthio)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-amino-1-(2-vinylbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid (ví dụ 27, bước a), hợp chất ở đề mục được điều chế từ o-benzylmercaptobenzyl clorua (CAS 4521-46-4, 3,39 g, 13,6 mmol, 1,00 đương lượng), natri azit (930 mg, 14,3 mmol, 1,05 đương lượng) và 2-xyanoaxetamid (1,72 g, 20,4 mmol, 1,50 đương lượng) và được phân lập dưới dạng chất rắn không màu (4,03 g, 11,9 mmol, 87%). HRMS (ESI+) 362,1051 ($M+Na^+$).

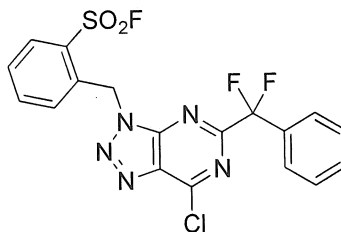
b) 3-(2-(benzylthio)benzyl)-5-(diflo(phenyl)metyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7(4H)-on



5-Amino-1-(2-(benzylthio)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid (679 mg, 2,00 mmol, 1,00 đương lượng) được kết hợp với DMF (4 mL), 2,2-diflo-2-phenylaxetonitril (459 mg, 3,00 mmol, 1,50 đương lượng) và K_2CO_3 (1,38 g, 10,0 mmol, 5,00 đương lượng) và được gia nhiệt đến 90°C qua đêm. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, nước được bổ sung. Chất kết tủa được lọc ra tạo ra nguyên liệu không tinh khiết. Tinh chế thêm bằng cách sắc ký nhanh trên silic oxit

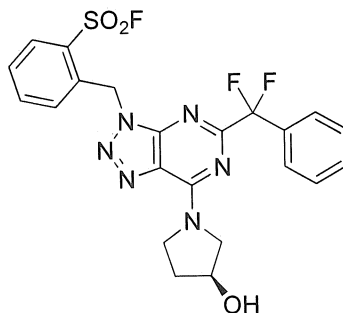
(axeton 20% trong toluen) tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng (406 mg, 0,854 mmol, 43%). HRMS (ESI+) 479,1347 ($M+H^+$).

c) 2-((7-clo-5-(diflo(phenyl)metyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl)metyl)benzen-1-sulfonyl florua



3-(2-(benzylthio)benzyl)-5-(diflo(phenyl)metyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7(4H)-on (150 mg, 0,315 mmol, 1,00 đương lượng) được kết hợp với MeCN (6,4 mL), AcOH (80 μ L) và nước (0,16 mL) và được làm lạnh xuống -13°C (nước đá NaCl, nhiệt độ bên ngoài). 1,3-Diclo-5,5-dimetylhydantoin (124 mg, 0,631 mmol, 2,00 đương lượng) được bổ sung và nó được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được pha loãng bằng CH_2Cl_2 (100 mL), được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng MgSO_4 , được lọc và được cô. Nguyên liệu thô được hòa tan trong hỗn hợp của axeton (1,0 mL) và nước (50 μ L). Kali florua (92 mg, 1,6 mmol, 5,0 đương lượng) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng và nó được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng CH_2Cl_2 (100 mL), được lọc, được làm khô bằng MgSO_4 , được lọc một lần nữa và được cô. Phần cặn được hòa tan lại trong CH_2Cl_2 (1,6 mL). DMF (25 μ L, 0,32 mmol, 1,0 đương lượng) được bổ sung, tiếp theo là bổ sung oxalyl clorua (56 μ L, 0,63 mmol, 2,0 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở hồi lưu qua đêm. Khi phân tích TLC chỉ ra sự chuyển hóa không hoàn toàn, một phần khác nữa của oxalyl clorua (56 μ L, 0,63 mmol, 2,0 đương lượng) được bổ sung và việc khuấy được tiếp tục ở hồi lưu trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng EtOAc (100 mL), được rửa bằng dung dịch nước natri bicarbonat bán bão hòa, dung dịch nước LiCl 5% và nước muối, được làm khô bằng MgSO_4 , được lọc và được cô. Sắc ký nhanh trên silic oxit (EtOAc 10% trong hexan đến 15% đến 20%) tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng (48 mg, 0,11 mmol, 33% qua 3 bước). HRMS (ESI+) 454,0352 ($M+H^+$).

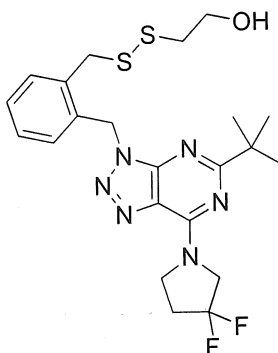
d) 2-[[5-[diflo(phenyl)metyl]-7-[(3S)-3-hydroxypyrolidin-1-yl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]metyl]benzensulfonyl florua



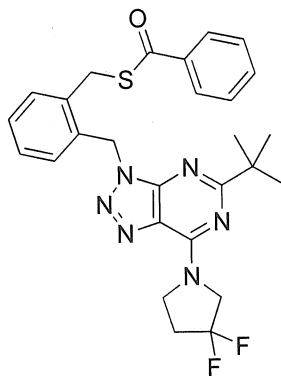
2-((7-clo-5-(diflo(phenyl)metyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl)metyl)benzen-1-sulfonyl florua (20 mg, 0,044 mmol, 1,0 đương lượng) được kết hợp với (S)-pyrolidin-3-ol (4,2 mg, 0,048 mmol, 1,1 đương lượng) và CH_2Cl_2 (0,2 mL). Trietylamin (9,2 μL , 0,066 mmol, 1,5 đương lượng) được bổ sung. Sau 30 phút ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc (50 mL), được rửa bằng dung dịch nước LiCl 5%, và nước muối (2 lần), được làm khô bằng MgSO_4 , được lọc và được cô. Sắc ký nhanh trên silic oxit (EtOAc 50% trong hexan) tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng dầu không màu (16 mg, 0,032 mmol, 72%). HRMS (ESI+) 505,1261 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ 25

2-[[2-[[5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]metyl]phenyl]metyldisulfany]etanol



a) S-2-((5-(tert-butyl)-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl)metyl)benzyl benzothioat



S-2-(Iodomethyl)benzyl benzothioat (160 mg, 0,435 mmol, 1,05 đương lượng) và 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (CAS 1438465-59-8, 117 mg, 0,414 mmol, 1,00 đương lượng) được hòa tan trong DMF (0,8 mL). NEt_3 (87 μL , 0,62 mmol, 1,5 đương lượng) được bổ sung và nó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc (80 mL), được rửa bằng dung dịch nước LiCl 5% (3x 10 mL), nước muối (10 mL), được làm khô bằng MgSO_4 , được lọc và được cô. Sắc ký nhanh trên silic oxit (EtOAc 5% trong hexan đến 20%) tạo ra hợp chất ở đê mục dưới dạng dầu không màu (90 mg, 0,172 mmol, 42%). HRMS (ESI+) 523,2083 ($\text{M}+\text{H}^+$).

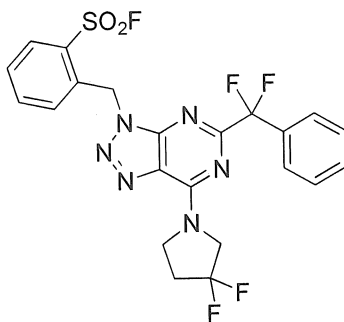
b) 2-[[2-[[5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]metyl]phenyl]metyldisulfanyl]etanol

S-2-((5-(tert-butyl)-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl)metyl)benzyl benzothioat (34 mg, 0,065 mmol, 1,0 đương lượng) được hòa tan trong hỗn hợp của MeOH (1 mL) và THF (0,8 mL). K_2CO_3 (45 mg, 0,33 mmol, 5,0 đương lượng) được bổ sung và nó được khuấy cho đến khi TLC chỉ ra sự chuyển hóa hoàn toàn của nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp được sau đó được pha loãng bằng EtOAc (50 mL), được rửa bằng HCl chứa nước (0,5 M), nước và nước muối (mỗi lần 10 mL), được làm khô bằng MgSO_4 , được lọc và được cô. Phần cặn được hòa tan trong CH_2Cl_2 (0,2 mL) và được bổ sung vào dung dịch của benzotriazol (7,7 mg, 0,065 mmol, 1,0 đương lượng) và 1-clobenzotriazol (15 mg, 0,095 mmol, 1,5 đương lượng) trong CH_2Cl_2 (0,65 mL) ở -78°C . Dung dịch được làm ấm đến -20°C và được giữ ở nhiệt độ trong 20 phút. Dung dịch của mercaptoetanol trong CH_2Cl_2 (0,5 M, 0,21 mL, 0,11 mmol, 1,6 đương lượng) được bổ sung. Dung dịch được giữ ở -20°C trong 30 phút. Phản ứng được dừng bằng cách bổ sung dung dịch natri thiosulfat $\cdot 5\text{H}_2\text{O}$

(16 mg, 0,065 mmol, 1,0 đương lượng) trong nước (0,4 mL) và dung dịch natri bicarbonat bão hòa (0,4 mL) và nó được khuấy ở 0°C trong 10 phút. Nước (5 mL) được bổ sung và pha chứa nước được chiết bằng CH₂Cl₂ (3x 2 mL). Các chất hữu cơ được kết hợp được làm khô bằng MgSO₄, được lọc và được cô. Sắc ký nhanh trên silic oxit (EtOAc 5% trong hexan đến 25%) tạo ra sản phẩm bị nhiễm benzotriazol. Sắc ký nhanh lần thứ hai trên silic oxit (EtOAc 7,5% trong CH₂Cl₂) tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng dầu không màu (7,0 mg, 0,014 mmol, 22% qua hai bước). HRMS (ESI+) 495,1808 (M+H⁺).

Ví dụ 26

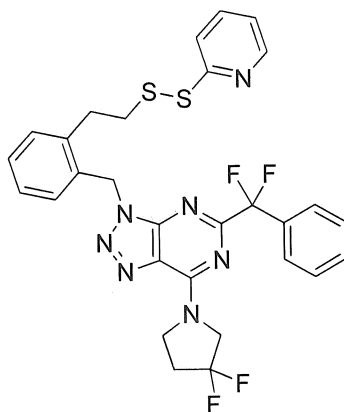
2-[[5-[diflo(phenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]metyl]benzensulfonyl florua



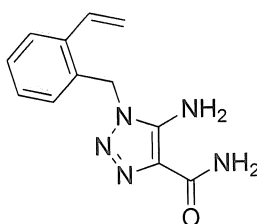
2-((7-clo-5-(diflo(phenyl)metyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl)metyl) benzen-1-sulfonyl florua (10 mg, 0,022 mmol, 1,0 đương lượng) và 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (3,3 mg, 0,023 mmol, 1,05 đương lượng) được kết hợp với CH₂Cl₂ (0,1 mL). Trietylamin (7 µL, 0,46 mmol, 2,1 đương lượng) được bổ sung. Sau 30 phút, hỗn hợp này trực tiếp được cho qua sắc ký nhanh để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng bột không màu (10 mg, 0,019 mmol, 87%).

Ví dụ 27

5-[diflo(phenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3-[[2-[2-(pyridin-2-yl)disulfany]etyl]phenyl]metyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin

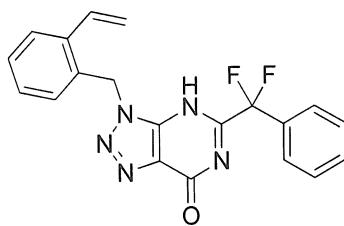


a) 5-Amino-1-(2-vinylbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid



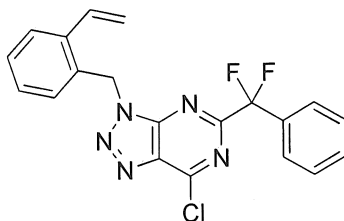
Natri azit (0,852 g, 13,1 mmol, 1,05 đương lượng) được bổ sung thành các phần vào dung dịch của clometylstyren (CAS 22570-84-9, 1,91 g, 12,5 mmol, 1,00 đương lượng) và DIPEA (0,22 mL, 1,3 mmol, 0,10 đương lượng) trong DMSO (12,5 mL) và được khuấy trong 1,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Huyền phù này sau đó được chuyển vào dung dịch của 2-xyanoaxetamid (1,58 g, 18,7 mmol, 1,50 đương lượng) và dung dịch nước NaOH 20% (2,25 mL, 12,5 mmol, 1,00 đương lượng) trong DMSO (12,5 mL) và hỗn hợp tạo ra này được khuấy trong 3,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Nước (100 mL) được bổ sung trong khi làm lạnh bằng bể đá. Sau 20 phút, huyền phù này được lọc. Bánh lọc được rửa bằng nước (3x 40 mL), EtOH (2x 20 mL) và diethylete (2x 20 mL) để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu (2,23 g, 9,15 mmol, 73%). ^1H NMR (300 MHz, Axeton- d_6) δ 7,63 – 7,56 (m, 1H), 7,38 – 7,23 (m, 2H), 7,17 (dd, $J = 17,3, 11,0$ Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,90 – 6,81 (m, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,97 (s, 2H), 5,75 (dd, $J = 17,3, 1,4$ Hz, 1H), 5,54 (s, 2H), 5,38 (dd, $J = 11,1, 1,3$ Hz, 1H).

b) 5-(diflo(phenyl)metyl)-3-(2-vinylbenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7(4H)-on



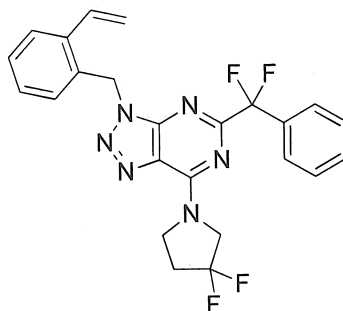
2,2-Diflo-2-phenylaxetonitril (629 mg, 4,11 mmol, 2,00 đương lượng) và K_2CO_3 (1,42 g, 10,3 mmol, 5,00 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch của 5-amino-1-(2-vinylbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit (500 mg, 2,06 mmol, 1,00 đương lượng) trong DMF (6,9 mL). Bình được đậy nắp và được đặt trong bể dầu được gia nhiệt trước đến $80^\circ C$. Sau 3 giờ, 2,2-diflo-2-phenylaxetonitril (157 mg, 1,03 mmol, 0,50 đương lượng) được bổ sung thêm nữa và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở $80^\circ C$. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, nước (10 mL) và HCl 2 M chứa nước (5,2 mL) được bổ sung. Huyền phù tạo ra này được khuấy trong 20 phút và sau đó được lọc. Bánh lọc được rửa bằng nước (30 mL), EtOH (30 mL) và ete (30 mL), và được làm khô để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu (357 mg, 0,941 mmol, 46%). HRMS (ESI+) 380,1319 ($M+H^+$).

c) 7-clo-5-(diflo(phenyl)metyl)-3-(2-vinylbenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



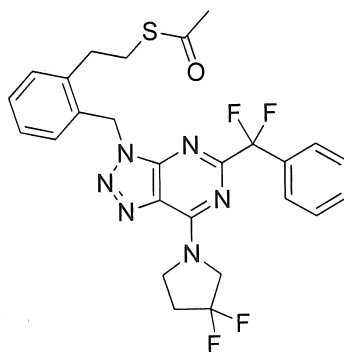
$POCl_3$ (0,36 mL, 3,9 mmol, 2,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch của 5-(diflo(phenyl)metyl)-3-(2-vinylbenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7(4H)-on (0,74 g, 2,0 mmol, 1,0 đương lượng) và DMF (cat.) trong hỗn hợp của toluen (14,8 mL) và MeCN (14,8 mL). Hỗn hợp tạo ra này được khuấy ở $80^\circ C$ trong 6 giờ. $POCl_3$ (0,37 mL, 4,0 mmol, 1,0 đương lượng) được bổ sung thêm nữa và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở $80^\circ C$. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, EtOAc (80 mL) được bổ sung. Dung dịch được rửa bằng nước (30 mL) và nước muối (30 mL). Các chất hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$ và được lọc và được cô. Sắc ký nhanh trên silic oxit (EtOAc 10% trong hexan) tạo ra hợp chất ở đề mục (617 mg, 1,55 mmol, 80%) dưới dạng chất rắn màu vàng. HRMS (ESI+) 398,0986 ($M+H^+$).

d) 5-(diflo(phenyl)metyl)-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3-(2-vinylbenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



Trietylamin (70 μ L, 0,50 mmol, 2,5 đương lượng) được bổ sung vào hỗn hợp của 7-clo-5-(diflo(phenyl)metyl)-3-(2-vinylbenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (80 mg, 0,20 mmol, 1,0 đương lượng) và 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (35 mg, 0,24 mmol, 1,2 đương lượng) trong CH_2Cl_2 (2 mL). Hỗn hợp tạo ra này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ và phần cặn cho qua sắc ký nhanh trên silic oxit (EtOAc 10% trong hexan) để tạo ra hợp chất ở đề mục (91 mg, 0,19 mmol, 97%) dưới dạng dầu không màu. HRMS (ESI+) 469,1758 ($\text{M}+\text{H}^+$).

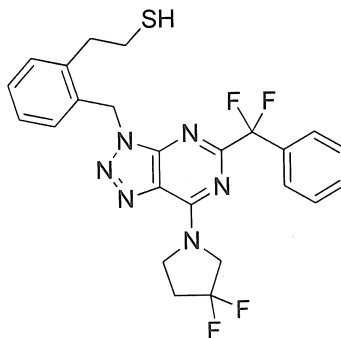
e) S-2-((5-(diflo(phenyl)metyl)-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl)metyl)phenetyl etanthioat



5-(diflo(phenyl)metyl)-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3-(2-vinylbenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (20 mg, 0,043 mmol, 1,0 đương lượng) được kết hợp với DMF (0,7 mL), axit thioaxetic (0,012 mL, 0,17 mmol, 4,0 đương lượng) và Bi_2O_3 (0,2 mg, 0,4 μ mol, 0,01 đương lượng) và hỗn hợp được vảy nito. BrCCl_3 (0,4 μ L, 4 μ mol, 0,1 đương lượng) được bổ sung và hỗn hợp được chiếu xạ bằng bóng đèn (15W) qua đêm. Sau khi bổ sung EtOAc và nước, các lớp được tách ra. Lớp hữu cơ

được rửa bằng dung dịch nước LiCl 5% và nước muối. Các chất hữu cơ được làm khô bằng MgSO_4 , được lọc và được cô. Sắc ký nhanh trên silic oxit (EtOAc 10-40% trong hexan) tạo ra hợp chất ở đề mục (10 mg, 0,018 mmol, 43%). HRMS (ESI+) 567,1549 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

f) 2-(2-((5-(diflo(phenyl)metyl)-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl)metyl)phenyl)etanthiol



K_2CO_3 (37 mg, 0,26 mmol, 2,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch của S-2-((5-(diflo(phenyl)metyl)-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl)metyl)phenetyl etanthioat (72 mg, 0,13 mmol, 1,0 đương lượng) trong hỗn hợp của MeOH (1,0 mL) và THF (0,2 mL). Hỗn hợp phản ứng tạo ra được khuấy trong 24 giờ. EtOAc (30 mL) được bổ sung. Các chất hữu cơ được rửa bằng HCl 2 M chứa nước (20 mL), nước (20 mL) và nước muối (20 mL). Sau khi làm khô trên MgSO_4 và được lọc, dung môi được loại bỏ để tạo ra hợp chất ở đề mục (64 mg, 0,13 mmol, 96%) hợp chất này được sử dụng như vậy trong các phản ứng tiếp theo.

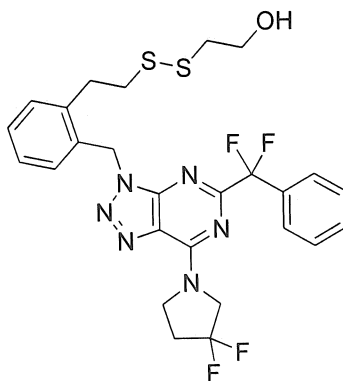
g) 5-[diflo(phenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-[[2-[2-(pyridin-2-yl)disulfany]etyl]phenyl]metyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin

2-(2-((5-(diflo(phenyl)metyl)-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl)metyl)phenyl)etanthiol (20 mg, 0,040 mmol, 1,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch của 1-clobenzotriazol (9,2 mg, 0,060 mmol, 1,5 đương lượng) và benzotriazol (4,7 mg, 0,040 mmol, 1,0 đương lượng) trong CH_2Cl_2 (0,4 mL) ở -78°C và được khuấy trong 1 giờ ở -20°C . Pyridin-2-thiol (6,6 mg, 0,060 mmol, 1,5 đương lượng) được bổ sung ở -20°C và hỗn hợp được khuấy trong 6 giờ. Hỗn hợp được dừng bằng dung dịch nước $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ và dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa. Lớp hữu cơ được tách ra và pha nước được chiết bằng CH_2Cl_2 (3x 10 mL). Các chất hữu

cơ kết hợp được cô đặc và phần căn cho qua TLC điều chế (EtOAc 20% trong hexan) để tạo ra hợp chất ở đề mục (6,5 mg, 0,001 mmol, 27%) dưới dạng dầu không màu. HRMS (ESI+) 612,1613 ($M+H^+$).

Ví dụ 28

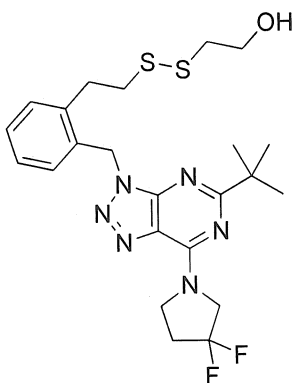
2-[2-[2-[[5-(diflo(phenyl)metyl)-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]metyl]phenyl]etyldisulfanyl]etanol



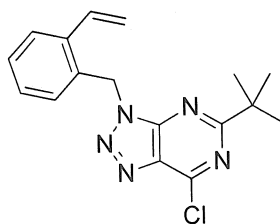
Iot (30mg, 0,12 mmol, 3,0 đương lượng) được bổ sung thành các phần vào dung dịch của 2-mercaptoetanol (0,014 mL, 0,20 mmol, 5,0 đương lượng), pyridin (0,019 mL, 0,24 mmol, 6,0 đương lượng) và 2-(2-((5-(diflo(phenyl)metyl)-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl)metyl)phenyl)etanthiol (20 mg, 0,040 mmol, 1,0 đương lượng) trong CH_2Cl_2 (0,3 mL) và MeOH (0,1 mL). Hỗn hợp tạo ra này được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. EtOAc (20 mL) được bổ sung và Dung dịch được rửa bằng nước muối (10 mL). Các chất hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô. TLC điều chế (EtOAc 5% trong CH_2Cl_2) tạo ra hợp chất ở đề mục (9 mg, 0,02 mmol, 39%). HRMS (ESI+) 579,1613 ($M+H^+$).

Ví dụ 29

2-[2-[2-[[5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]metyl]phenyl]etyldisulfanyl]etanol

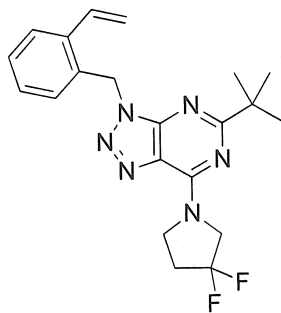


a) 5-(tert-butyl)-7-(2-(2-(2-((2,2,2-trifluoroethyl)amino)-2-oxoethyl)thio)ethyl)phenyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



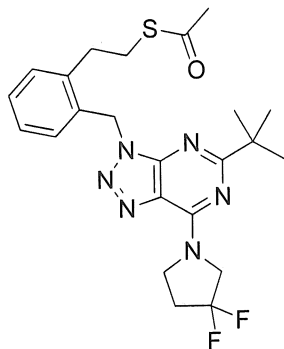
5-Amino-1-(2-vinylbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid (1,00 g, 4,11 mmol, 1,00 đương lượng) được hòa tan trong dimetylaxetamid (3,4 mL). Pyridin (0,499 mL, 6,17 mmol, 1,50 đương lượng) và pivaloyl clorua (0,759 mL, 6,17 mmol, 1,50 đương lượng) được bổ sung. Hỗn hợp tạo ra này được khuấy ở 85°C trong 5,5 giờ, trước khi KHCO₃ (2,06 g, 20,6 mmol, 5,00 đương lượng) được bổ sung. Nhiệt độ tăng lên đến 155°C và nó được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Nước được bổ sung và huyền phù tạo ra này được lọc. Bánh lọc được rửa bằng etanol và ete, và được làm khô để tạo ra sản phẩm trung gian triazolopyrimidon (1,22 g). Sản phẩm trung gian này được kết hợp với MeCN (11,4 mL), POCl₃ (0,74 mL, 7,9 mmol, 2,0 đương lượng) và N,N-dietylanilin (0,63 mL, 4,0 mmol, 1,0 đương lượng). Hỗn hợp tạo ra này được khuấy ở 80°C qua đêm. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, EtOAc (80 mL) được bổ sung. Dung dịch được rửa bằng nước (30 mL) và nước muối (30 mL), được làm khô bằng MgSO₄, được lọc và được cô. Sắc ký nhanh trên silic oxit (EtOAc 10% trong hexan) tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng (847 mg, 2,58 mmol, 63% qua hai bước). HRMS (ESI⁺) 328,1327 (M+H⁺).

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



5-(tert-butyl)-7-clo-3-(2-vinylbenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (847 mg, 2,58 mmol, 1,00 đương lượng) và 3,3-diflopyrrolidin hydroclorua (445 mg, 3,10 mmol, 1,20 đương lượng) được kết hợp với CH_2Cl_2 (25 mL). Trietylamin (0,90 mL, 6,5 mmol, 2,5 đương lượng) được bổ sung và hỗn hợp tạo ra này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ và phần cặn cho qua sắc ký nhanh trên silic oxit (EtOAc 10% trong hexan) để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng dầu không màu (968 mg, 2,43 mmol, 94%). HRMS (ESI+) 399,2101 (ESI+ H^+).

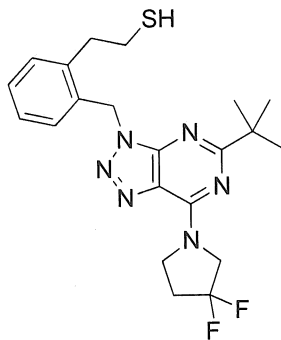
c) S-2-((5-(tert-butyl)-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl)metyl)phenetyl etanthioat



AIBN (21 mg, 0,13 mmol, 0,10 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch của 5-(tert-butyl)-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-(2-vinylbenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (500 mg, 1,26 mmol, 1,0 đương lượng) và axit thioaxetic (0,90 mL, 13 mmol, 10 đương lượng) trong toluen (5 mL). Hỗn hợp được làm sạch bằng nitơ trong 10 phút và được gia nhiệt ở hồi lưu qua đêm. AIBN (21 mg, 0,13 mmol, 0,10 đương lượng) được bổ sung thêm nữa và hỗn hợp được hồi lưu trong 10 giờ nữa. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, EtOAc (100 mL) được bổ sung. Dung dịch được rửa bằng dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa (2x 40 mL) và nước muối (40 mL). Các chất hữu cơ được làm khô bằng MgSO_4 , được lọc và được cô. Sắc ký

nhanh trên silic oxit (EtOAc 10% trong hexan) tạo ra hợp chất ở đề mục (393 mg, 0,828 mmol, 66%).

d) 2-(2-((5-(tert-butyl)-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl)metyl)phenyl)etanthiol



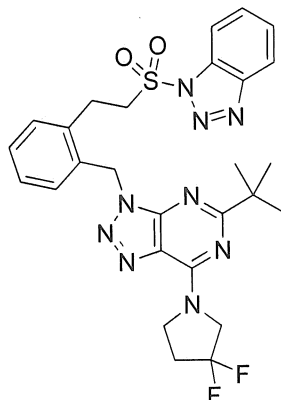
S-2-((5-(tert-butyl)-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl)metyl)phenetyl etanthioat (100 mg, 0,211 mmol, 1,00 đương lượng) được hòa tan trong MeOH (4,0 mL) và THF (1,0 mL). K_2CO_3 (58 mg, 0,42 mmol, 2,0 đương lượng) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy qua đêm. EtOAc (40 mL) được bổ sung và Dung dịch được rửa bằng HCl 2 M chứa nước (20 mL), nước (20 mL) và nước muối (20 mL). Các chất hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô. Thiol thô được sử dụng trong các phản ứng sau đó mà không cần tinh chế thêm.

e) 2-[2-[2-[[5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]metyl]phenyl]etyl]disulfany]etanol

Iot (35 mg, 0,14 mmol, 3,0 đương lượng) được bổ sung thành các phần vào dung dịch của 2-mercaptoetanol (0,016 mL, 0,23 mmol, 5,0 đương lượng), pyridin (0,022 mL, 0,28 mmol, 6,0 đương lượng) và 2-(2-((5-(tert-butyl)-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl)metyl)phenyl)etanthiol (20 mg, 0,046 mmol, 1,0 đương lượng) trong CH_2Cl_2 (0,3 mL) và MeOH (0,1 mL). Hỗn hợp tạo ra này được khuấy trong 8 giờ ở nhiệt độ trong phòng. EtOAc (20 mL) được bổ sung và Dung dịch được rửa bằng nước muối (10 mL). Các chất hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô. TLC điều chế (EtOAc 5% trong CH_2Cl_2) tạo ra hợp chất ở đề mục (4 mg, 0,008 mmol, 17%). HRMS (ESI+) 509,1962 ($M+H^+$).

Ví dụ 30

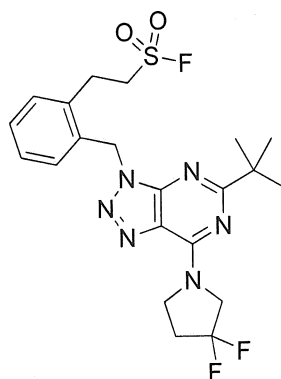
3-[[2-[2-(Benzotriazol-1-ylsulfonyl)ethyl]phenyl]methyl]-5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin



2-(2-((5-(tert-butyl)-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl)methyl)phenyl)ethanethiol (15 mg, 0,035 mmol, 1,0 đương lượng) được bổ sung vào N-clobenzotriazol (8,0 mg, 0,052 mmol, 1,5 đương lượng) và benzotriazol (4,1 mg, 0,035 mmol, 1,0 đương lượng) trong CH₂Cl₂ (0,3 mL) và được khuấy trong 1 giờ ở -8°C. Sau đó, 2-mercaptoetanol (7 µL, 0,1 mmol, 1,5 đương lượng) được bổ sung ở -20°C và hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được dừng bằng cách bổ sung dung dịch nước Na₂S₂O₃ và dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa. Các pha được tách ra và pha chứa nước được chiết bằng CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp được cô trong chân không và phần cặn được cho qua TLC điều chế (EtOAc 20% trong hexan) để tạo ra hợp chất ở đề mục (2 mg, 3 µmol, 10%). HRMS (ESI+) 582,2206 (M+H⁺).

Ví dụ 31

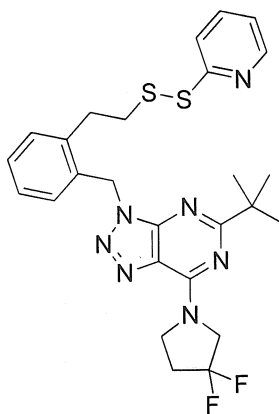
2-[2-[[5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]methyl]phenyl]etansulfonyl florua



N-closucinimit (20 mg, 0,15 mmol, 4,0 đương lượng) được bổ sung từ từ vào dung dịch của S-2-((5-(tert-butyl)-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl)methyl)phenetyl etanthioat (18 mg, 0,037 mmol, 1,0 đương lượng) trong hỗn hợp của MeCN (0,6 mL) và HCl 2 M chứa nước (0,12 mL, 0,24 mmol, 6,5 đương lượng) ở 0°C. Dung dịch tạo ra này được khuấy trong 40 phút. EtOAc (20 mL) và dung dịch NaHCO₃ bão hòa (20 mL) được bổ sung và các lớp được tách ra. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối (20 mL), được làm khô bằng MgSO₄, được lọc và được cô để tạo ra sulfonyl clorua thô, chất này được hòa tan trong hỗn hợp của axeton (0,5 mL) và nước (0,025 mL). Kali florua (10 mg, 0,18 mmol, 5,0 đương lượng) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 6,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. EtOAc (20 mL) được bổ sung. Các chất hữu cơ được rửa bằng nước (10 mL) và nước muối (10 mL), được làm khô bằng MgSO₄, được lọc và được cô. TLC điều chế (EtOAc 20% trong hexan) tạo ra hợp chất ở đề mục (9 mg, 0,02 mmol, 53%). HRMS (ESI⁺) 483,1780 (M+H⁺).

Ví dụ 32

5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3-[[2-[2-(pyridin-2-yl)disulfanyl]ethyl]phenyl]methyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin

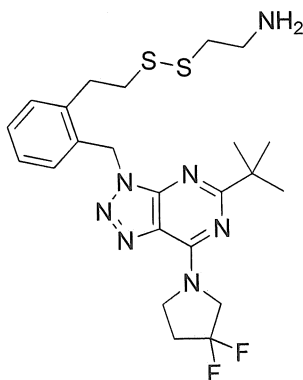


Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-[diflo(phenyl)methyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3-[[2-[2-(pyridin-2-yl)disulfanyl]ethyl]phenyl]methyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 27, bước g) hợp chất ở đề mục được điều chế từ 2-(2-((5-(tert-butyl)-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl)methyl)phenyl)etanthiol (20 mg, 0,046 mmol, 1,0 đương lượng), pyridin-2-thiol (26 mg, 0,23 mmol, 5,0 đương lượng), iot (35 mg, 0,14 mmol, 3,0 đương lượng) và

pyridin (0,022 mL, 0,28 mmol, 6,0 đương lượng) trong CH_2Cl_2 (0,3 mL) và được phân lập bằng TLC điều chế (6 mg, 0,01 mmol, 24%). HRMS (ESI+) 542,1972 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ 33

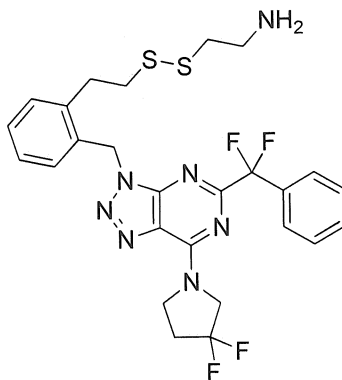
2-[2-[2-[[5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]metyl]phenyl]etyl]disulfanyl]etanamin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-[diflo(phenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-[[2-[2-(pyridin-2-yl)disulfanyl]etyl]phenyl]metyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 27, bước g) hợp chất ở đề mục được điều chế từ 2-(2-((5-(tert-butyl)-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl)metyl)phenyl)etanthiol (30 mg, 0,069 mmol, 1,0 đương lượng), 2-aminoetanthiol (27 mg, 0,35 mmol, 5,0 đương lượng), iot (53 mg, 0,21 mmol, 3,0 đương lượng) và pyridin (0,034 mL, 0,42 mmol, 6,0 đương lượng) trong CH_2Cl_2 (1,0 mL) và MeOH (0,3 mL) và được phân lập bằng TLC điều chế (MeOH 20% trong CH_2Cl_2 , NEt_3 1%) dưới dạng dầu (5,5 mg, 0,008 mmol, 16%). HRMS (ESI+) 508,2118 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ 34

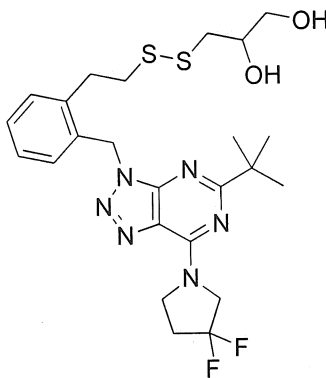
2-[2-[2-[[5-[diflo(phenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]metyl]phenyl]etyl]disulfanyl]etanamin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-[diflo(phenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-[[2-[2-(pyridin-2-yl)disulfany]etyl]phenyl]metyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 27, bước g) hợp chất ở đề mục được điều chế từ 2-((5-(diflo(phenyl)metyl)-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl)metyl)phenyl)etanthiol (20 mg, 0,040 mmol, 1,0 đương lượng), 2-aminoetanthiol (15 mg, 0,20 mmol, 5,0 đương lượng), iot (30 mg, 0,12 mmol, 3,0 đương lượng) và pyridin (0,019 mL, 0,24 mmol, 6,0 đương lượng) trong CH_2Cl_2 (0,5 mL) và MeOH (0,2 mL) và được phân lập bằng TLC điều chế (MeOH 20% trong CH_2Cl_2 , NEt_3 1%) dưới dạng dầu (4,5 mg, 0,008 mmol, 20%). HRMS (ESI+) 578,1774 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ 35

3-[2-[2-[[5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]metyl]phenyl]etyl)disulfany]propan-1,2-diol

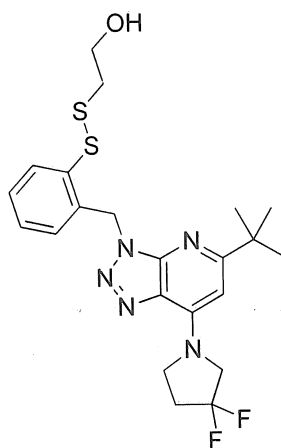


Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-[[2-[[5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]metyl]phenyl]metyl]disulfany]etanol (ví dụ 25, bước b) hợp chất ở đề mục được điều chế từ S-2-((5-(tert-butyl)-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl)metyl)benzyl benzothioat

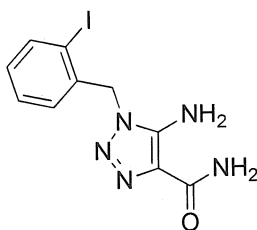
(25 mg, 0,058 mmol, 1,0 đương lượng) và thioglyxerol (9,4 mg, 0,087 mmol, 1,5 đương lượng) và được phân lập bằng TLC điều chế (EtOAc 40% trong CH₂Cl₂) dưới dạng dầu không màu (22 mg, 0,041 mmol, 71%). HRMS (ESI+) 539,2070 (M+H⁺).

Ví dụ 36

2-[[2-[[[5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]metyl]phenyl]disulfanyl]etanol

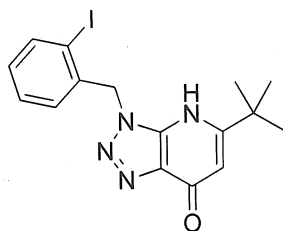


a) 5-Amino-1-(2-iodobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit



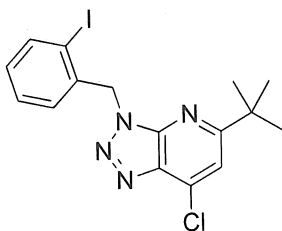
Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-amino-1-(2-vinylbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit (ví dụ 27, bước a) hợp chất ở đề mục được điều chế từ 2-iodobenzyl metansulfonat (CAS 183789-20-0, 6,67 g, 21,4 mmol, 1,00 đương lượng) và được phân lập dưới dạng chất rắn không màu (6,32 g, 18,4 mmol, 86%). HRMS (ESI+) 344,0010 (M+H⁺).

b) 5-(tert-butyl)-3-(2-iodobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-7(4H)-on



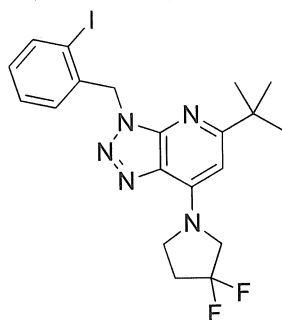
5-Amino-1-(2-iodobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid (0,500 g, 1,46 mmol, 1,00 đương lượng) được hòa tan trong dimetylaxetamid (2,4 mL). Pyridin (0,18 mL, 2,2 mmol, 1,5 đương lượng) và pivaloyl clorua (0,27 mL, 2,2 mmol, 1,5 đương lượng) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 85°C trong 4 giờ. KHCO₃ (1,01 g, 7,29 mmol, 5,0 đương lượng) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 155°C qua đêm. Dung dịch được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Nước (100 mL) được bổ sung và huyền phù tạo ra được lọc. Bánh lọc được rửa bằng nước (50 mL), EtOH (50 mL) và dietylete (50 mL), và được làm khô để tạo ra hợp chất ở đề mục (120 mg, 0,293 mmol, 20%) dưới dạng chất rắn không màu. HRMS (ESI+) 410,0467 (M+H⁺).

c) 5-(tert-butyl)-7-clo-3-(2-iodobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin



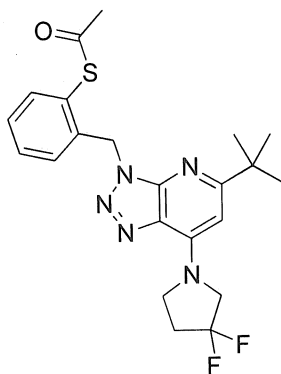
Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 7-clo-5-(diflo(phenyl)metyl)-3-(2-vinylbenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 27, bước c), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 5-(tert-butyl)-3-(2-iodobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-7(4H)-on (180 mg, 0,440 mmol, 1,00 đương lượng) và được phân lập dưới dạng chất rắn không màu (130 mg, 0,304 mmol, 69%). HRMS (ESI+) 428,0128 (M+H⁺).

d) 5-(tert-butyl)-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3-(2-iodobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin



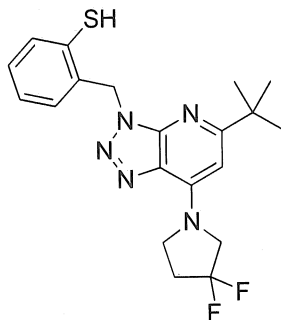
Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-(diflo(phenyl)metyl)-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-(2-vinylbenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 27, bước d) hợp chất ở đề mục được điều chế từ 5-(tert-butyl)-7-clo-3-(2-iodobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin (128 mg, 0,299 mmol, 1,00 đương lượng) và được phân lập dưới dạng dầu không màu (148 mg, 0,299 mmol, 99%). HRMS (ESI+) 409,0908 ($M+H^+$).

e) S-(2-((5-(tert-butyl)-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-3-yl)metyl)phenyl)etanthioat



5-(tert-butyl)-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-(2-iodobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin (20 mg, 0,040 mmol, 1,0 đương lượng) được hòa tan trong toluen (0,4 mL) và được làm sạch bằng. Đồng iodua (0,8 mg, 4 μ mol, 0,1 đương lượng), 1,10-phenanthrolin (1,5 mg, 8,0 μ mol, 0,2 đương lượng) và kali thioaxetat (6,9 mg, 0,060 mmol, 1,5 đương lượng) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 100°C trong 19 giờ. Nước (20 mL) và EtOAc (20 mL) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 5 phút. Các pha được tách ra và lớp nước được chiết bằng EtOAc (3x 10 mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô. Sắc ký nhanh trên silic oxit (EtOAc 10% trong hexan) tạo ra hợp chất ở đề mục (17 mg, 0,038 mmol, 95%). HRMS (ESI+) 447,1771 ($M+H^+$).

f) 2-((5-(tert-butyl)-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-3-yl)methyl)benzenthioi



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-(2-((5-(tert-butyl)-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl)methyl)phenyl)etanthioi (ví dụ 29, bước d) hợp chất ở đề mục được điều chế từ S-(2-((5-(tert-butyl)-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-3-yl)methyl)phenyl)etanthioat (61 mg, 0,14 mmol, 1,0 đương lượng) và được phân lập dưới dạng nguyên liệu thô (53 mg) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

g) 2-[[2-[[5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]methyl]phenyl]disulfany]etanol

Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-[2-[2-[[5-[diflo(phenyl)methyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]methyl]phenyl]etyldisulfany] etanol (ví dụ 28) hợp chất ở đề mục được điều chế từ 2-((5-(tert-butyl)-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-3-yl)methyl)benzenthioi thô (20 mg, 0,049 mmol, 1,0 đương lượng) và mercaptoetanol và được phân lập bằng TLC điều chế (EtOAc 10% trong CH₂Cl₂) (11 mg, 0,023 mmol, 46%). HRMS (ESI+) 481,1645 (M+H⁺).

Ví dụ 37

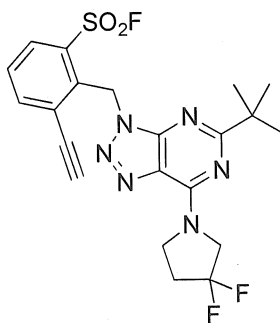
5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3-[[2-(pyridin-2-yl)disulfany]phenyl]methyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin

Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-[2-[2-[[5-[diflo(phenyl)methyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]methyl]phenyl]etyldisulfany] etanol (ví dụ 28) hợp chất ở đề mục được điều chế từ 2-((5-(tert-butyl)-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-3-

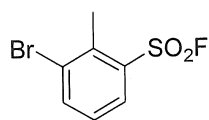
yl)methyl)benzenthioi thô (30 mg, 0,063 mmol, 1,0 đương lượng) và 2-mercaptopyridin và được phân lập bằng TLC điều chế (EtOAc 20% trong hexan) (20 mg, 0,034 mmol, 46%). HRMS (ESI+) 584,1312 ($M+H^+$).

Ví dụ 38

2-[[5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]methyl]-3-etylnylbenzensulfonyl florua

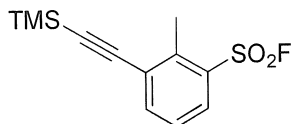


a) 3-Bromo-2-metylbenzen-1-sulfonyl florua



3-Bromo-2-metyl-benzen sulfonyl clorua (CAS 886501-61-7, 727 mg, 2,70 mmol, 1,00 đương lượng) được hòa tan trong axeton (8,5 mL) và nước (0,5 mL). Kali florua (783 mg, 13,5 mmol, 5,00 đương lượng) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hầu hết axeton được loại bỏ trong dòng nitơ. Phần cặn được phân bố giữa EtOAc (100 mL) và nước (20 mL). Pha chứa nước được gạn ra. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối (20 mL), được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô để tạo ra chất rắn không màu (628 mg, 2,48 mmol, 92%). HRMS (MALDI+) 251,9250 (M^+).

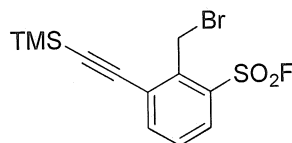
b) 2-Metyl-3-((trimetylsilyl)etylnyl)benzen-1-sulfonyl florua



3-Bromo-2-metylbenzen-1-sulfonyl florua (628 mg, 2,48 mmol, 1,00 đương lượng), $Pd(PPh_3)Cl_2$ (174 mg, 0,25 mmol, 0,10 đương lượng) và CuI (71 mg, 0,37 mmol,

0,15 đương lượng) được đặt trong bình hình quả lê dung tích 25mL. Sau khi rút chân không và được nạp lại bằng nitơ (2 lần), MeCN (12,4 mL) được bổ sung, tiếp theo là bổ sung DIPEA (867 μ L, 4,96 mmol, 2,00 đương lượng). Nitơ được thổi bọt qua dung dịch có màu đen trong 5 phút, trước khi TMS-axetylen (696 μ L, 4,96 mmol, 2,00 đương lượng) được bổ sung. Bình này được đậy nắp và được đặt trong bể dầu đã được gia nhiệt trước (50°C). Sau 3 giờ, TMS-axetylen (2,00 đương lượng) được bổ sung thêm vào và việc khuấy được tiếp tục ở 50°C qua đêm. Sau 24 giờ, hỗn hợp được được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, lọc qua xelit và được phân bố giữa nước và EtOAc. Pha chứa nước được chiết bằng EtOAc (3x 20 mL). Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô bằng MgSO_4 , được lọc và được cô. Sắc ký nhanh trên silic oxit (0,7% EtOAc trong hexan) tạo ra dầu màu nâu, dầu này được hóa rắn khi để yên (độ tinh khiết 94%, 610 mg, 2,12 mmol, 85%). Phân tích NMR chỉ ra khoảng 6% nguyên liệu ban đầu còn lại. HRMS (MALDI+) 270,0541 (M^+).

c) 2-(Bromometyl)-3-((trimetylsilyl)etynyl)benzen-1-sulfonyl florua



2-Metyl-3-((trimetylsilyl)etynyl)benzen-1-sulfonyl florua (26 mg, 0,096 mmol, 1,00 đương lượng) được kết hợp với NBS (86 mg, 0,48 mmol, 5,00 đương lượng), AIBN (2 mg, 0,012 mmol, 0,13 đương lượng) và MeCN (0,5 mL). Hỗn hợp được khuấy qua đêm ở 80°C . Các chất dễ bay hơi được loại bỏ và phần cặn được tinh chế bằng TLC điều chế để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng dầu không màu (15 mg, 0,043 mmol, 48%). HRMS (MALDI+) 370,9543 ($\text{M}+\text{Na}^+$). (Lưu ý: phản ứng không bao giờ kết thúc, cũng không kết thúc nếu bổ sung thêm NBS/AIBN).

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

2-(Bromometyl)-3-((trimetylsilyl)etynyl)benzen-1-sulfonyl florua (30 mg, 0,086 mmol, 1,00 đương lượng) được kết hợp với DMF (0,4 mL), trimetylamin (18 μ L, 0,13 mmol, 1,5 đương lượng) và 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3H-

[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (CAS 1438465-59-8, 27 mg, 0,095 mmol, 1,1 đương lượng). Sau 30 phút, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc (100 mL), được rửa bằng dung dịch nước LiCl 5% (2x 20 mL) và nước muối (20 mL), được làm khô bằng MgSO₄, được lọc và được cô. Sắc ký nhanh trên silic oxit (EtOAc 5% trong hexan) tạo ra hỗn hợp của hai sản phẩm alkyl hóa chất đồng phân vị trí (14 mg). Hỗn hợp được hòa tan trong THF (0,5 mL) và trimethylamin trihydroflorua (8,2 mg trong 0,1 mL THF, 0,051 mmol, 2,0 đương lượng) được bổ sung. Sau 4 giờ, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc (15 mL), được rửa bằng dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa và nước muối (mỗi lần 3 mL). Làm khô bằng MgSO₄, được lọc và được cô tạo ra nguyên liệu thô, nguyên liệu này được tinh chế bằng pTLC (EtOAc 25% trong hexan) để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng dầu không màu (5 mg, 0,011 mmol, 13% qua 2 bước). HRMS (ESI+) 479,1474 (M+H⁺).

Ví dụ 39

Thử nghiệm dược lý

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

Thử nghiệm gắn kết phối tử phóng xạ

Ái lực của các hợp chất theo sáng chế đối với các thụ thể cannabinoit được xác định bằng cách sử dụng các 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. Phản ứng được dừng bằng cách lọc nhanh qua các đĩa vi lọc phủ polyetylenimin 0,5% (đĩa lọc UniFilter GF/B; Packard). Hoạt tính phóng xạ được xác định bằng Ki bằng cách sử dụng phép phân tích hồi quy không tuyến tính (Activity Base, ID Business Solution, Limited), với giá trị K_d cho [3H]CP55,940 được xác định từ các thử nghiệm bão hòa. Các hợp chất có

công thức (I) có ái lực cao đối với thụ thể CB2 với giá trị dưới 10 μM , cụ thể hơn là từ 1 nM đến 3 μM và cụ thể nhất là từ 1nM đến 100 nM.

Các hợp chất có công thức (I) có hoạt tính trong thử nghiệm ở trên (K_i) cụ thể là nằm trong khoảng từ 0,5 nM đến 10 μM , cụ thể hơn là nằm trong khoảng từ 0,5 nM đến 3 μM và cụ thể nhất là nằm trong khoảng từ 0,5 nM đến 100 nM.

Tất cả các hợp chất là các chất gắn kết CB2 có giá trị K_i dưới 3 μM và độ chọn chọn so với CB1 trong thử nghiệm tương ứng bằng ít nhất là 3 lần.

Ví dụ	K_i trên CB2 ở người [μM]	K_i trên CB1 ở người [μM]
1	0,016	> 10,000
2	0,011	1,956
3	0,283	> 10,000
4	0,088	3,832
5	0,091	> 10,000
6	0,300	5,361
7	0,006	0,931
8	0,085	1,471
9	0,383	> 10,000
10	0,153	> 10,000
11	0,640	8,000
12	2,497	2,808
13	1,564	> 10,000

Ví dụ	Ki trên CB2 ở người [μM]	Ki trên CB1 ở người [μM]
14	0,137	> 10,000
15	1,360	5,637
16	0,426	> 10,000
17	0,210	2,289
18	1,029	> 10,000
19	1,372	> 10,000
20	1,304	> 10,000
21	0,729	2,453
22	1,239	6,435
23	1,460	1,454
24	1,127	3,289
25	0,009	0,211
26	0,630	> 10,000
27	0,262	3,039
28	0,138	1,076
29	0,006	0,205
30	0,246	> 10,000
31	0,027	1,357

Ví dụ	Ki trên CB2 ở người [μM]	Ki trên CB1 ở người [μM]
32	0,072	1,864
33	0,063	0,588
34	0,177	0,230
35	0,005	0,135
36	0,095	0,560
37	0,541	2,577
38	0,001	0,311

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 mức độ 50,000 tế bào vào 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 nhiệt độ 37°C trong tủ ủ ẩm. Thay môi trường sinh trưởng bằng dung dịch đệm Krebs Ringer Bicarbonat có IBMX 1 mM và ủ ở nhiệt độ 30°C trong 30 phút. Bổ sung các hợp chất vào đến thể tích thử nghiệm cuối cùng là 100 μl và được ủ trong 30 phút ở nhiệt độ 30°C . Sử dụng bộ kit phát hiện cAMP-Nano-TRF, thử nghiệm (Roche Diagnostics) được dừng lại bằng cách bổ sung 50 μl chất phản ứng phân giải (Tris, NaCl, Triton X100 1,5%, NP40 2,5%, NaN_3 10%) và 50 μl dung dịch phát hiện (20 μM mAb Alexa700-cAMP 1:1, và 48 μM Ruteni-2-AHA-cAMP) và được lắc trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Việc truyền năng lượng phân giải theo thời gian được xác định bằng bộ đọc TRF (Evotec Technologies GmbH), được trang bị laze ND:YAG làm nguồn kích thích. Đĩa 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 (độ rộng dải 30 nm) hoặc 645 nm (độ rộng dải 75 nm). Tín hiệu FRET được tính như sau: $FRET = T730-Alexa730-P(T645-B645)$ 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 μ 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 cannabinoit 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.

Thử nghiệm hoán vị β -Arrestin–PathHunter™ (DiscoverX)

Dòng tế bào PathHunter™ β -arrestin CHO-K1 CNR1 (số catalo #93-0200C2) và dòng tế bào β -arrestin CHO-K1 CNR2 (số catalo #93-0706C2) được mua từ DiscoverX Corporation. Dòng tế bào này được biến đổi di truyền để biểu hiện mảnh β -galactosidaza EA được dung hợp với β -arrestin và peptit bổ sung ProLink được dung hợp với thụ thể đích. Thử nghiệm bổ sung protein PathHunter™ (DiscoverX Corporation #93-0001) được thực hiện theo phương pháp của nhà sản xuất. Các đĩa thử nghiệm được gieo chứa 7500 (CNR1) và 10000 (CNR2) tế bào trong các đĩa có 384 lỗ (Corning Costar #3707, đáy trong, màu trắng) trong 20 μ L chất phản ứng mạ tế bào 2 (DiscoverX #93-0563R2A). Sau khi ủ ở nhiệt độ 37°C (CO₂ 5%, độ ẩm tương đối 95%) qua đêm, bổ sung 5 μ L hợp chất thử nghiệm (nồng độ DMSO cuối cùng 1%) và tiếp tục ủ ở nhiệt độ 30°C trong 90 phút. Sau đó, bổ sung chất phản ứng phát hiện (12 μ L) và tiếp tục ủ ở nhiệt độ trong phòng trong 60 phút. Các đĩa sau đó được phân tích đối với tín hiệu phát quang bằng phản ứng hóa học sử dụng thiết bị đọc Victor³V (Perkin Elmer).

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 ngâm nước	60,0 mg	70,0 mg
Povidon 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
Bao màng:		
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 được tạo hạt với dung dịch của 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 bao 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
Lactosa	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

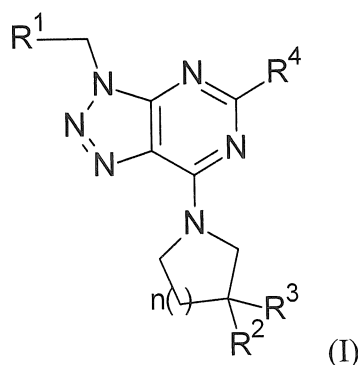
Các dung dịch dùng để tiêm có thể có thành phần sau:

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 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 vòng được chọn từ phenyl và [1,2,5]oxadiazolyl trong đó vòng đã nêu được thế bằng một phần tử thế được chọn từ halosulfonyl, halosulfonylalkyl, isothioxyanatoalkyl, isothioxyanato, aminoalkyldisulfanylalkyl, hydroxyalkyldisulfanylalkyl, hydroxyalkyldisulfanyl, aminoalkyldisulfanyl, halogen, alkyl, pyridinyldisulfanylalkyl, benzotriazolysulfonylalkyl, dihydroxyalkyldisulfanylalkyl và pyridinyldisulfanyl và tùy ý được thế tiếp bằng xyano;

R^2 và R^3 độc lập được chọn từ hydro, hydroxyl, halogen, thiohydroxyl, thiohydroxyazetidiny, azido, isothioxyanato và alkyldisulfanyl;

với điều kiện là ít nhất một trong số R^1 , R^2 và R^3 là nhóm gồm sulfonyl, isothioxyanato, disulfanyl, thiohydroxyl hoặc azido;

R^4 là alkyl hoặc phenylhaloalkyl; và

n bằng 0 hoặc 1;

hoặc muối được dụng hoặc este của nó.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^1 là vòng được chọn từ phenyl và [1,2,5]oxadiazolyl, trong đó vòng đã nêu được thế bằng một phần tử thế được chọn từ halosulfonyl, halosulfonylalkyl, isothioxyanatoalkyl, isothioxyanato, halogen, alkyl, hydroxyalkyldisulfanylalkyl, pyridinyldisulfanylalkyl, dihydroxyalkyldisulfanylalkyl và tùy ý được thế tiếp bằng xyano.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó R^1 là vòng được chọn từ phenyl và [1,2,5]oxadiazolyl trong đó vòng đã nêu được thế bằng một phần tử thế được chọn từ flosulfonyl, flosulfonylmetyl, isothioxyanatometyl, isothioxyanato, clo, metyl, hydroxyetyldisulfanyletyl, flosulfonyletyl, pyridinyldisulfanyletyl, dihydroxyetyldisulfanyletyl và tùy ý được thế tiếp bằng xyano.
4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó R^1 là flosulfonylphenyl, flosulfonylmetylphenyl, isothioxyanatometylphenyl, isothioxyanatophenyl, clophenyl, metyl[1,2,5]oxadiazolyl, hydroxyetyldisulfanyletylphenyl, flosulfonyletylphenyl, pyridinyldisulfanyletylphenyl, dihydroxyetyldisulfanyletylphenyl hoặc (flosulfonyl)(xyano)phenyl.
5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó R^2 là hydro và R^3 là hydroxyl, thiohydroxyl, azido, isothioxyanato hoặc metyldisulfanyl, hoặc R^2 và R^3 cả hai đều là flo.
6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó R^4 là tert.-butyl hoặc phenyldiflometyl.
7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó n bằng 1.
8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó các hợp chất này được chọn từ:

2-({5-tert-butyl-7-[(3S)-3-hydroxypyrolidin-1-yl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl)metyl)benzen-1-sulfonyl florua;

(2-{[5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl)metyl}phenyl)metansulfonyl florua;

[2-({5-tert-butyl-7-[(3S)-3-hydroxypyrolidin-1-yl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl)metyl)phenyl]metansulfonyl florua;

5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3-{[2-(isothioxyanatometyl)phenyl)metyl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl}

(3S)-1-(5-tert-butyl-3-{[2-(isothioxyanatometyl)phenyl)metyl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrolidin-3-ol;

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

2-{{[5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]metyl}benzen-1-sulfonyl florua;

2-{{[(2-{{[5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]metyl}phenyl)metyl]disulfanyl}etan-1-amin;

2-{{[(2-{{[5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]metyl}phenyl)metyl]disulfanyl}etan-1-ol;

2-[(2-{{[5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]metyl}phenyl)disulfanyl]etan-1-ol;

2-[(2-{{[5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]metyl}phenyl)disulfanyl]etan-1-amin;

2-{{[2-({5-[diflo(phenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl}metyl)phenyl]disulfanyl}etan-1-amin;

2-({[2-({5-[diflo(phenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl}metyl)phenyl]metyl}disulfanyl)etan-1-amin;

2-({5-[diflo(phenyl)metyl]-7-[(3S)-3-hydroxypyrolidin-1-yl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl}metyl)benzen-1-sulfonyl florua;

2-({5-[diflo(phenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl}metyl)benzen-1-sulfonyl florua;

[2-({5-[diflo(phenyl)metyl]-7-[(3S)-3-hydroxypyrolidin-1-yl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl}metyl)phenyl]metansulfonyl florua;

[2-({5-[diflo(phenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl}metyl)phenyl]metansulfonyl florua;

(3S)-1-(5-[diflo(phenyl)metyl]-3-{{[2-(isothioxyanatometyl)phenyl]metyl}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl})pyrolidin-3-ol;

5-[diflo(phenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3-{[2-(isothioxyanatometyl)phenyl)metyl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-[diflo(phenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3-[(2-isothioxyanatophenyl)metyl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

1-{5-tert-butyl-3-[(2-clophenyl)metyl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl}pyrolidin-3-thiol;

1-{5-tert-butyl-3-[(2-clophenyl)metyl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl}azetidin-3-thiol;

(3S)-1-{5-tert-butyl-3-[(4-metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)metyl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl}pyrolidin-3-thiol;

(3R)-1-{5-tert-butyl-3-[(4-metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)metyl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl}pyrolidin-3-thiol;

(3S)-1-{5-tert-butyl-3-[(2-clophenyl)metyl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl}pyrolidin-3-thiol;

(3R)-1-{5-tert-butyl-3-[(2-clophenyl)metyl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl}pyrolidin-3-thiol

7-(3-azidopyrolidin-1-yl)-5-tert-butyl-3-[(4-metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)metyl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

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

5-tert-butyl-7-(3-isothioxyanatopyrolidin-1-yl)-3-[(4-metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)metyl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

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

5-[diflo(phenyl)metyl]-7-[3-(metyldisulfanyl)pyrolidin-1-yl]-3-[(4-metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)metyl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

3-[(2-clophenyl)metyl]-5-[diflo(phenyl)metyl]-7-[3-(metyldisulfanyl)pyrolidin-1-yl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

- 7-(3-azidopyrrolidin-1-yl)-5-[diflo(phenyl)metyl]-3-[(4-metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)metyl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;
- 7-(3-azidopyrrolidin-1-yl)-3-[(2-clophenyl)metyl]-5-[diflo(phenyl)metyl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;
- 3-[(2-clophenyl)metyl]-5-[diflo(phenyl)metyl]-7-(3-isothioxyanatopyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;
- 5-[diflo(phenyl)metyl]-7-(3-isothioxyanatopyrrolidin-1-yl)-3-[(4-metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)metyl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;
- 2-[[5-[diflo(phenyl)metyl]-7-[(3S)-3-hydroxypyrolidin-1-yl]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]metyl]benzensulfonyl florua;
- 2-[[2-[[5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]metyl]phenyl]metyl]disulfanyl]etanol;
- 2-[[5-[diflo(phenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]metyl]benzensulfonyl florua;
- 5-[diflo(phenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-[[2-[2-(pyridin-2-yl)disulfanyl]etyl]phenyl]metyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin;
- 2-[2-[2-[[5-[diflo(phenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]metyl]phenyl]etyl]disulfanyl]etanol;
- 2-[2-[2-[[5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]metyl]phenyl]etyl]disulfanyl]etanol;
- 3-[[2-[2-(benzotriazol-1-yl)sulfonyl]etyl]phenyl]metyl]-5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin;
- 2-[2-[[5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]metyl]phenyl]etansulfonyl florua;
- 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-[[2-[2-(pyridin-2-yl)disulfanyl]etyl]phenyl]metyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin;
- 2-[2-[2-[[5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]metyl]phenyl]etyl]disulfanyl]etanamin;

2-[2-[2-[[5-[diflo(phenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]metyl]phenyl]etyldisulfanyl]etanamin;

3-[2-[2-[[5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]metyl]phenyl]etyldisulfanyl]propan-1,2-diol;

2-[[2-[[5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]metyl]phenyl]disulfanyl]etanol;

5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3-[[2-(pyridin-2-yl)disulfanyl]phenyl]metyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin; và

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

9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó các hợp chất này được chọn từ:

2-({5-tert-butyl-7-[(3S)-3-hydroxypyrolidin-1-yl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl}metyl)benzen-1-sulfonyl florua;

(2-{[5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]metyl}phenyl)metansulfonyl florua;

5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3-{[2-(isothioxyanatometyl)phenyl]metyl}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

(3S)-1-(5-tert-butyl-3-{[2-(isothioxyanatometyl)phenyl]metyl}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrolidin-3-ol;

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

2-{[5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]metyl}benzen-1-sulfonyl florua;

1-{5-tert-butyl-3-[(2-clophenyl)metyl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl}pyrolidin-3-thiol;

(3S)-1-{5-tert-butyl-3-[(4-metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)metyl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl}pyrolidin-3-thiol;

7-(3-azidopyrrolidin-1-yl)-5-tert-butyl-3-[(4-metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)metyl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-7-(3-isothioxyanatopyrrolidin-1-yl)-3-[(4-metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)metyl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-[diflo(phenyl)metyl]-7-[3-(metyldisulfanyl)pyrrolidin-1-yl]-3-[(4-metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)metyl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

7-(3-azidopyrrolidin-1-yl)-3-[(2-clophenyl)metyl]-5-[diflo(phenyl)metyl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

2-[[5-[diflo(phenyl)metyl]-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl)metyl]benzensulfonyl florua;

2-[2-[2-[[5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl)metyl]phenyl]etyldisulfanyl]etanol;

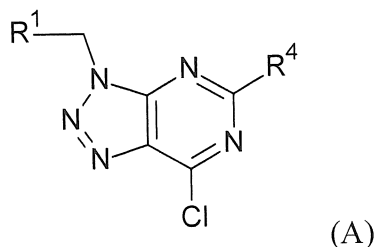
2-[2-[2-[[5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl)metyl]phenyl]etansulfonyl florua;

5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-[[2-[2-(pyridin-2-yl)disulfanyl]etyl]phenyl)metyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

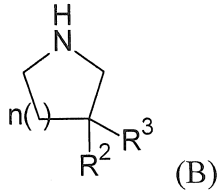
3-[2-[2-[[5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl)metyl]phenyl]etyldisulfanyl]propan-1,2-diol; và

2-[[5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl)metyl]-3-etylnylbenzensulfonyl florua.

10. Quy trình điều chế hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó quy trình này gồm phản ứng của hợp chất có công thức (A):



với sự có mặt của hợp chất có công thức (B):



và bazơ, trong đó R^1 đến R^4 và n là như được xác định theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7.

11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, khi được điều chế theo quy trình của điểm 10.
12. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9 và chất mang không có tác dụng điều trị bệnh.