



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

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

(11) 
1-0021209

(51)⁷ **C07D 487/04, A61K 31/519, A61P 1/00, (13) B**
11/00

(21) 1-2015-02134

(22) 16.12.2013

(86) PCT/EP2013/076672 16.12.2013

(87) WO2014/095700 26.06.2014

(30) 12197767.2 18.12.2012 EP

13158757.8 12.03.2013 EP

(45) 25.07.2019 376

(43) 25.08.2015 329

(73) CHIESI FARMACEUTICI S.P.A. (IT)
Via Palermo, 26/A, I-43100 Parma, Italy

(72) ALCARAZ, Lilian (FR), HEALD, Robert Andrew (GB), SUTTON, Jonathan Mark
(GB), ARMANI, Elisabetta (IT), CAPALDI, Carmelida (IT)

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) **HỢP CHẤT PYRIMIDINON VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY**

(57) Sáng chế đề cập đến các hợp chất dị vòng, trong đó hợp chất này là dẫn xuất pyrimidinon có các đặc tính ức chế elastaza bạch cầu trung tính của người và hữu ích trong liệu pháp điều trị bệnh.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất dị vòng, trong đó hợp chất này là các dẫn xuất pyrimidinon có các đặc tính ức chế elastaza bạch cầu trung tính của người và hữu ích trong liệu pháp điều trị bệnh.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Elastaza bạch cầu trung tính của người (human neutrophil elastase-HNE) là 32kDa serin proteinaza được tìm thấy trong hạt bạch cầu trung tính ưa azua. Nó đóng vai trò trong việc làm thoái biến khoảng rộng protein cơ chất ngoại bào, bao gồm fibronectin, laminin, proteoglycan, collagen Typ III và Typ IV cũng như elastin (Bieth, G. In *Regulation of Matrix accumulation*, Mecham, R.P. (Eds), Academic Press, NY, USA 1986, 217-306). HNE đã được cho là đóng vai trò quan trọng trong quá trình nội cân bằng thông qua việc sửa chữa và sắp xếp mô bị tổn hại thông qua sự thoái biến protein cấu trúc mô. Nó cũng liên quan đến việc bảo vệ chống lại sự xâm lấn của vi khuẩn bằng việc thoái biến thể vi khuẩn. Ngoài tác dụng của nó đối với mô cơ chất, HNE có liên quan đến việc điều hoà tăng sự biểu hiện gen IL-8 và cũng gây ra sự giải phóng IL-8 từ tế bào biểu mô phổi. Trong mô hình động vật về bệnh nghẽn phổi mạn tính do sự phơi trần với khói thuốc lá gây ra, các chất ức chế phân tử nhỏ và chất ức chế protein của HNE ức chế sự đáp ứng viêm và phát triển bệnh khí thũng (Wright, J.L. et al. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002, 166, 954-960; Churg, A. et al. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003, 168, 199-207). Do đó, HNE đóng vai trò trong việc phá huỷ cơ chất và trong việc khuếch đại các đáp ứng viêm trong bệnh nghẽn đường hô hấp trong đó dòng tràn vào của bạch cầu trung tính là dấu hiệu đặc trưng. Thực vậy, HNE được cho là đóng vai trò trong vài bệnh phổi, bao gồm bệnh nghẽn phổi mạn tính (chronic obstructive pulmonary disease-COPD), xơ nang (cystic fibrosis-CF), hội chứng suy hô hấp cấp (acute respiratory distress syndrome-ARDS), bệnh tràn khí phổi, bệnh viêm phổi và chứng xơ hoá phổi. Cũng có liên quan đến vài bệnh tim mạch trong đó việc tạo hình lại mô là được bao gồm, ví dụ trong bệnh suy tim và tạo ra thương tổn mô do thiếu máu cục bộ sau khi nhồi máu cơ tim cấp tính.

COPD là thuật ngữ bao trùm bao gồm ba tình trạng bệnh lý khác nhau, tất cả trong số chúng góp phần vào việc làm hạn chế dòng khí: bệnh viêm phế quản mạn tính, bệnh khí thũng và bệnh đường hô hấp nhỏ. Thông thường, tất cả ba tình trạng bệnh này sẽ tồn tại làm thay đổi các phạm vi ở người bệnh mắc COPD, và tất cả ba tình trạng bệnh này có thể là do chúng viêm qua trung gian bạch cầu trung tính, như được hỗ trợ bởi số lượng bạch cầu trung tính gia tăng được quan sát trong dịch rò phế quản phế nang (BAL) của người bệnh COPD (Thompson, A.B.; Daughton, D.; et al. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989, 140, 1527-1537). Yếu tố quyết định gây bệnh chính ở COPD đã được cho là sự cân bằng proteaza-kháng-proteaza (cũng đã được biết đến là “elastaza:kháng-elastaza theo lý thuyết”), trong đó sự thiếu cân bằng của HNE và kháng proteaza nội sinh như α_1 -antitrypsin (α_1 -AT), chất ức chế proteaza bạch cầu bài tiết (SLPI) và tiền elafin dẫn đến các rối loạn viêm khác nhau của COPD. Các cá thể mà có thiếu hụt di truyền về chất ức chế proteaza α_1 -antitrypsin phát triển bệnh khí thũng mà mức độ trầm trọng gia tăng theo thời gian (Laurrell, C.B.; Eriksson, S *Scand. J. Clin. Invest.* 1963 15, 132-140). Do đó, lượng dư của HNE bị phá hủy, dẫn đến việc phá vỡ hình thái học của phổi với việc mất tính đàn hồi và phát vỡ sự giãn phế nang của đường hô hấp trong phổi (bệnh khí thũng) trong khi một cách đồng thời làm gia tăng vi mạch và bài tiết quá mức dịch nhầy (bệnh viêm phế quản mạn tính).

Cho đến nay, vài chất ức chế bạch cầu trung tính của người đã được bộc lộ trong lĩnh vực này. Cụ thể là, công bố đơn quốc tế số WO2011/110858 và WO2011/110859 mô tả một số dẫn xuất pyrimidin có các đặc tính ức chế elastaza bạch cầu trung tính của người và sử dụng chúng trong liệu pháp điều trị bệnh.

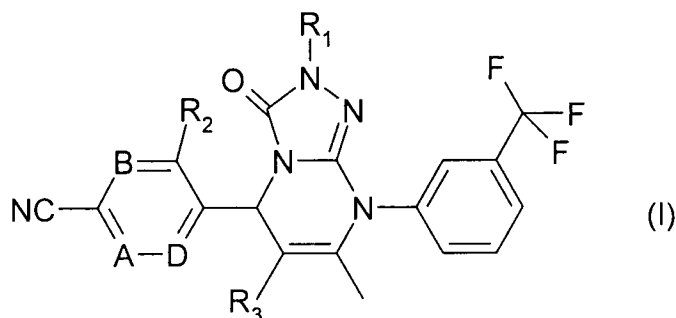
Cho đến nay, mặc dù vài chất ức chế HNE đã được bộc lộ trên đây, nhưng vẫn có nhu cầu đối với các chất ức chế HNE khác. Cụ thể là, vẫn có nhu cầu đối với các chất ức chế HNE khác tạo ra hiệu lực tăng đối với sự ức chế enzym HNE. Cụ thể là, các lợi ích cũng sẽ là việc nhận dạng chất ức chế HNE hơn nữa tạo ra hiệu lực tăng đối với sự ức chế enzym HNE và mà sẽ thể hiện profin phát triển thích hợp như điều trị bằng việc xông.

Sáng chế giải quyết các nhu cầu được kể đến trên đây bằng cách đề xuất hợp chất của sáng chế.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất các hợp chất là các chất ức chế của HNE và hữu ích trong việc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh trong đó hoạt tính HNE đóng vai trò riêng phần.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó:



trong đó,

A là CH;

B là CH;

D là CH;

R₁ được chọn từ danh mục gồm có:

- hydro;
- (C₁-C₆)alkyl;
- NR₇R₈(C₁-C₆)alkyl;
- (C₁-C₄)alkenyl;
- phenyl(C₁-C₆)alkyl, trong đó vòng phenyl này tùy ý được thế bằng nhóm NR₁₅R₁₆(C₁-C₆)alkyl hoặc bằng N⁺R₁₅R₁₆R₁₇(C₁-C₆)alkyl;
- nhóm -CH₂(CH₂)_nOH;
- nhóm -(CH₂)_nCONR₅R₆;
- nhóm -(CH₂)_nSO₂NR₅R₆;

- nhóm $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_5\text{SO}_2\text{R}_6$;
- nhóm $-(\text{CH}_2)_t-(\text{C}_6\text{H}_4)-\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{alkyl}$;
- nhóm $-(\text{CH}_2)_r\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{alkyl}$, trong đó $(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{alkyl}$ tùy ý được thế bằng nhóm $-\text{NR}_{15}\text{R}_{16}$ hoặc $-\text{N}^+\text{R}_{15}\text{R}_{16}\text{R}_{17}$;
- nhóm $-\text{SO}_2\text{-phenyl}$, trong đó vòng phenyl này tùy ý được thế bằng $\text{NR}_7\text{R}_8(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$; và
- nhóm $-(\text{CH}_2)_n\text{-W}$, trong đó **W** là vòng heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh mà tùy ý được thế bằng nhóm $-\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{alkyl}$;

n là 1, 2 hoặc 3;

t là 0, 1, 2 hoặc 3;

r là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

R₅ được chọn từ nhóm gồm có: hydro, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$, $\text{NR}_{16}\text{R}_{15}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$ và $\text{N}^+\text{R}_{17}\text{R}_{15}\text{R}_{16}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$;

R₆ là hydro hoặc $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$;

R₇ được chọn từ nhóm gồm có: hydro, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkylcarbonyl}$, $-\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{alkyl}$ và $\text{NR}_{16}\text{R}_{15}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$;

R₈ là hydro hoặc $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$;

theo cách khác, **R₇** và **R₈** cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào có thể tạo thành hệ vòng $(\text{C}_5-\text{C}_7)\text{heteroxycloalkyl}$ mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$ và oxo;

R₁₆ là hydro hoặc $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$;

R₁₅ là hydro hoặc $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$;

R₁₇ là hydro hoặc $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$;

R₃ là nhóm $-\text{C}(\text{O})-\text{XR}_4$;

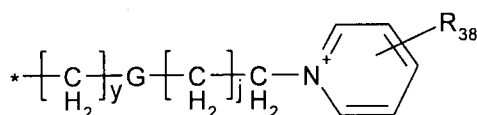
X là nhóm hoá trị hai $-\text{O}-$;

R₄ là nhóm được chọn từ danh mục gồm có:

- hydro;
- (C₁-C₆)alkyl;
-

R₂ là nhóm $-\text{[CH}_2\text{]}_y\text{-G-[CH}_2\text{]}_j\text{-CH}_2\text{-N}^+\text{R}_{22}\text{R}_{23}\text{R}_{24}$

hoặc **R₂** là nhóm:



R₁₈ là hydro hoặc (C₁-C₆)alkyl;

R₁₉ là hydro hoặc (C₁-C₆)alkyl;

R₂₀ được chọn từ nhóm gồm có: hydro, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylNR₁₈R₁₉;

R₂₁ là hydro hoặc (C₁-C₆)alkyl;

j nằm trong khoảng từ 0 đến 4;

y nằm trong khoảng từ 0 đến 4;

G là cầu liên kết có hoá trị hai được chọn từ nhóm gồm có: một liên kết, C₂-C₆-alkynyl, (C₃-C₆)xycloalkyl, mono hoặc heteroxycloalkyl hai vòng, -[CONR₂₅]-;

R₂₅ là hydro hoặc (C₁-C₆)alkyl;

R₂₂ được chọn từ nhóm gồm có: (C₁-C₆)alkyl, mà (C₁-C₆)alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm (C₃-C₆)xycloalkyl, phenyl, benzyl, CN, -OR₂₆, -SO₂R₂₆, -CO₂R₂₆, -CONR₂₆R₂₇ hoặc -SO₂NR₂₆R₂₇; (C₃-C₁₀)xycloalkyl mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm -OR₂₆; và (C₄-C₇)heteroxycloalkyl mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm -SO₂R₂₆;

R₂₆ là hydro hoặc (C₁-C₆)alkyl;

R₂₇ là hydro hoặc (C₁-C₆)alkyl;

R₂₃ là hydro hoặc (C₁-C₆)alkyl, mà (C₁-C₆)alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm -OR₂₉, -SO₂R₂₉, -CONR₂₉R₃₀;

R_{24} là hydro hoặc $(C_1-C_6)alkyl$, mà $(C_1-C_6)alkyl$ tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm $-OR_{31}$;

theo cách khác, R_{23} và R_{24} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào có thể tạo thành hệ vòng dị vòng một vòng hoặc hai vòng no có từ 5 đến 11 cạnh mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm $-OR_{28}$, halo, $C_1-C_6 alkyl$, $-SO_2R_{33}$, $-CONR_{33}R_{34}$ hoặc $-SO_2NR_{33}R_{34}$; và mà vòng một vòng hoặc hai vòng no có từ 5 đến 11 cạnh tùy ý chứa nguyên tử khác loại khác mà là oxygen hoặc nitơ hoặc nhóm $-SO_2-$;

hoặc R_{22} cùng với R_{23} , R_{24} và nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào, có thể tạo thành hệ vòng dị vòng hai vòng được tạo cầu;

R_{28} là hydro hoặc $(C_1-C_6)alkyl$;

R_{29} là hydro hoặc $(C_1-C_6)alkyl$;

R_{30} là hydro hoặc $(C_1-C_6)alkyl$;

R_{31} là hydro hoặc $(C_1-C_6)alkyl$;

R_{32} là hydro hoặc $(C_1-C_6)alkyl$;

R_{33} là hydro hoặc $(C_1-C_6)alkyl$;

R_{34} là hydro hoặc $(C_1-C_6)alkyl$;

R_{38} là một hoặc hai phần tử thế tùy ý ở mỗi trường hợp được chọn từ danh mục gồm có: $(C_1-C_6)alkyl$, $(C_1-C_6)alkoxyl$, hydroxyl, hydroxyl- $C_1-C_6-alkyl$, halo;

trong đó, nếu một hoặc nhiều nhóm $N^+R_{15}R_{16}R_{17}-$ có mặt, chúng tạo thành muối bậc bốn với ion trái dấu được dụng;

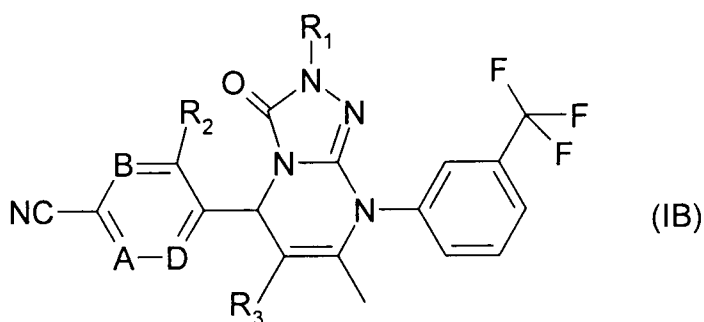
và trong đó các nhóm từ R_5 đến R_{38} , và n có thể có cùng nghĩa hoặc các nghĩa khác nhau ở mỗi trường hợp, nếu có mặt trong nhiều hơn một nhóm.

Các hợp chất có công thức (I) có thể được tạo ra ở dạng muối, cụ thể là muối được dụng, N-oxit, hydrat, solvat và dạng đa hình của nó. Tham chiếu bất kỳ đến hợp chất trong bản mô tả này hoặc tham chiếu đến “hợp chất của sáng chế”, “hợp chất có công thức (I)”, và tương tự bao gồm các hợp chất nếu ở dạng muối, N-oxit, hydrat, solvat hoặc dạng đa hình.

Hợp chất của sáng chế có thể được sử dụng trong điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh có liên quan đến HNE, ví dụ bệnh nghẽn phổi mạn tính (COPD), chứng giãn phế quản, bệnh viêm phế quản mạn tính, chứng xơ hoá phổi, bệnh viêm phổi, hội chứng suy hô hấp cấp (ARDS), bệnh tràn khí phổi, bệnh khí thũng do hút thuốc và xơ nang.

Do đó, khía cạnh khác của sáng chế là (i) dược phẩm bao gồm hợp chất của sáng chế và chất mang hoặc tá dược được dùng; và (ii) sử dụng hợp chất của sáng chế để sản xuất thuốc để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc tình trạng bệnh có liên quan đến HNE.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (IB), hoặc muối được dùng của nó:



trong đó,

A là CH;

B là CH;

D là CH;

R₁ được chọn từ danh mục gồm có:

- hydro;
- (C₁-C₆)alkyl;
- NR₇R₈(C₁-C₆)alkyl;
- (C₁-C₄)alkenyl;
- phenyl(C₁-C₆)alkyl, trong đó vòng phenyl này tùy ý được thế bằng nhóm NR₁₅R₁₆(C₁-C₆)alkyl hoặc bằng N⁺R₁₅R₁₆R₁₇(C₁-C₆)alkyl;
- nhóm -CH₂(CH₂)_nOH;

- nhóm $-(CH_2)_nCONR_5R_6$;
- nhóm $-(CH_2)_nSO_2NR_5R_6$;
- nhóm $-CH_2-(CH_2)_nNR_5SO_2R_6$;
- nhóm $-(CH_2)_t-(C_6H_4)-SO_2(C_1-C_4)alkyl$;
- nhóm $-(CH_2)_rSO_2(C_1-C_4)alkyl$, trong đó $(C_1-C_4)alkyl$ tùy ý được thế bằng nhóm $-NR_{15}R_{16}$ hoặc $-N^+R_{15}R_{16}R_{17}$;
- nhóm $-SO_2-phenyl$, trong đó vòng phenyl này tùy ý được thế bằng $NR_7R_8(C_1-C_6)alkyl$; và
- nhóm $-(CH_2)_n-W$ trong đó **W** là vòng heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh mà tùy ý được thế bằng nhóm $-SO_2(C_1-C_4)alkyl$;

n là 1, 2 hoặc 3;

t là 0, 1, 2 hoặc 3;

r là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

R₅ được chọn từ nhóm gồm có: hydro, $(C_1-C_6)alkyl$, $NR_{16}R_{15}(C_1-C_6)alkyl$ và $N^+R_{17}R_{15}R_{16}(C_1-C_6)alkyl$;

R₆ là hydro hoặc $(C_1-C_6)alkyl$;

R₇ được chọn từ nhóm gồm có: hydro, $(C_1-C_6)alkyl$, $(C_1-C_6)alkylcarbonyl$, $-SO_2(C_1-C_4)alkyl$ và $NR_{16}R_{15}(C_1-C_6)alkyl$;

R₈ là hydro hoặc $(C_1-C_6)alkyl$;

theo cách khác, **R₇** và **R₈** cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào có thể tạo thành hệ vòng $(C_5-C_7)heteroxycloalkyl$ mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm $(C_1-C_6)alkyl$ và oxo;

R₁₆ là hydro hoặc $(C_1-C_6)alkyl$;

R₁₅ là hydro hoặc $(C_1-C_6)alkyl$;

R₁₇ là hydro hoặc $(C_1-C_6)alkyl$;

R₃ là nhóm $-C(O)-XR_4$;

X là nhóm hoá trị hai -O-;

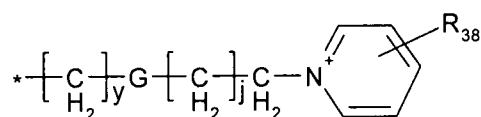
R₄ là nhóm được chọn từ danh mục gồm có:

- hydro;

- (C₁-C₆)alkyl;

R₂ là nhóm $-\text{[CH}_2\text{]}_y\text{-G-[CH}_2\text{]}_j\text{-CH}_2\text{-N}^+\text{R}_{22}\text{R}_{23}\text{R}_{24}$

hoặc **R₂** là nhóm:



R₁₈ là hydro hoặc (C₁-C₆)alkyl;

R₁₉ là hydro hoặc (C₁-C₆)alkyl;

R₂₀ được chọn từ nhóm gồm có: hydro, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylNR₁₈R₁₉;

R₂₁ là hydro hoặc (C₁-C₆)alkyl;

j nằm trong khoảng từ 0 đến 4;

y nằm trong khoảng từ 0 đến 4;

G là cầu liên kết có hoá trị hai được chọn từ nhóm gồm có: một liên kết, C₂-C₆-alkynyl, -[CONR₂₅]-;

R₂₅ là hydro hoặc (C₁-C₆)alkyl;

R₂₂ là được chọn từ nhóm gồm có: (C₁-C₆)alkyl, mà (C₁-C₆)alkyl tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm -OR₂₆, -SO₂R₂₆, -CO₂R₂₆, -CONR₂₆R₂₇ hoặc -SO₂NR₂₆R₂₇; (C₃-C₆)xycloalkyl; và (C₄-C₇)heteroxycloalkyl;

R₂₆ là hydro hoặc (C₁-C₆)alkyl;

R₂₇ là hydro hoặc (C₁-C₆)alkyl;

R₂₃ là hydro hoặc (C₁-C₆)alkyl, mà (C₁-C₆)alkyl tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm -OR₂₉, -SO₂R₂₉-CONR₂₉R₃₀;

R_{24} là hydro hoặc (C_1-C_6) alkyl, mà (C_1-C_6) alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm $-OR_{31}$;

theo cách khác, R_{23} và R_{24} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào có thể tạo thành a hệ vòng dị vòng một vòng hoặc hai vòng no có từ 5 đến 11 cạnh mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm $-OR_{28}$, halo, C_1-C_6 alkyl, $-SO_2R_{33}$, $-CO_2R_{33}$, $-CONR_{33}R_{34}$ hoặc $-SO_2NR_{33}R_{34}$; và mà vòng một vòng hoặc hai vòng no có từ 5 đến 11 cạnh tùy ý chứa nguyên tử khác loại khác mà là oxy hoặc nitơ hoặc nhóm $-SO_2-$;

hoặc R_{22} cùng với R_{23} , R_{24} và nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào, có thể tạo thành hệ vòng dị vòng hai vòng được tạo cầu;

R_{28} là hydro hoặc (C_1-C_6) alkyl;

R_{29} là hydro hoặc (C_1-C_6) alkyl;

R_{30} là hydro hoặc (C_1-C_6) alkyl;

R_{31} là hydro hoặc (C_1-C_6) alkyl;

R_{32} là hydro hoặc (C_1-C_6) alkyl;

R_{33} là hydro hoặc (C_1-C_6) alkyl;

R_{34} là hydro hoặc (C_1-C_6) alkyl;

R_{38} là một hoặc hai phần tử thế tùy ý ở mỗi trường hợp được chọn từ danh mục gồm có: (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxyl, hydroxyl- C_1-C_6 -alkyl, halo;

trong đó, nếu một hoặc nhiều nhóm $N^+R_{15}R_{16}R_{17}-$ có mặt, chúng tạo thành muối bậc bốn với ion trái dấu được dùng;

và trong đó các nhóm từ R_5 đến R_{37} và n có thể có cùng nghĩa hoặc các nghĩa khác nhau ở mỗi trường hợp, nếu có mặt trong nhiều hơn một nhóm.

Mô tả chi tiết sáng chế

Thuật ngữ

Thuật ngữ “ (C_a-C_b) alkyl” trong đó a và b là số nguyên dùng để chỉ gốc alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ a đến b nguyên tử cacbon. Do đó, khi a là 1 và b là 6, ví dụ, thuật ngữ bao gồm metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, t-butyl, n-pentyl và n-hexyl.

Thuật ngữ “(C_d-C_b)alkenyl” trong đó d và b là số nguyên dùng để chỉ phần alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ d đến b nguyên tử cacbon có ít nhất một liên kết đôi hoá học lập thể E hoặc Z, nếu có thể áp dụng. Do đó, khi d là 2 và b là 6, ví dụ, thuật ngữ bao gồm, ví dụ, vinyl, allyl, 1- và 2-butenyl và 2-metyl-2-propenyl.

Thuật ngữ “(C_d-C_b)alkynyl” dùng để chỉ các mạch cacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh có một hoặc nhiều liên kết ba trong đó số nguyên tử là nằm trong khoảng từ 2 đến 6.

Theo cách tương tự, thuật ngữ “(C_d-C_b)alkynylen” dùng để chỉ gốc “(C_d-C_b)alkynyl” hoá trị hai như được xác định trên đây.

Thuật ngữ “NR₁₅R₁₆(C_a-C_b)alkyl”, “NR₁₈R₁₉(C_a-C_b)alkyl” hoặc “NR₇R₈(C_a-C_b)alkyl”, trong đó a và b là như được xác định trên đây, dùng để chỉ các nhóm “(C_a-C_b)alkyl” được xác định trên đây, trong đó một nguyên tử hydro lần lượt được thay thế bằng một nhóm -NR₁₅R₁₆, -NR₁₈R₁₉ hoặc -NR₇R₈.

Thuật ngữ “N⁺R₁₅R₁₆R₁₇(C_a-C_b)alkyl” trong đó a và b là như được xác định trên đây, dùng để chỉ nhóm “(C_a-C_b)alkyl” được xác định trên đây trong đó một nguyên tử hydro được thay thế bằng một nhóm - N⁺R₁₅R₁₆ R₁₇.

Thuật ngữ “phenyl(C_a-C_b)alkyl” dùng để chỉ các gốc “(C_a-C_b)alkyl” được xác định trên đây, trong đó một nguyên tử hydro được thay thế bằng một nhóm phenyl.

Thuật ngữ “(C_a-C_b) xycloalkyl”, trong đó a và b là số nguyên, dùng để chỉ các nhóm hydrocacbon một vòng, hai vòng hoặc ba vòng no chứa từ a đến b nguyên tử cacbon vòng, nếu thích hợp. Các ví dụ bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl và xycloheptyl, adamantyl.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ không hạn chế "heteroxyclyl" hoặc "dị vòng" và đề cập đến gốc không thơm một, hai hoặc ba vòng no chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ S, N và O. Trong trường hợp về các hệ dị vòng hai vòng, được bao gồm trong phạm vi của các thuật ngữ là các hệ hai vòng được dung hợp, spiro và tạo cầu, như ví dụ vòng quinuclidin. Cụ thể là, thuật ngữ “C_a-C_bheteroxycloalkyl” dùng để chỉ các nhóm (C_a-C_b)xycloalkyl một vòng, trong đó ít nhất một nguyên tử cacbon vòng được thay thế bằng nguyên tử khác loại (ví dụ N,

NH, S hoặc O). Các ví dụ về (C_a-C_b) heteroxycloalkyl bao gồm pyrrolidinyl, thiazolidinyl, piperazinyl, piperidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl.

Theo cách tương tự, thuật ngữ “heteroxycloalkylen” dùng để chỉ gốc dị vòng hoá trị hai như được xác định trên đây. Cụ thể là, thuật ngữ “ (C_a-C_b) heteroxycloalkylen” dùng để chỉ gốc (C_a-C_b) heteroxycloalkyl hoá trị hai (như ví dụ pyrrolidinen) trong đó nhóm “ (C_a-C_b) heteroxycloalkyl là như được xác định trên đây.

Thuật ngữ “heteroaryl” dùng để chỉ các hệ vòng một hoặc hai vòng có từ 5 đến 11 nguyên tử vòng, trong đó ít nhất một vòng là thơm và trong đó ít nhất một nguyên tử vòng là nguyên tử khác loại (ví dụ N, NH, S hoặc O).

Các ví dụ về các hệ một vòng heteroaryl có 5,6 cạnh bao gồm ví dụ thiophen, benzen, pyrrol, pyrazol, imidazol, isoxazol, oxazol, isothiazol, thiazol, pyridin, imidazolidin, gốc furan và tương tự.

Thuật ngữ “ (C_a-C_b) alkoxy” trong đó a và b là số nguyên, dùng để chỉ các nhóm alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, trong đó số lượng nguyên tử cacbon cấu thành nằm trong khoảng từ a đến b. Các nhóm alkyl cụ thể là metoxyl, etoxyl, n-propoxyl, isopropoxyl và t-butoxyl.

Ký hiệu “ $-C_6H_4-$ ” cho biết gốc vòng phenylen hoá trị hai.

Thuật ngữ “ (C_a-C_b) alkylcarbonyl” dùng để chỉ nhóm $-CO(C_a-C_b)$ alkyl, trong đó nhóm “ (C_a-C_b) alkyl” có nghĩa được xác định trên đây.

Trừ phi có chỉ định khác, thuật ngữ “được thế” như được áp dụng cho phần bất kỳ trong bản mô tả này có nghĩa là được thế bằng đến bốn phần tử thế tương thích, mỗi trong số chúng độc lập có thể là, ví dụ, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxyl, hydroxyl, hydroxyl- C_1-C_6 -alkyl, halo (bao gồm flo, bromo và clo), triflometyl, triflometoxy. “Phần tử thế tùy ý” có thể là một trong số các nhóm phần tử thế nêu trên.

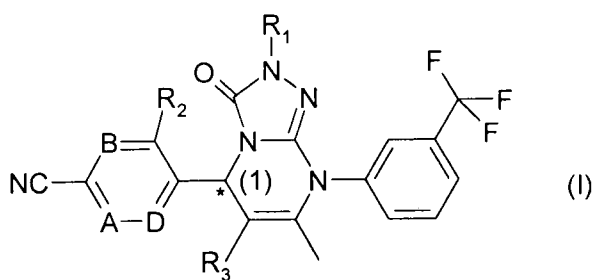
Thuật ngữ “muối” bao gồm muối cộng bazơ và cộng axit.

Thuật ngữ “muối được dụng” dùng để chỉ các dẫn xuất của hợp chất có công thức (I) trong đó hợp chất ban đầu được cải biến một cách thích hợp bằng cách chuyển hoá bất kỳ trong số nhóm axit hoặc bazơ tự do, nếu có mặt, thành muối cộng tương ứng với bazơ hoặc axit bất kỳ thường được dự định như là được dụng.

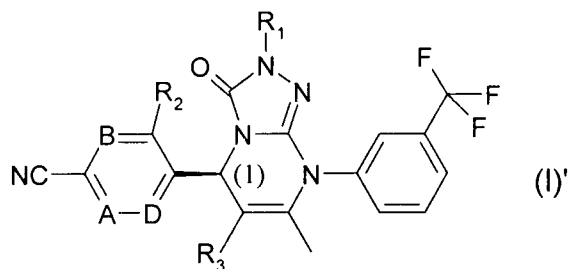
Hợp chất của sáng chế mà có tính axit có thể tạo thành muối, bao gồm muối được dùng, với các bazơ như hydroxit kim loại kiềm, ví dụ natri và kali hydroxit; hydroxit kim loại kiềm thổ ví dụ canxi, bari và magie hydroxit; với các bazơ hữu cơ ví dụ N-metyl-D-glucamin, cholin tris(hydroxymetyl)amino-metan, L-arginin, L-lysin, N-etyl piperidin, dibenzylamin và tương tự. Các hợp chất này mà là có tính bazơ có thể tạo thành muối, bao gồm muối được dùng với axit vô cơ, ví dụ với axit hydrohalic như axit clohydric hoặc hydrobromic, axit sulphuric, axit nitric hoặc axit phosphoric và tương tự và với axit hữu cơ ví dụ với axit axetic, axit tartaric, axit suxinic, axit fumaric, axit maleic, axit malic, axit salixylic, axit xitric, axit metansulphonic, axit p-toluensulphonic, axit benzoic, axit benzensulfonic, axit glutamic, axit lactic, và axit mandelic và tương tự. Các hợp chất này mà có nitơ bậc bốn cũng có thể tạo thành muối bậc bốn với ion trái dấu được dùng như clorua, bromua, axetat, format, p-toluensulfonat, suxinat, hemi-suxinat, naphthalen-bis sulfonat, metansulfonat, xinafoat và tương tự.

Khi hợp chất của sáng chế có ít nhất một tâm lập thể, thì chúng có thể tồn tại như chất đồng phân đối ảnh. Khi hợp chất theo sáng chế có hai hoặc nhiều tâm lập thể, thì chúng còn có thể tồn tại như chất đồng phân không đối quang. Sẽ được hiểu rằng tất cả các chất đồng phân và hỗn hợp của chúng với tỷ lệ bất kỳ được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

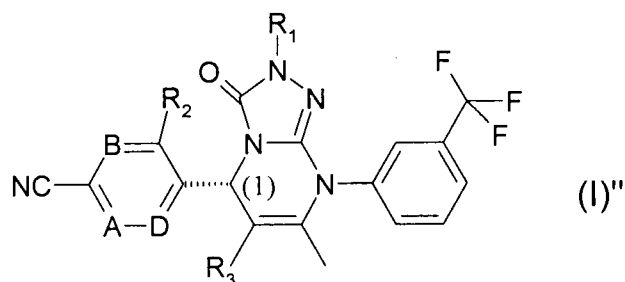
Sẽ rõ ràng rằng hợp chất có công thức chung (I) ít nhất chứa một tâm lập thể, cụ thể là được thể hiện bởi nguyên tử cacbon (1) với dấu hoa thị dưới đây và do đó tồn tại như chất đồng phân lập thể quang học:



Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I)', mà là hợp chất có công thức (I) như được xác định trên đây trong đó cấu hình tuyệt đối của cacbon (1) là cấu hình được thể hiện dưới đây:



Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I)'', mà là hợp chất có công thức (I) như được xác định trên đây trong đó cấu hình tuyệt đối của cacbon (1) là cấu hình được thể hiện dưới đây:



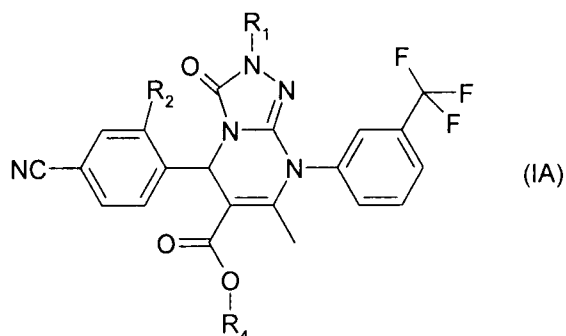
Cấu hình tuyệt đối đối với cacbon (1) được gán dựa trên danh pháp Cahn-Ingold-Prelog dựa trên tính ưu tiên của nhóm.

Sẽ được hiểu rằng tất cả các nhóm được ưu tiên hoặc phương án được mô tả dưới đây đối với hợp chất có công thức (I) có thể được tổ hợp trong số chúng với nhau và cũng áp dụng cho hợp chất có công thức (I)', (I)'', (IA) và (IB), với việc cải biến thích hợp.

Theo một phương án, R_2 là nhóm $-[CH_2]_y-G-[CH_2]_j-CH_2-N^+R_{22}R_{23}R_{24}$.

Theo một phương án, đối với hợp chất có công thức (I), R_1 là hydro hoặc nhóm $-(CH_2)_rSO_2(C_1-C_4)alkyl$. Theo phương án khác, R_1 là hydro.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (IA)



trong đó, R_3 là $-C(O)-XR_4$ và các nhóm khác R_4 , R_2 và R_1 là như được xác định trên đây. Theo một phương án, đối với hợp chất có công thức (IA) R_1 là hydro.

Theo phương án khác, hợp chất của sáng chế được chọn từ nhóm gồm có:

(3-{5-Xyano-2-[2-(3-metansulfonyl-propyl)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-m-tolyl-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-prop-2-ynyl)-trimetyl-amoni format;

{5-Xyano-2-[6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-trimetyl-amoni bromua;

(2-{5-Xyano-2-[6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzoylamino}-etyl)-trimetyl-amoni clorua;

{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-trimetyl-amoni format;

(3-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-prop-2-ynyl)-trimetyl-amoni iodua;

(3-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-propyl)-trimetyl-amoni iodua;

và muối được dùng của nó.

Theo phương án khác, hợp chất của sáng chế được chọn từ nhóm gồm có:

(3-{5-Xyano-2-[2-(3-metansulfonyl-propyl)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-m-tolyl-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-prop-2-ynyl)-trimetyl-amoni format;

{5-Xyano-2-[6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-trimetyl-amoni bromua;

(2-{5-Xyano-2-[6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzoylamino}-etyl)-trimetyl-amoni clorua;

{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-trimetyl-amoni format;

(3-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-prop-2-ynyl)-trimetyl-amoni iodua;

(3-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-propyl)-trimetyl-amoni iodua;

(3-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-propyl)-trimetyl-amoni iodua;

(3-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-propyl)-(3-metansulfonyl-propyl)-dimetyl-amoni format;

(3-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-propyl)-

xyclopropylmetyl-dimetyl-amoni format;

(3-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-propyl)-(3-hydroxy-propyl)-dimetyl-amoni format;

(3-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-propyl)-(3-metoxypropyl)-dimetyl-amoni format;

(3-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-propyl)-dimetylcarbamoymetyl-dimetyl-amoni format;

1-(3-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-propyl)-1-azonia-bixyclo[2.2.2]octan format;

1-(3-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-propyl)-4-azal-azonia-bixyclo[2.2.2]octan format;

(3-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-propyl)-(4-hydroxy-xyclohexyl)-dimetyl-amoni format;

4-(3-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-propyl)-4-metyl-morpholin-4-ium format;

Adamantan-1-yl-(3-{5-xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-propyl)-amoni format;

4-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-4-metyl-morpholin-4-ium format;

{5-xiano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-(3-hydroxy-propyl)-dimetyl-amoni format;

{5-xiano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-etyl-dimetyl-amoni format;

1-{5-xiano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-pyridini format;

1-{5-xiano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-1-azonia-bixyclo[2.2.2]octan format;

1-{5-xiano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-1,4-dimetyl-piperazin-1-ium format;

{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-(4-hydroxy-xyclohexyl)-dimetyl-amoni format;

1-{5-xiano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-4-aza-1-azonia-bixyclo[2.2.2]octan format;

1-{2-[(R)-6-carboxy-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-5-xiano-benzyl}-4-aza-1-azonia-bixyclo[2.2.2]octan format;

Butyl-{5-xiano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-dimetyl-amoni format;

1-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-4-hydroxy-1-metyl-piperidini format;

1-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-1-metyl-pyrrolidini format;

1-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-1-metyl-piperidini format;

1-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-1-(2-hydroxy-etyl)-pyrrolidini format;

{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-(3-dimetylcarbamoil-propyl)-dimetyl-amoni format;

Benzyl-{5-xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-dimetyl-amoni format;

(3-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-propyl)-trimetyl-amoni bromua;

(3-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-propyl)-trimetyl-amoni benzensulfonat;

(5-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-pentyl)-trimetyl-amoni format;

(4-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-butyl)-trimetyl-amoni format;

1-(4-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-butyl)-1-

azonia-bixyclo[2.2.2]octan format;

1-(4-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-butyl)-1-azonia-bixyclo[2.2.2]octan format;

(2-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-etyl)-trimetyl-amoni bromua;

(2-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-etyl)-trimetyl-amoni bromua;

1-(2-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-etyl)-pyridini bromua;

1-(2-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-etyl)-pyridinini format;

1-(3-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-propyl)-pyridini bromua;

1-(3-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-propyl)-pyridini format;

1-(3-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-propyl)-pyridini benzensulfonat;

1-(3-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-propyl)-pyridini clorua;

1-(3-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-propyl)-pyridini 2-hydroxy-etansulfonat;

1-(3-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-propyl)-pyridini metansulfonat;

1-(3-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-propyl)-3-hydroxymetyl-pyridini tosylat;

1-(3-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-propyl)-3-metyl-pyridini format;

1-(3-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-propyl)-2-metyl-pyridini format;

1-(3-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-propyl)-3-hydroxymetyl-pyridini format;

3-Clo-1-(3-{5-xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-propyl)-pyridini format;

Butyl-(3-{5-xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-etyl)-dimetyl-amoni format;

(3-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-etyl)-xyclohexyl-dimetyl-amoni format;

1-(3-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-etyl)-1-

metyl-pyrrolidini format;

1-(3-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-etyl)-1-metyl-piperidini format;

1-(3-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-etyl)-4-hydroxy-1-metyl-piperidini format;

(3-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-etyl)-dimetyl-oxetan-3-yl-amoni format;

(3-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-etyl)-dimetyl-(tetrahydro-pyran-4-yl)-amoni format;

4-(2-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-etyl)-4-metyl-morpholin-4-ium format;

(2-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-etyl)-dimetylcarbamoymetyl-dimetyl-amoni format;

(2-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-etyl)-(3-metoxypropyl)-dimetyl-amoni format;

(2-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-etyl)-xyclobutylmetyl-dimetyl-amoni format;

(2-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-etyl)-dimetyl-(tetrahydro-pyran-4-ylmetyl)-amoni format;

1-(2-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-etyl)-1-(2-hydroxy-etyl)-pyrrolidini format;

(2-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-etyl)-[2-(2-hydroxy-etoxy)-etyl]-dimetyl-amoni format;

(2-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-etyl)-bis-(2-hydroxy-etyl)-metyl-amoni format;

(2-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-etyl)-(2-hydroxy-etyl)-dimetyl-amoni format;

(2-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-etyl)-etyl-dimetyl-amoni format;

Benzyl-(2-{5-xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-etyl)-dimetyl-amoni format;

(2-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-etyl)-xyclohexylmetyl-dimetyl-amoni format;

(2-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-etyl)-(3-hydroxy-propyl)-dimetyl-amoni format;

(2-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-etyl)-dietyl-metyl-amoni format;

(2-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-etyl)-

xyclopropylmetyl-dimetyl-amoni format;

1-(2-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-etyl)-1-azonia-bixyclo[2.2.2]octan format;

1-(2-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-etyl)-3-hydroxymetyl-pyridini format;

1-(2-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-etyl)-3-metyl-pyridini format;

{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-xyclobutylmetyl-dimetyl-amoni format;

{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-dimetyl-(tetrahydro-pyran-4-ylmetyl)-amoni format;

{{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-(2-metoxy-etyl)-dimetyl-amoni format;

{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-xyclopropylmetyl-dimetyl-amoni format;

3-Clo-1-{5-xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-pyridini format;

{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-(2-hydroxy-etyl)-dimetyl-amoni format;

1-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-4-metoxy-pyridini format;

1-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-3-hydroxymetyl-pyridini format;

{1-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-4-hydroxymetyl-1-metyl-piperidini format;

{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-etoxycarbonylmetyl-dimetyl-amoni format;

{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-(1,1-dioxo-hexahydro-1 lambda*6*-thiopyran-4-ylmetyl)-dimetyl-amoni format;

1-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-3,4-dihydroxy-1-metyl-pyrrolidini format;

4-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-4-etyl-morpholin-4-ium format;

1-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-4-dimetylcarbamoyl-1-metyl-piperazin-1-ium format;

{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-dimetylcarbamoylmetyl-dimetyl-amoni format;

{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-(1-metansulfonyl-

piperidin-4-yl)-dimetyl-amoni format;

{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-dimetyl-oxetan-3-ylmetyl-amoni format;

{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-dimetyl-(3-metylcarbamoil-propyl)-amoni format;

{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-(3-dimetylsulfamoil-propyl)-dimetyl-amoni format

1-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-4-metansulfonyl-1-metyl-piperazin-1-ium format;

{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-bis-(2-hidroxy-etyl)-metyl-amoni format;

1-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-4,4-diflo-1-metyl-piperidini format;

4-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-4-metyl-[1,4]oxazepan-4-ium format;

{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-(3-metoksi-propyl)-dimetyl-amoni format;

{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-(3-metansulfonyl-propyl)-dimetyl-amoni format;

{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-dimetyl-(1-metyl-piperidin-4-yl)-amoni format;

{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-dimetyl-piperidin-4-yl-amoni format;

{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-dimetyl-(tetrahydro-pyran-4-yl)-amoni format;

1-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-pyridini bromua;

1-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-pyridini benzensulphonat;

1-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-pyridini tosylat;

Benzyl-{5-xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-dimetyl-amoni bromua;

Benzyl-{5-xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-dimetyl-amoni benzensulfonat;

4-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-4-metyl-morpholin-4-ium bromua;

4-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-4-metyl-morpholin-4-ium bromua;

4-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-4-metyl-morpholin-4-ium bromua;

4-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-4-metyl-morpholin-4-ium bromua;

{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-trimetyl-amoni benzensulfonat;

1-(2-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-etyl)-pyridini 2-hydroxy-etansulfonat;

1-(2-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-etyl)-pyridini metansulfonat;

1-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-pyridini clorua;

{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-bis-(2-hydroxy-etyl)-metyl-amoni benzensulfonat;

1-(2-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-etyl)-pyridini benzensulfonat;

(2-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-etyl)-trimetyl-amoni 2-hydroxy-etansulfonat;

(2-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-etyl)-trimetyl-amoni metansulfonat;

(2-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-etyl)-trimetyl-amoni clorua;

và muối được dụng của nó.

Tính hữu ích điều trị của sáng chế là thích hợp với bệnh bất kỳ mà đã được biết đến ít nhất qua trung gian riêng phần bằng tác dụng của elastaza bạch cầu trung tính của người. Ví dụ, các hợp chất của sáng chế có thể có lợi trong điều trị bệnh nghẽn phổi mạn tính (COPD), xơ nang (CF), chứng giãn phế quản, hội chứng suy hô hấp cấp (ARDS), bệnh tràn khí phổi, bệnh viêm phổi và chứng xơ hoá phổi.

Hợp chất của sáng chế là hữu ích để điều trị rối loạn hô hấp do viêm, ví dụ bệnh hen (nhẹ, vừa phải hoặc trầm trọng), bệnh hen kháng steroid, bệnh viêm phế quản, bệnh nghẽn phổi mạn tính (COPD), xơ nang (CF), chứng phù phổi, bệnh nghẽn phổi, bệnh viêm phổi, khối u phổi, bệnh tràn khí phổi, bệnh bụi phổi, chứng xơ hoá phổi, bệnh cao huyết áp phổi, suy hô hấp, hội chứng suy hô hấp cấp (ARDS), bệnh khí thũng, bệnh viêm phế quản mạn tính, bệnh lao, bệnh nhiễm nấm cục và các nấm khác, bệnh viêm thành phế nang do quá mẫn, rối loạn mạch và cục nghẽn của mạch phổi, hoạt tính kháng ho bao gồm việc điều trị bệnh ho mạn tính kết hợp với tình trạng bệnh viêm và tiết đường hô hấp, nhiễm do virus hợp bào hô hấp, bệnh cúm, coronavirut (bao gồm hội chứng hô hấp cấp tính trầm trọng, SARS) và adenovirut, chứng giãn phế quản và bệnh ung thư phổi.

Sáng chế cũng đề cập đến được phẩm bao gồm hợp chất của sáng chế làm hoạt chất. Các hợp chất khác có thể được tổ hợp với các hợp chất của sáng chế đối với mục đích ngăn ngừa và điều trị bệnh viêm phổi. Do đó, sáng chế cũng đề cập đến được phẩm để ngăn ngừa và điều trị bệnh viêm phổi bao gồm lượng hữu hiệu về mặt điều trị của hợp chất của sáng chế và một hoặc nhiều chất điều trị khác.

Chất điều trị thích hợp dùng cho liệu pháp điều trị tổ hợp với hợp chất của sáng chế bao gồm: (1) corticosteroid, ví dụ budesonit, beclomethason, beclomethason (ví dụ, như mono hoặc dipropionat este), flunisolit, fluticason (ví dụ như propionat hoặc furoat este), Ciclesonit, mometason (ví dụ như furoat este), mometason desonit, rofleponit, hydrocortison, prednison, prednisolon, metyl prednisolon, naflocort,

deflazacort, halopredon axetat, fluocinolon axetonit, fluocinonit, clocortolon, tipredan, prednicarbat, alclometason dipropionat, halometason, rimexolon, depredon propionat, triamcinolon, betamethason, fludrocortison, desoxycorticosteron, rofleponit, etiprednol dicloaxetat và tương tự. Dược chất steroid còn có thể bao gồm các steroid trong sự phát triển lâm sàng hoặc cận lâm sàng đối với bệnh hô hấp như GW-685698, GW-799943, GSK 870086, QAE397, NCX-1010, NCX-1020, NO-dexamethason, PL-2146, NS-126 (trước đây là ST-126). Dược chất steroid cũng có thể còn bao gồm phân tử sinh ra tiếp theo trong sự phát triển với profin tác dụng phụ giảm như chất chủ vận thụ thể glucocorticoid chọn lọc (SEGRA), bao gồm ZK-216348 và AZD5423; (2) chất chủ vận thụ thể gây tiết adrenalin β_2 , như albuterol, bambuterol, terbutalin, fenoterol, formoterol, formoterol fumarat, salmeterol, salmeterol xinafoat, arformoterol, arformoterol tartrat, indacaterol (QAB-149), carmoterol, BI 1744 CL, GSK159797 (milveterol), GSK59790, GSK159802, GSK642444 (vilanterol), GSK678007, GSK96108, clenbuterol, procaterol, bitolterol, LAS100977 (abediterol), BI1744CL (olodaterol) và brodxaterol; (3) chất điều biến leukotrien, ví dụ montelukast, zafirlukast hoặc pranlukast; (4) chất chống tác động kiểu cholin, ví dụ chất đối kháng thụ thể muscarin-3 chọn lọc (M3) như ipratropi bromua, tiotropi, tiotropi bromua (Spiriva®), glycopyrroni bromua, aclidini bromua, LAS34273, GSK656398, GSK233705, GSK 573719 (umeclidini), LAS35201, QAT370 và oxytropi bromua; (5) chất ức chế phosphodiesteraza-IV (PDE-IV), ví dụ roflumilast, cilomilast hoặc theophyllin; (6) chất chống ho, như codein hoặc dexamorphan; và (7) chất chống viêm không steroid (NSAID), ví dụ ibuprofen hoặc ketoprofen; (8) chất tiêu nhầy, ví dụ N axetyl xystein hoặc fudostein; (9) chất điều biến long đờm/động nhầy, ví dụ ambroxol, dung dịch ưu trương (ví dụ nước muối hoặc manitol) hoặc chất hoạt động bề mặt; (10) chất tiêu nhầy peptit, ví dụ deoxyribonocleaza I tái tổ hợp của người (dornaza-alfa và rhDNaza) hoặc helicidin; (11) thuốc kháng sinh, ví dụ azithromycin, tobramycin và aztreonam; và (12) chất ức chế protein hoạt hoá phân bào p38 (MAP) kinaza, như GSK 856553 và GSK 681323; (12) chất ức chế Janus Kinaza (JAK) như CP-690550 hoặc GLPG0634; (13) chất ức chế lá lách tyrosin kinaza (SYK) như R406, R343 hoặc PRT062607; (14) chất ức chế delta và/hoặc gamma isoform của Phosphatidylinositol 3-kinaza (PI3K); (15) chất kháng retrovirus như ribavirin,

zanamivir hoặc laninamivir; (16) chất chủ vận PPAR- γ như pioglitazon và rosiglitazon.

Theo một khía cạnh, phần mô tả bộc lộ việc sử dụng bằng cách xông hợp chất của sáng chế trong tổ hợp với dược chất chống viêm khác và tổ hợp dược chất giãn phế quản (nghĩa là, sản phẩm ba tổ hợp), bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, salmeterol xinafoat/fluticason propionat (Advair/Seretide®), vilanterol/fluticason furoat (BREO ELLIPTA™), formoterol fumarat/budesonit (Symbicort®), formoterol fumarat/mometason furoat, formoterol fumarat/beclometason dipropionat (Foster®), formoterol fumarat/fluticason propionat (FlutiForm®), Indacaterol/mometason furoat, Indacaterol/QAE-397, GSK159797/GSK 685698, GSK159802/GSK 685698, GSK642444/GSK 685698, formoterol fumarat/ciclesonit, arformoterol tartrat/ciclesonit.

Theo khía cạnh khác, phần mô tả bộc lộ việc sử dụng bằng cách xông hợp chất của sáng chế trong tổ hợp với tổ hợp dược chất giãn phế quản khác, cụ thể là tổ hợp chất chủ vận β_2 / chất đối kháng M_3 (nghĩa là sản phẩm ba tổ hợp), bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, salmeterol xinafoat/tiotropi bromua, formoterol fumarat/tiotropi bromua, formoterol fumarat/glycopyrrolat (PT003), BI 1744 CL/tiotropi bromua, indacaterol/NVA237, indacaterol/QAT-370, formoterol/LAS34273, umeclidini/vilanterol (Anoro™), GSK159797/GSK 573719, GSK159802/GSK 573719, GSK642444/GSK 573719, GSK159797/GSK 233705, GSK159802/GSK 233705, GSK642444/GSK 233705.

Tỷ lệ trọng lượng của hoạt chất thứ nhất và thứ hai có thể thay đổi và sẽ phụ thuộc vào liều hữu hiệu của mỗi hoạt chất. Thông thường, liều hữu hiệu của mỗi hoạt chất sẽ được sử dụng.

Độ lớn của liều phòng bệnh hoặc điều trị của hợp chất của sáng chế sẽ, tất nhiên, thay đổi theo bản chất của mức độ nguy kịch của tình trạng bệnh sẽ được điều trị và theo hợp chất cụ thể và đường dùng của nó và thông thường sẽ được xác định bằng thử nghiệm lâm sàng, nếu cần, trong lĩnh vực dược phẩm. Nó cũng sẽ thay đổi theo tuổi, thể trọng và sự đáp ứng của từng người bệnh riêng rẽ. Nói chung, khoảng liều hàng ngày sẽ nằm trong khoảng từ 0,001mg đến khoảng 100mg/kg thể trọng của

động vật có vú, tốt hơn là từ 0,01mg đến khoảng 50mg/kg và tốt nhất là từ 0,1 đến 10mg/kg, trong liều đơn hoặc được chia. Mặt khác, có thể là cần thiết để sử dụng các liều bên ngoài các giới hạn này trong một số trường hợp.

Khía cạnh khác của sáng chế đề xuất được phẩm mà bao gồm hợp chất của sáng chế và chất mang được dụng. Thuật ngữ “được phẩm”, như trong được phẩm, được dự định bao gồm sản phẩm bao gồm (các) hoạt chất và (các) thành phần trợ (tá được được dụng) mà tạo thành chất mang, cũng như sản phẩm bất kỳ mà thu được, theo cách trực tiếp hoặc gián tiếp, từ tổ hợp, phức hệ hoặc sự kết tụ của hai hoặc nhiều bất kỳ trong số các thành phần hoặc từ sự phân ly của một hoặc nhiều thành phần hoặc từ các loại phản ứng khác hoặc các tương tác của một hoặc nhiều thành phần. Do đó, được phẩm của sáng chế bao gồm tổ hợp bất kỳ được tạo thành bằng cách trộn hợp chất của sáng chế, (các) hoạt chất bổ sung và tá được được dụng.

Được phẩm của sáng chế bao gồm hợp chất của sáng chế làm hoạt chất hoặc muối được dụng của nó, và cũng có thể chứa chất mang được dụng và các thành phần điều trị khác tùy ý. Thuật ngữ “muối được dụng” dùng để chỉ muối được tạo ra từ bazơ hoặc axit không độc được dụng bao gồm các bazơ hoặc axit vô cơ và bazơ hoặc axit hữu cơ.

Đường dùng thích hợp bất kỳ có thể được dùng để cung cấp cho động vật có vú, đặc biệt là con người, với liều hữu hiệu của hợp chất của sáng chế. Trong việc sử dụng trong điều trị, hoạt chất có thể được dùng bằng đường thông thường, thích hợp hoặc hữu hiệu bất kỳ. Đường dùng thích hợp là đã được biết đến, bao gồm qua đường miệng, trong tĩnh mạch, trực tràng, ngoài đường tiêu hoá, cục bộ, qua mắt, qua mũi, khoang miệng hoặc phổi (bằng việc xông).

Được phẩm thích hợp để dùng bằng việc xông là đã được biết đến và có thể bao gồm chất mang và/hoặc chất pha loãng mà đã được biết đến để sử dụng trong được phẩm này. Được phẩm có thể chứa từ 0,01 đến 99% trọng lượng hoạt chất. Tốt hơn là, liều đơn vị bao gồm hoạt chất với lượng từ 1µg đến 10mg.

Nồng độ liều thích hợp nhất có thể được xác định bằng phương pháp thích hợp đã biết bất kỳ. Tuy nhiên, sẽ được hiểu rằng lượng cụ thể đối với người bệnh cụ thể bất kỳ sẽ phụ thuộc vào nhiều nhân tố, bao gồm hoạt tính của hợp chất cụ thể mà được sử

dụng, tuổi, thể trọng, khẩu phần ăn, sức khỏe tổng thể và giới tính của người bệnh, thời gian dùng, đường dùng, tốc độ bài tiết, sử dụng được chất khác bất kỳ và mức trầm trọng của bệnh sẽ được điều trị.

Để phân phối bằng cách xông, hoạt chất tốt hơn là ở dạng vi hạt. Chúng có thể được tạo ra bằng nhiều kỹ thuật, bao gồm phun khô, đông khô và micro hoá.

Bằng cách ví dụ, dược phẩm của sáng chế có thể được tạo ra như huyền phù để phân phối từ thiết bị phun sol khí hoặc như sol khí trong chất đẩy dạng lỏng, ví dụ để sử dụng trong thiết bị xông định liều tăng áp (PMDI). Chất đẩy thích hợp để sử dụng trong PMDI là đã được biết đến đối với chuyên gia trong lĩnh vực này và bao gồm CFC-12, HFA-134a, HFA-227, HCFC-22 (CCl₂F₂) và HFA-152 (CH₄F₂ và isobutan).

Theo phương án được ưu tiên của sáng chế, dược phẩm của sáng chế là ở dạng bột khô, để phân phối bằng cách sử dụng thiết bị xông bột khô (DPI). Nhiều loại DPI là đã được biết đến.

Vi hạt để phân phối bằng việc dùng có thể được bào chế với tá dược mà trợ giúp việc phân phối và giải phóng. Ví dụ, trong dược phẩm bột khô, vi hạt có thể được bào chế với hạt mang lớn mà trợ giúp dòng từ DPI vào trong phổi. Hạt chất mang thích hợp là đã được biết đến và bao gồm hạt lactoza; chúng có thể có đường kính khí động học trung tuyến theo khối lượng lớn hơn 90µm.

Trong trường hợp về dược phẩm dựa trên sol khí, dược phẩm được ưu tiên là:

Hợp chất của sáng chế	24mg / hộp nhỏ
Lecithin, NF Liq. Conc.	1,2mg / hộp nhỏ
Tricloflometan, NF	4,025g / hộp nhỏ
Diclodiflometan, NF	12,15g / hộp nhỏ.

Hợp chất của sáng chế có thể được sử dụng trong tổ hợp với các dược chất khác mà được sử dụng trong điều trị/ngăn ngừa/ngăn chặn hoặc cải thiện bệnh hoặc tình trạng bệnh trong đó hợp chất là hữu ích. Các dược chất khác này có thể được dùng, bằng đường và với lượng được sử dụng một cách thông thường do đó, một cách đồng

thời hoặc theo trình tự với hợp chất của sáng chế. Khi hợp chất của sáng chế được sử dụng một cách đồng thời với một hoặc nhiều dược chất khác, dược phẩm chứa dược chất khác ngoài hợp chất của sáng chế là được ưu tiên. Do đó, dược phẩm của sáng chế bao gồm dược phẩm mà cũng chứa một hoặc nhiều hoạt chất khác, ngoài hợp chất của sáng chế.

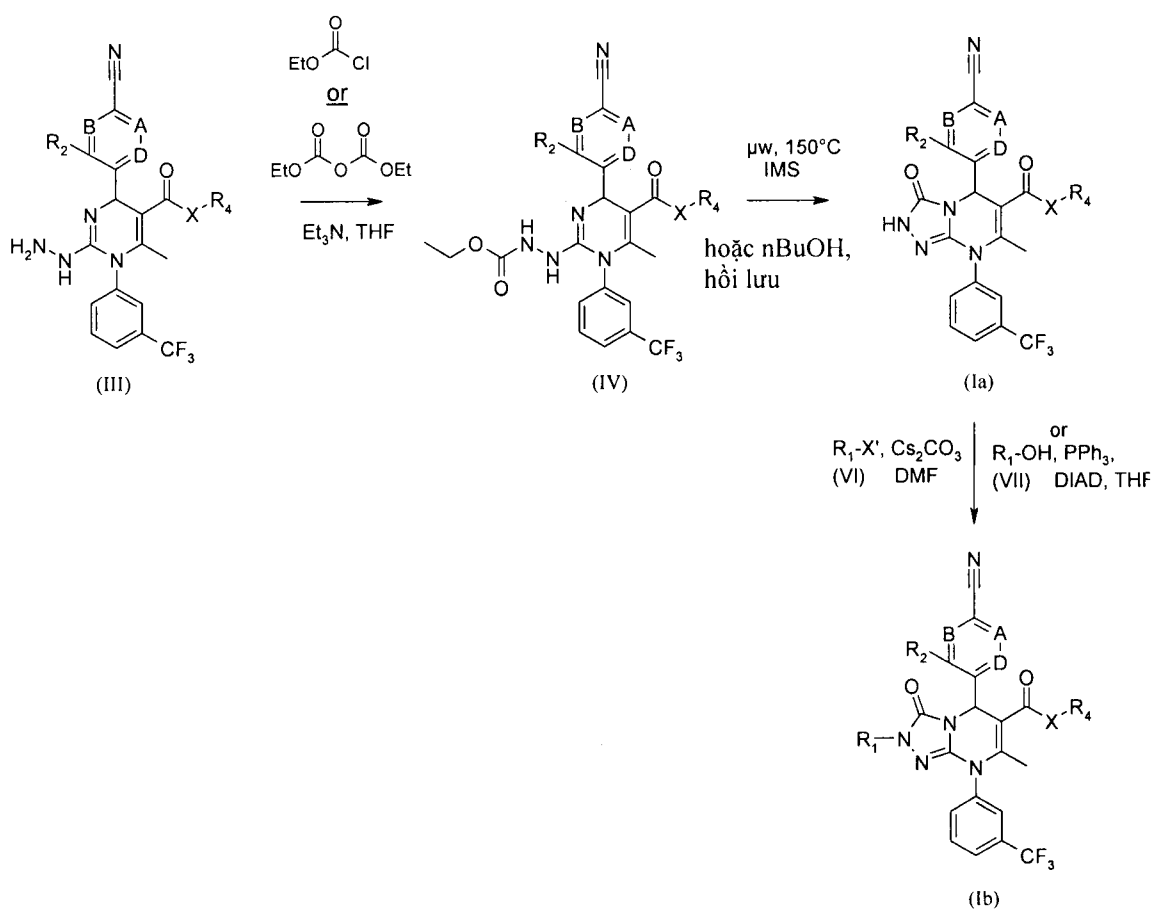
Chất của sáng chế có thể được dùng ở dạng xông. Việc tạo ra sol khí được thực hiện bằng cách sử dụng, ví dụ, thiết bị phun tia điều áp hoặc thiết bị phun siêu âm, tốt hơn là bằng cách sử dụng sol khí định liều do chất đẩy điều khiển hoặc dùng không chứa chất đẩy của hoạt chất được micron hoá từ, ví dụ, viên nang xông hoặc hệ phân phối “bột khô” khác.

Hoạt chất có thể được phân liều như được mô tả phụ thuộc vào hệ thống thiết bị xông được sử dụng. Ngoài các hoạt chất, dạng dùng còn có thể chứa các tá dược, như, ví dụ chất đẩy (ví dụ Frigen trong trường hợp sol khí định liều), chất có hoạt tính bề mặt, chất nhũ tương, chất làm ổn định, chất bảo quản, chất tạo hương, chất làm đầy (ví dụ lactoza trong trường hợp thiết bị xông bột) hoặc, nếu thích hợp, hoạt chất khác.

Đối với mục đích xông, nhiều hệ thống là sẵn có với sol khí có kích cỡ hạt tối ưu có thể được sinh ra và được dùng, bằng cách sử dụng kỹ thuật xông mà là thích hợp đối với người bệnh. Ngoài việc sử dụng thiết bị thích ứng (thiết bị tạo khoảng trống, thiết bị mở rộng) và vật chứa hình quả lê (ví dụ Nebulator®, Volumatic®), và thiết bị tự động phát ra việc phun kéo (Autohaler®), đối với sol khí định liều, cụ thể là trong trường hợp thiết bị xông bột, nhiều dung dịch kỹ thuật là sẵn có (ví dụ Diskhaler®, Rotadisk®, Turbohaler® hoặc thiết bị xông ví dụ như được mô tả trong EP-A-0505321).

Phương pháp tổng hợp

Theo một khía cạnh của sáng chế, quy trình tạo ra hợp chất của sáng chế (Ia), nghĩa là hợp chất có công thức (I) trong đó R_1 là hydro và R_3 là $-COXR_4$, và hợp chất của sáng chế có công thức (Ib), nghĩa là hợp chất có công thức (I) trong đó R_1 không phải là hydro và R_3 là $-COXR_4$, được đề xuất, theo đường tổng hợp chung được báo cáo trong Sơ đồ A dưới đây.

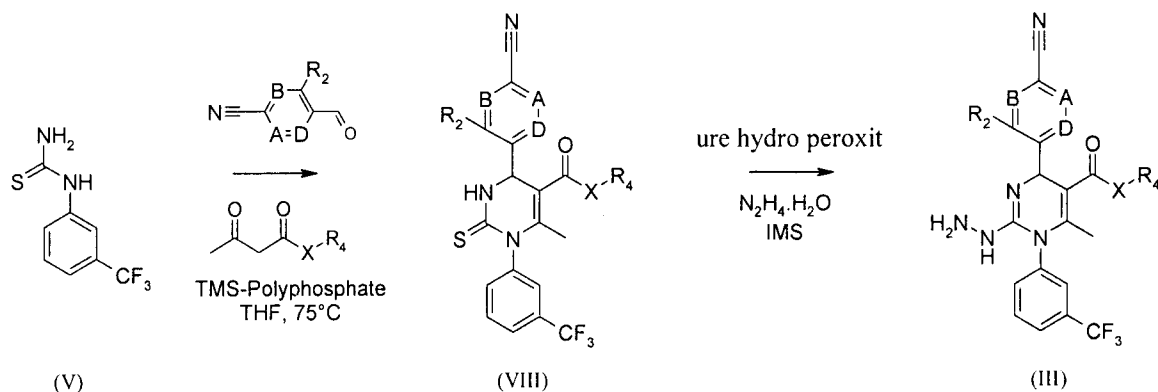
Sơ đồ A

Hợp chất có công thức (IV) có thể được tạo ra từ hợp chất có công thức (III) bằng phản ứng với ethyl cloformat (hoặc ethyl pyrocarbonat) với sự có mặt của bazơ như triethylamin trong dung môi như THF ở nhiệt độ từ 0°C đến hồi lưu. Hợp chất có công thức (IV) có thể được biến đổi thành hợp chất có công thức (Ia) bằng cách gia nhiệt trong dung môi thích hợp. Các điều kiện thích hợp bao gồm việc sử dụng dung môi như IMS và gia nhiệt bằng cách sử dụng bức xạ vi sóng ở nhiệt độ đến 150°C hoặc việc gia nhiệt thông thường trong dung môi như n-butanol ở hồi lưu. Hợp chất có công thức (Ia), như được xác định trên đây, có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (Ib), như được xác định trên đây, bằng phản ứng với alkyl halogenua (VI) có công thức R₁-X' trong đó X' là nhóm rời chuyển thích hợp (X' = Cl, Br, I, Tosylat v.v) trong dung môi như DMF với sự có mặt của bazơ như xeri carbonat ở nhiệt độ từ nhiệt độ trong phòng đến 100°C. Theo cách khác, sự biến đổi có thể đạt được bằng phản ứng Mitsunobu với rượu (VII) có công thức R₁OH. Các thuốc thử thông thường được

dùng là triphenyl phosphin và DIAD trong dung môi như THF.

Hợp chất có công thức (III) trong đó R_4 là (C_1-C_6) alkyl, có thể được tạo ra theo sơ đồ B dưới đây:

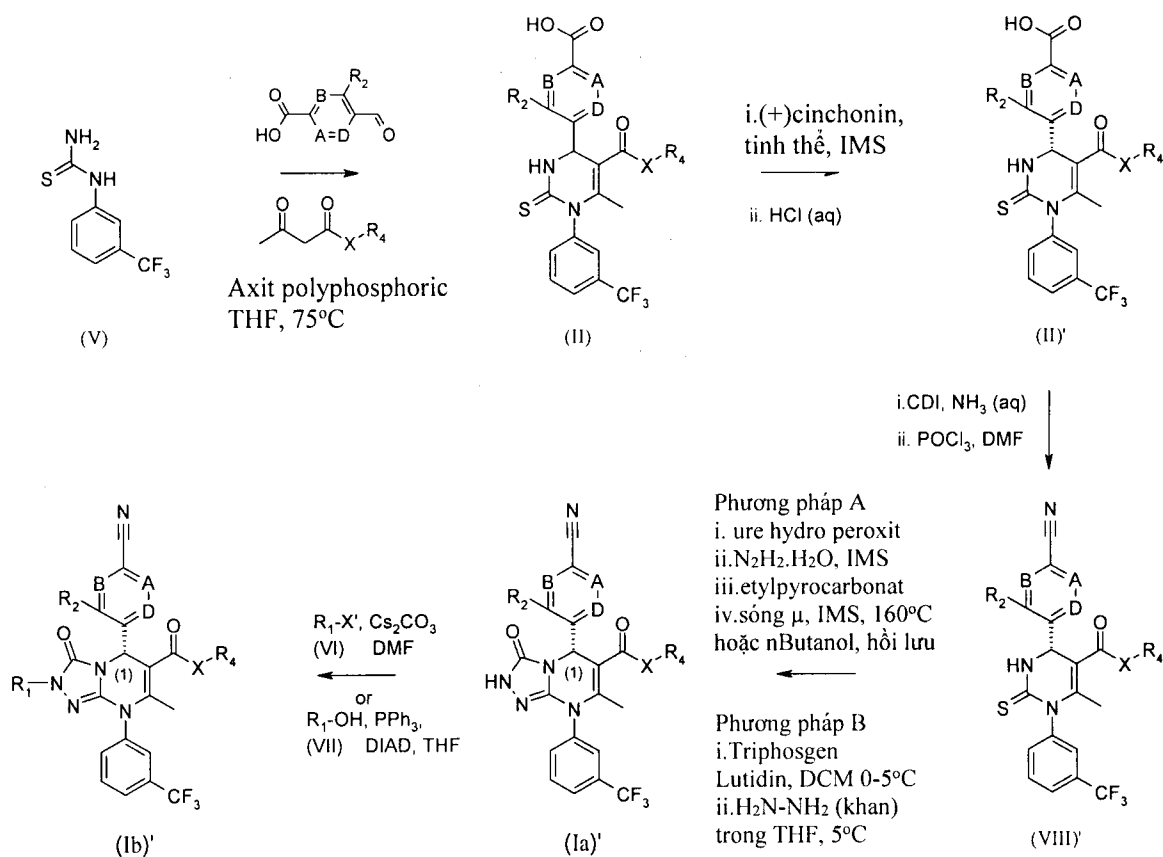
Sơ đồ B



Hợp chất có công thức (V) có thể được cho phản ứng với benzaldehyt như 3-bromo-4-formyl-benzonitril và axetoaxetat như etyl axetoaxetat với sự có mặt của axit như TMS-polyphosphat trong dung môi như THF ở nhiệt độ từ nhiệt độ trong phòng đến hồi lưu để thu được hợp chất có công thức (VIII), trong đó R_4 là (C_1-C_6) alkyl và các nhóm khác là như được xác định đối với hợp chất có công thức (I). Hợp chất có công thức (III) có thể được tạo ra từ hợp chất có công thức (VIII) bằng phản ứng với chất oxy hoá như ure hydro peroxit tiếp theo xử lý tại chỗ bằng hydrazin hydrat trong IMS.

Hơn nữa, hợp chất có công thức (I)', mà là hợp chất có công thức (I) như được xác định trên đây trong đó cấu hình tuyệt đối của cacbon (1) mà được thể hiện dưới đây có thể được tạo ra theo sơ đồ C.

Sơ đồ C



Hợp chất có công thức (II) có thể thu được từ hợp chất có công thức (V) bằng cách cho axit 3-bromo-4-formyl-benzoic bằng cách sử dụng phương pháp tương tự được mô tả đối với sự biến đổi hợp chất có công thức (V) phản ứng với hợp chất có công thức (VIII) trong sơ đồ B. Hợp chất có công thức (II)', mà là hợp chất có công thức (II) trong đó cấu hình tuyệt đối ở tâm lập thể (1) là như được báo cáo trong sơ đồ C, có thể thu được từ hợp chất có công thức (II) bằng cách tạo ra muối của chất đồng phân không đối quang không đối xứng với amin không đối xứng thích hợp như (+)-Cinchonine trong dung môi thích hợp như dioxan, tiếp theo xử lý muối với axit như axit clohydric để thu được hợp chất có công thức tinh khiết về mặt chất đồng phân đối ảnh (II)'. Hợp chất có công thức (VIII)', mà là hợp chất có công thức (VIII) trong đó cấu hình tuyệt đối ở tâm lập thể (1) là như được báo cáo trong sơ đồ C, có thể được tạo ra từ hợp chất có công thức (II)' bằng phản ứng với amoniac trong nước với sự có mặt của chất ghép cặp như carbonyl diimidazol trong dung môi như THF ở nhiệt độ từ 0°C đến nhiệt độ trong phòng để thu được hợp chất trung gian amit bậc một. Việc chuyển hoá của amit thành hợp chất có công thức (VIII)' có thể được thực hiện bằng cách sử dụng chất hydrat hoá khử. Các điều kiện thích hợp bao gồm sử dụng dung môi như DMF và chất hydrat hoá khử như phospho oxyclohua ở nhiệt độ từ 0°C đến nhiệt độ

trong phòng.

Hợp chất có công thức (Ia)' và (Ib)', mà là hợp chất có công thức (Ib) và (Ia) như được xác định trên đây và trong đó cấu hình tuyệt đối của carbon (1) là cấu hình được thể hiện trong sơ đồ C (phương pháp A), có thể thu được từ hợp chất có công thức (VIII)' bằng cách sử dụng phương pháp tương tự được mô tả đối với việc biến đổi của hợp chất có công thức (VIII) to hợp chất có công thức có công thức (Ia) và (Ib) trong các sơ đồ B và A. Theo cách khác, hợp chất có công thức (Ia)' và (Ib)', mà là hợp chất có công thức (Ib) và (Ia) như được xác định trên đây và trong đó cấu hình tuyệt đối của carbon (1) là cấu hình được thể hiện trong sơ đồ C cũng có thể thu được từ hợp chất có công thức (VIII)' bằng cách sử dụng phương pháp B; trong đó hợp chất có công thức (VIII)' có thể được cho phản ứng với hợp chất chứa/giải phóng clcarbonyl như phosgen hoặc triphosgen và hydrazin khan với sự có mặt của bazơ như 2,6-lutadin trong dung môi như diclometan ở nhiệt độ $-5-5^{\circ}\text{C}$ để thu được hợp chất có công thức (Ia)' trong đó R_4 là $(C_1-C_6)\text{alkyl}$ và các nhóm khác là như được xác định đối với hợp chất có công thức (I).

Chuyên gia trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng bằng cách chọn amin không đối xứng thích hợp và cấu hình tuyệt đối của nó, các dẫn xuất có công thức (II)'', (VIII)'', (Ib)'' và (Ia)'' [mà lần lượt là hợp chất có công thức (II), (VIII), (Ib) và (Ia) trong đó cấu hình tuyệt đối ở tâm lập thể (1) là đối diện với cấu hình được báo cáo trong sơ đồ C] có thể thu được.

Chuyên gia trong lĩnh vực này có thể đưa ra, khi thích hợp, các biến đổi thích hợp đối với các điều kiện được mô tả một cách cụ thể trong các thử nghiệm để làm thích ứng các đường tổng hợp để tạo ra hợp chất hơn nữa của sáng chế. Các biến đổi này có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, sử dụng vật liệu khởi đầu thích hợp để tạo ra các hợp chất khác nhau, các thay đổi trong dung môi và nhiệt độ của phản ứng, sự thay thế của phản ứng với vai trò hoá học tương tự, việc đưa vào và loại bỏ các giai đoạn bảo vệ/khử bảo vệ của các nhóm chức nhạy với các điều kiện phản ứng và thuốc thử, cũng như đưa vào hoặc loại bỏ các bước tổng hợp cụ thể được định hướng với chức năng hoá hơn nữa của khung hoá học.

Các quy trình mà có thể được sử dụng và được mô tả và được báo cáo trong

phần ví dụ thực hiện sáng chế sẽ không được xem là làm giới hạn phạm vi của các phương pháp tổng hợp sẵn có để tạo ra hợp chất của sáng chế.

Các hợp chất được tạo ra như vật liệu khởi đầu hoặc hợp chất trung gian có thể có bán sẵn trên thị trường, việc tạo ra chúng có thể được mô tả một cách cụ thể trong tài liệu chuyên ngành hoặc chúng có thể được tạo ra theo các phương pháp sẵn có trong tài liệu chuyên ngành và cũng được biết đến đối với chuyên gia trong lĩnh vực này.

Quy trình được mô tả là có lợi một cách đặc biệt do nó dễ bị ảnh hưởng được điều biến một cách đúng đắn, thông qua biến thể đúng đắn bất kỳ đã được biết đến đối với chuyên gia trong lĩnh vực này, để thu được bất kỳ trong số các hợp chất mong muốn của sáng chế. Các biến thể này được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Dựa vào phần mô tả trên đây, sẽ rõ ràng đối với chuyên gia trong lĩnh vực này rằng bất kỳ trong số các nhóm được mô tả có thể có mặt theo nghĩa thông thường hoặc ở dạng được bảo vệ đúng đắn bất kỳ. Cụ thể là, nhóm chức có mặt trong hợp chất trung gian và ví dụ thực hiện sáng chế và mà có thể tạo ra phản ứng phụ và sản phẩm phụ không muốn bất kỳ, cần được bảo vệ một cách đúng đắn trước khi alkyl hoá, axyl hoá, ghép cặp hoặc sulfonyl hoá xảy ra. Tương tự, việc khử bảo vệ tiếp theo của cùng nhóm được bảo vệ này có thể tiếp theo khi hoàn thành phản ứng này.

Theo sáng chế, trừ phi có chỉ định khác, thuật ngữ “nhóm bảo vệ” có nghĩa là nhóm bảo vệ được làm thích ứng để bảo tồn chức năng của nhóm mà nó gắn kết vào. Thông thường, nhóm bảo vệ được sử dụng để bảo tồn các chức năng của amino, hydroxyl, hoặc carboxyl. Do đó, các nhóm bảo vệ thích hợp có thể bao gồm, ví dụ, benzyl, benzyloxycarbonyl, t-butoxycarbonyl, alkyl hoặc benzyl este hoặc tương tự, mà đã được biết đến đối với chuyên gia trong lĩnh vực này [xem, tham khảo ấn phẩm: T.W. Green; Protective Groups in Organic Synthesis (Wiley, N.Y. 1981)].

Tương tự, việc bảo vệ lựa chọn và khử bảo vệ của bất kỳ trong số các nhóm này, ví dụ bao gồm các nhóm carbonyl, hydroxyl hoặc amino có thể được hoàn thành theo các phương pháp đã được biết đến được dùng rất thông thường trong ngành hoá học tổng hợp hữu cơ.

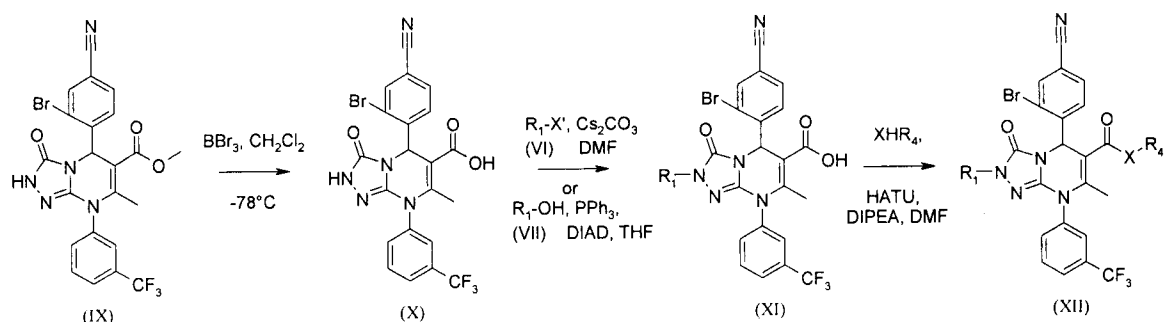
Sự hình thành muối tùy ý của hợp chất có công thức (I) có thể được thực hiện bằng cách chuyển hoá một cách đúng đắn bất kỳ trong số cá nhóm axit tự do hoặc amino thành muối được dụng tương ứng. Cũng trong trường hợp này, các điều kiện vận hành được dùng đối với sự muối hoá tùy ý của hợp chất của sáng chế tất cả nằm trong kiến thức thông thường của chuyên gia trong lĩnh vực này.

Các chất đồng phân không đối quang của hợp chất có công thức (I), khi sẵn có, có thể thu được theo các phương pháp đã được biết đến trong lĩnh vực này như ví dụ bằng HPLC điều chế hoặc bằng tinh chế sắc ký. Hỗn hợp raxemic của hợp chất có công thức (I) cũng có thể được chia tách bằng cách sử dụng HPLC điều chế và cột với pha tĩnh không đối xứng hoặc được phân giải để thu được chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ bằng cách sử dụng các phương pháp đã được biết đến trong lĩnh vực này. Hơn nữa, hợp chất trung gian không đối xứng có thể được phân giải và được sử dụng để tạo ra hợp chất không đối xứng của sáng chế.

Dựa vào phần mô tả trên đây, sẽ rõ ràng đối với chuyên gia trong lĩnh vực này rằng quy trình trên đây, bao gồm biến thể bất kỳ của nó để tạo ra hợp chất thích hợp của sáng chế, có thể được cải biến một cách thông thường để làm thích ứng các điều kiện phản ứng với các nhu cầu cụ thể, ví dụ bằng cách chọn các chất ngưng tụ thích hợp, dung môi và nhóm bảo vệ, như trường hợp có thể thực hiện được.

Hợp chất có công thức (XII), trong đó R_3 là nhóm $-COXR_4$, R_1 là như được xác định trên đây, A, B và D là CH và R_2 là brom hoặc nhóm hoạt hoá khác thích hợp nhận được từ nhóm, nhưng không phải theo cách riêng biệt, Cl, I, OTf, có thể được tạo ra từ hợp chất có công thức (IX) theo sơ đồ D được báo cáo dưới đây:

Sơ đồ D



Xử lý hợp chất có công thức (IX) bằng axit Lewis mạnh như bo tribromua trong

dung môi như DCM ở nhiệt độ từ -78°C đến nhiệt độ trong phòng tiếp theo làm ngưng bằng nước hoặc metanol có thể tạo ra hợp chất có công thức (X).

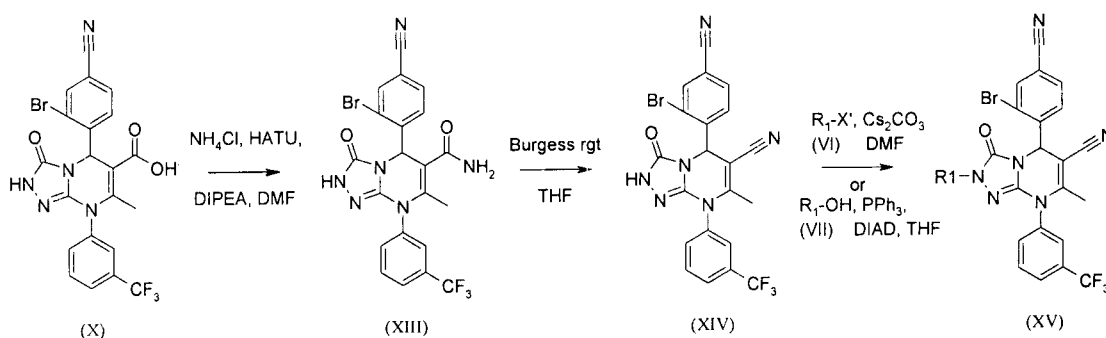
Sẽ rõ ràng đối với chuyên gia trong lĩnh vực này rằng các chiến lược nhóm bảo vệ thích hợp khác có thể được dự định và axit (X) là hợp chất trung gian tinh hoạt đối với sự chức năng hoá hơn nữa cũng như đối với việc tạo ra hợp chất có công thức (XII).

Thực tế được nhấn mạnh rằng nhiều trong số các đường tổng hợp được mô tả dưới đây bắt đầu từ hợp chất có công thức (IX) (nghĩa là trong sơ đồ F, G và H) có thể là áp dụng được, như chuyên gia trong lĩnh vực này sẽ hiểu, đối với hợp chất có công thức (X) và (XII) cũng có hợp chất bổ sung có công thức (I), (Ia) và (Ib).

Bằng cách ví dụ, bằng việc dẫn xuất hoá thích hợp hợp chất có công thức (X), như được xác định trên đây, thành hợp chất có công thức (XI) trong đó R_1 không phải là hydro, hợp chất có công thức (XII) tương ứng trong đó R_1 không phải là hydro có thể thu được. Hợp chất có công thức (XI) có thể thu được từ hợp chất có công thức (X) bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả đối với sự biến đổi hợp chất có công thức (Ia) thành hợp chất có công thức (Ib) trong sơ đồ A.

Hợp chất có công thức (XII) có thể được tạo ra từ hợp chất có công thức (XI) bằng phản ứng với rượu hoặc amin (không phải một phần của sáng chế này) XHR_4 như amoniac (không phải một phần của sáng chế này) hoặc 2-metoxi-etanol với sự có mặt của chất ghép cặp như HATU trong dung môi như DMF với sự có mặt của bazơ như triethylamin ở nhiệt độ từ nhiệt độ trong phòng đến 80°C . Đường tổng hợp được thể hiện trong sơ đồ D sẽ là có lợi trong việc đưa vào phân tử thể $-\text{XR}_4$ ở giai đoạn cuối.

Sơ đồ E



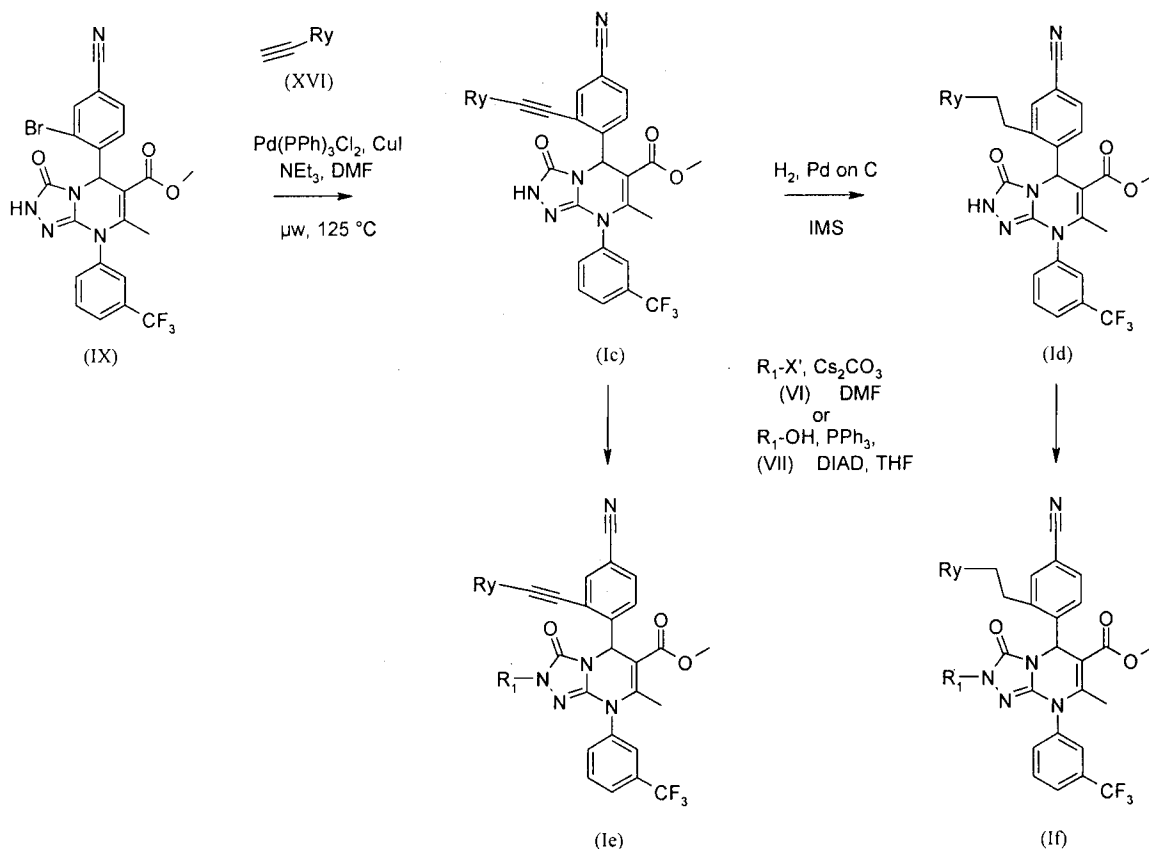
Hợp chất có công thức (XIV) và (XV), cả hai đều không phải là một phần của sáng chế này, nghĩa là hợp chất có công thức (XII) trong đó R_3 là nhóm -CN, có thể được tạo ra theo sơ đồ E từ hợp chất có công thức (X). Hợp chất có công thức (XIII), mà là hợp chất có công thức (XII) trong đó R_1 là H và XR_4 là NH_2 , có thể được tạo ra bằng phản ứng với amoniac với sự có mặt của chất ghép cặp như HATU trong dung môi như DMF với sự có mặt của bazơ như triethylamin ở nhiệt độ từ nhiệt độ trong phòng đến $80^\circ C$.

Hợp chất có công thức (XIV) có thể được tạo ra từ hợp chất có công thức (XIII) bằng phản ứng với chất hydrat hoá khử như thuốc thử Burgess trong dung môi như THF ở nhiệt độ từ nhiệt độ trong phòng đến hồi lưu. Hợp chất có công thức (XV) có thể thu được từ hợp chất có công thức (XIV) bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả đối với việc biến đổi hợp chất có công thức (Ia) thành hợp chất có công thức (Ib) trong sơ đồ A.

Tiếp theo, sẽ rõ ràng đối với chuyên gia trong lĩnh vực này rằng bằng việc làm thích ứng đường tổng hợp được mô tả dưới đây trong sơ đồ F hoặc G và bắt đầu từ hợp chất có công thức (XIV) hoặc (XV), hợp chất có công thức (Im), nghĩa là hợp chất có công thức (I) trong đó R_3 là nhóm xyano (không phải một phần của sáng chế này), có thể được tạo ra.

Hợp chất có công thức (Ic), (Id), (Ie) và (If) nghĩa là hợp chất có công thức (I) trong đó R_3 là nhóm $-COXR_4$, X là oxy, R_4 là nhóm metyl, R_1 là như được xác định trên đây, A, B và D lần lượt là CH và R_2 là nhóm như được báo cáo trong sơ đồ F, trong đó R_y có thể có các nghĩa khác nhau theo các nhóm được mô tả đối với hợp chất có công thức (I), có thể được tạo ra từ hợp chất có công thức (IX) theo sơ đồ F được báo cáo dưới đây:

Sơ đồ F

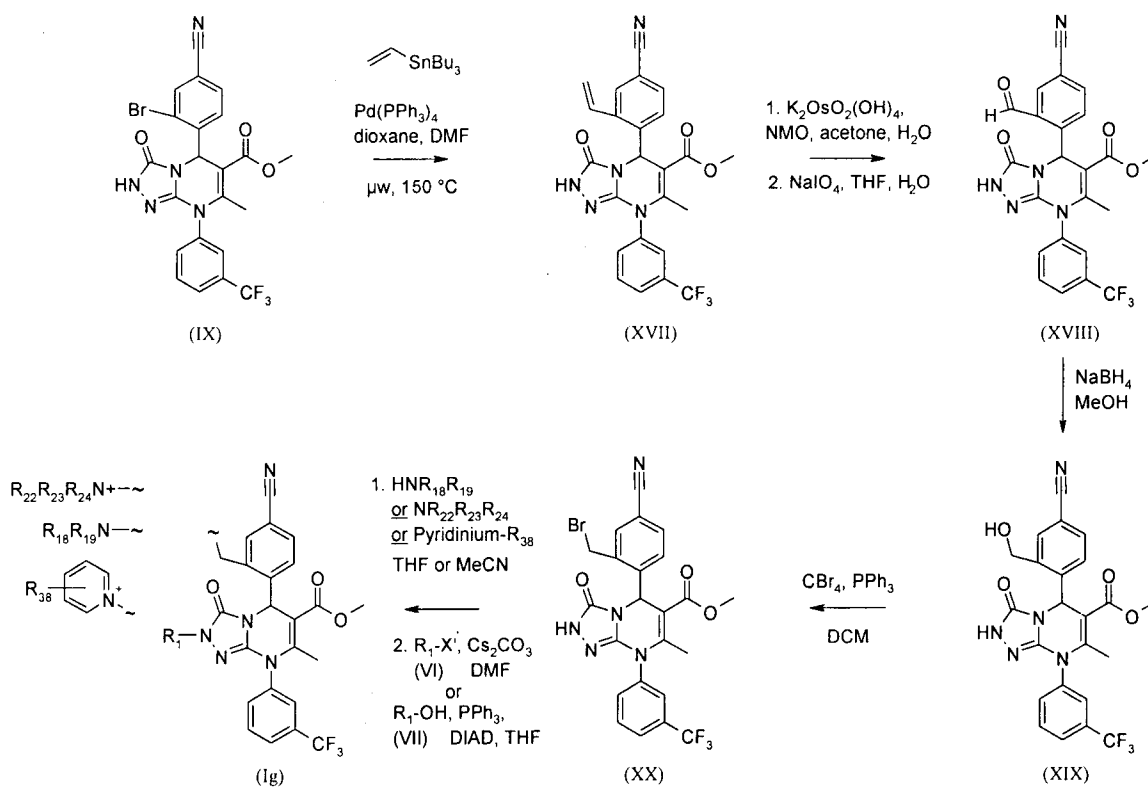


Việc biến đổi của hợp chất có công thức (IX) thành hợp chất có công thức (Ic) có thể đạt được bằng phản ứng với hợp chất axetylic không được thể thích hợp (XVI) với sự có mặt của hỗn hợp xúc tác như *bis*(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua và đồng (I) iodua với bazơ như trietylamin trong dung môi như DMF ở nhiệt độ đến 120°C , thông thường bằng cách sử dụng bức xạ vi sóng. Hợp chất có công thức (Id) có thể được tạo ra từ hợp chất có công thức (Ic) bằng việc hydro hoá bằng cách sử dụng chất xúc tác như Pd/C trong dung môi như IMS.

Hơn nữa, hợp chất có công thức (Ie) và (If) lần lượt có thể thu được từ hợp chất có công thức (Ic) và (Id), bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả đối với việc biến đổi hợp chất có công thức (Ia) thành hợp chất có công thức (Ib) trong sơ đồ A.

Hợp chất có công thức (Ig) nghĩa là hợp chất có công thức (I) trong đó R_3 là nhóm $-\text{COXR}_4$, R_1 là như được xác định trên đây, X là oxy, R_4 là nhóm metyl, A, B và D là CH và R_2 là amin bậc ba được liên kết metylen $\text{NR}_{18}\text{R}_{19}$ (không phải một phần của sáng chế này) hoặc amin bậc bốn $\text{NR}_{22}\text{R}_{23}\text{R}_{24}$ có thể được tạo ra từ hợp chất có công thức (IX) theo sơ đồ G dưới đây:

Sơ đồ G



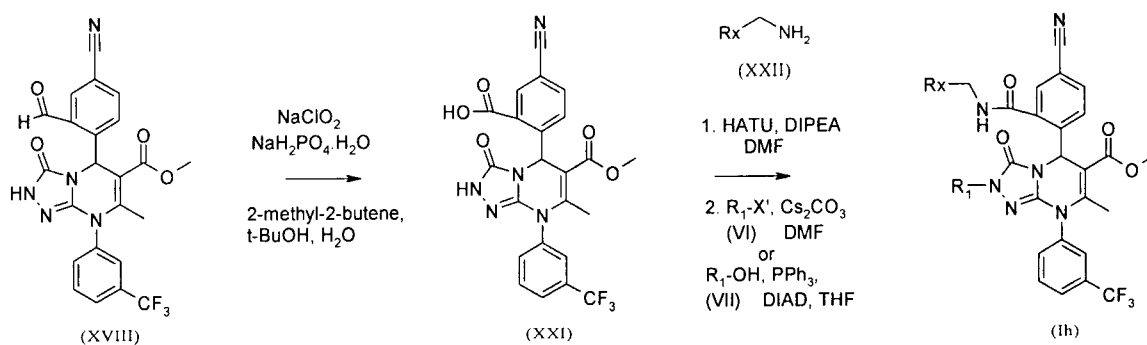
Việc biến đổi của hợp chất có công thức (IX) thành hợp chất có công thức (XVII) có thể đạt được bằng phản ứng với bạch cầu trung tính thích hợp như vinyltributyl stannan với sự có mặt của chất xúc tác như *tetrakis*(triphenylphosphin) paladi(0) trong dung môi như dioxan hoặc DMF ở nhiệt độ đến 150°C , thường sử dụng bức xạ vi sóng. Hợp chất có công thức (XVIII) có thể được tạo ra từ hợp chất có công thức (XVII) theo quy trình hai bước bắt đầu từ việc oxy hoá bằng cách sử dụng chất xúc tác như kali osmat dihydrat với đồng chất oxy hoá như *N*-metylmopholin-*N*-oxit trong hỗn hợp dung môi như axeton/nước ở nhiệt độ trong phòng. Hợp chất có công thức (XVIII) thu được theo cách này sau khi tách hợp chất trung gian diol bằng cách sử dụng thuốc thử thích hợp như natri periodat trong hỗn hợp dung môi thích hợp như THF/nước. Hợp chất có công thức (XIX) có thể thu được từ hợp chất có công thức (XVIII) bằng việc khử, thường bằng cách sử dụng chất khử như natri borohydrua trong dung môi như MeOH. Hợp chất có công thức (XX) có thể thu được từ hợp chất có công thức (XIX) bằng việc brom hoá. Các điều kiện thích hợp bao gồm phản ứng với chất brom hoá thích hợp như cacbon tetrabromua với triphenyl phosphin trong dung môi như diclometan ở nhiệt độ từ 0°C đến nhiệt độ trong phòng. Việc chuyển hoá hợp chất có công thức (XX) thành amin bậc ba (không phải một phần của sáng chế này) hoặc amin bậc bốn có công thức (Ig) có thể đạt được bằng phản ứng với amin bậc hai

thích hợp có công thức $\text{NHR}_{18}\text{R}_{19}$ hoặc amin bậc ba có công thức $\text{NR}_{22}\text{R}_{23}\text{R}_{24}$, tương ứng, trong dung môi thích hợp như THF hoặc MeCN. Theo cách khác, amin bậc bốn có công thức (Ig) có thể thu được theo trình tự từ amin bậc bốn có công thức (Ig) theo phản ứng với chất ái điện thích hợp như methyl bromua trong dung môi thích hợp như MeCN ở nhiệt độ trong phòng. Hơn nữa, việc chuyển hoá của hợp chất có công thức (XX) thành pyridini hợp chất có công thức (Ig) có thể đạt được bằng phản ứng với hợp chất chứa pyridin được thể thích hợp, pyridin (R38).

Sẽ rõ ràng đối với chuyên gia trong lĩnh vực này rằng aldehyt (XVIII) là hợp chất trung gian linh hoạt đối với việc chức năng hoá hơn nữa cũng như đối với việc tạo ra hợp chất có công thức (Ig).

Hợp chất có công thức (Ih), nghĩa là hợp chất có công thức (I) trong đó R_3 là nhóm $-\text{COXR}_4$, R_1 là như được xác định trên đây, A, B và D là CH, X là oxy, R_4 là nhóm methyl và R_2 là nhóm liên kết amit như được báo cáo trong sơ đồ H, trong đó R_x có thể có các nghĩa khác nhau theo sơ đồ được mô tả đối với hợp chất có công thức (I), có thể được tạo ra từ hợp chất có công thức (XVIII) theo sơ đồ H dưới đây:

Sơ đồ H

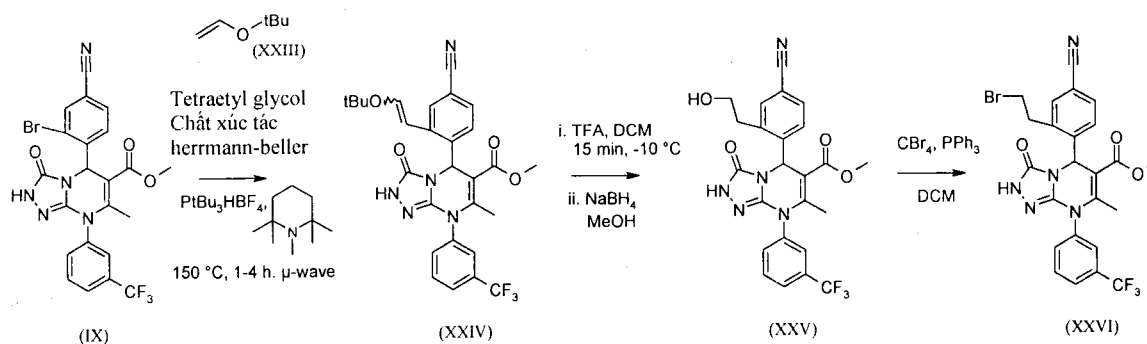


Hợp chất có công thức (XXI) có thể được tạo ra từ hợp chất có công thức (XVIII) bằng cách sử dụng thuốc thử oxy hoá thích hợp như natri clorit và đồng chất khử thích hợp như 2-methyl-2-buten trong hỗn hợp dung môi thích hợp như *tert*-butanol/nước và bằng cách sử dụng bazơ thích hợp như natri dihydrogenphosphat ở nhiệt độ trong phòng. Thông thường, hợp chất có công thức (Ih) trong đó $\text{R}_1 = \text{H}$ có thể thu được từ hợp chất có công thức (XXI) bằng phản ứng với amin (XXII) với sự có mặt của chất ghép cặp như HATU trong dung môi như DMF với sự có mặt của bazơ như triethylamin ở nhiệt độ từ nhiệt độ trong phòng đến 80°C .

Hơn nữa, hợp chất có công thức (Ig) và (Ih) trong đó $R_1 \neq H$ có thể thu được từ hợp chất có công thức (Ig) và (Ih) trong đó $R_1 = H$, bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả đối với việc biến đổi hợp chất có công thức (Ia) thành hợp chất có công thức (Ib) trong sơ đồ A. Sẽ rõ ràng đối với chuyên gia trong lĩnh vực này rằng các chiến lược nhóm bảo vệ thích hợp khác có thể được dự định ở R_1 và việc hợp nhất R_1 (trong đó $R_1 \neq H$) có thể xảy ra ở bước xen giữa bất kỳ trong quá trình tổng hợp hợp chất của sáng chế, (Ig) và (Ih).

Hợp chất có công thức (XXVI) có thể được tạo ra theo sơ đồ J từ hợp chất có công thức (IX). Hợp chất có công thức (XXIV) có thể được tạo ra bằng cách sử dụng ngành hoá học ghép cặp Heck bằng phản ứng với hợp chất vinyl được thế thích hợp (XXIII) với sự có mặt của hệ chất xúc tác/phối tử thích hợp như chất xúc tác Herrmann-Beller/tributylphosphin tetrafloroborat trong dung môi như tetraetylen glycol hoặc dimetoxietan với sự có mặt của bazơ như pentametylpiperidin ở nhiệt độ từ nhiệt độ trong phòng đến 160°C . Hợp chất có công thức (XXV) có thể được tạo ra từ hợp chất có công thức (XXIV) theo bước thuỷ phân và khử bằng cách sử dụng axit như axit trifloaxetic trong dung môi như DCM ở -10°C để thu được hợp chất trung gian aldehyt và chất khử như natri borohydrua trong dung môi như MeOH ở nhiệt độ từ 0°C đến nhiệt độ trong phòng để thu được hợp chất có công thức (XXV). Hợp chất có công thức (XXVI) có thể được tạo ra từ hợp chất có công thức (XXV) bằng cách sử dụng hỗn hợp gồm cacbon tetrabromua/triphenyl phosphin trong dung môi như DCM ở nhiệt độ từ 0°C đến 50°C .

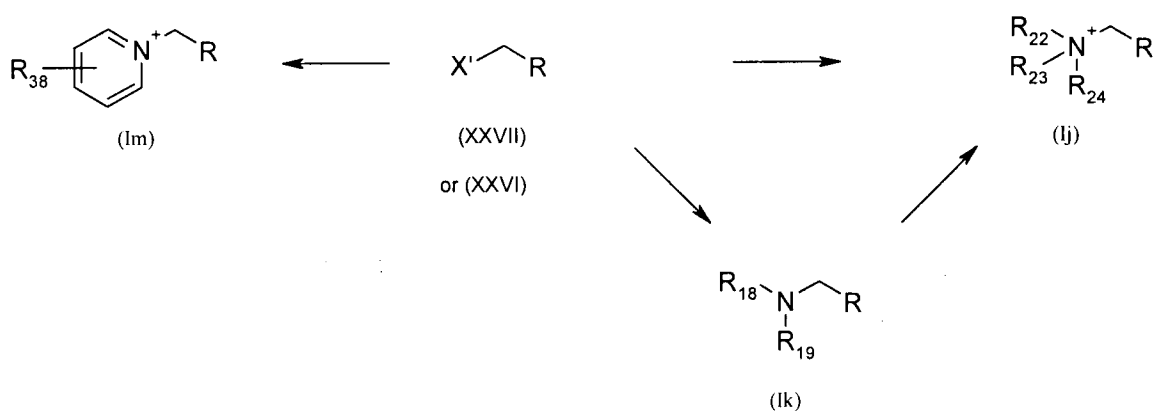
Sơ đồ J



Hợp chất có công thức (Ij), (Ik) hoặc (Im), nghĩa là hợp chất có công thức (I) trong đó R_2 là được xác định như $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkylenN}^+\text{R}_{22}\text{R}_{23}\text{R}_{24}$ (không phải một phần

của sáng chế này), nhóm $(C_1-C_4)\text{alkylenNR}_{18}\text{R}_{19}$ (không phải một phần của sáng chế này), nhóm $[\text{CH}_2]_y\text{G}[\text{CH}_2]_j\text{CH}_2-\text{N}^+\text{pyridini}(\text{R38})$, lần lượt như các phần tử thế, có thể được tạo ra theo sơ đồ K. Tương tự, hợp chất có công thức (Ij), (Ik) hoặc (Im), nghĩa là hợp chất có công thức (I) trong đó R_2 là được xác định như nhóm alkyne- R_y hoặc $\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{R}_x$ có thể được tạo ra theo sơ đồ K. Hợp chất có công thức (Ij), (Ik) hoặc (Im) cũng có thể được tạo ra theo cách tương tự từ hợp chất có công thức (XXVII).

Sơ đồ K



Hợp chất có công thức (Ij) có thể thu được một cách trực tiếp bằng phản ứng alkyl hoá của amin bậc ba thích hợp $\text{R}_{22}\text{R}_{23}\text{R}_{24}\text{N}$, như trimetylamin hoặc dimethylpiperazin, với hợp chất có công thức (XXVII) trong đó X' là nhóm rời chuyển thích hợp ($\text{X}' = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}, \text{Tosylat v.v.}$) và nhóm $-\text{CH}_2\text{R}$ là một phần của hợp chất có công thức (Ij) vẫn còn ngoài việc thế của nó bằng nhóm $(C_1-C_4)\text{alkylenN}^+\text{R}_{22}\text{R}_{23}\text{R}_{24}$. Các điều kiện thông thường có thể bao gồm việc gia nhiệt amin bậc ba trong dung môi như etanol hoặc THF ở nhiệt độ cao nằm trong khoảng từ 60°C đến 150°C , bằng cách sử dụng bức xạ vi sóng.

Theo cách khác, việc biến đổi của hợp chất có công thức (XXVII) thành hợp chất có công thức (Ij) có thể đạt được qua amin bậc ba (Ik) trong đó R_{18} và $\text{R}_{19} \neq \text{H}$. Hợp chất amin bậc ba có công thức (Ik) có thể được tạo ra từ hợp chất có công thức (XXVII) bằng phản ứng với amin bậc hai $\text{R}_{19}\text{R}_{18}\text{NH}$. Các điều kiện phản ứng thông thường bao gồm việc sử dụng bazơ như xeri carbonat hoặc kali carbonat trong dung môi như DMF ở nhiệt độ trong phòng. Việc chuyển hoá của hợp chất có công thức (Ik), trong đó R_{18} và $\text{R}_{19} \neq \text{H}$, thành hợp chất có công thức (Ij) có thể thu được bằng cách sử dụng chất methyl hoá như methyl bromua, methyl iodua hoặc methyl

benzensulfonat. Các điều kiện phản ứng thông thường gồm có việc sử dụng dung môi như MeCN hoặc axeton ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến 60°C trong điều kiện gia nhiệt thông thường hoặc vi sóng.

Hơn nữa, hợp chất amin bậc một và bậc hai có công thức (Ik) cũng có thể được tạo ra từ hợp chất có công thức (XXVII) bằng phản ứng với amoniac hoặc amin bậc một thích hợp $R_{18}NH_2$, lần lượt để thu được amin bậc một hoặc amin bậc hai.

Hợp chất có công thức (Im) có thể thu được một cách trực tiếp bằng phản ứng alkyl hoá của hợp chất chứa pyridin thích hợp như pyridin với hợp chất có công thức (XXVII), trong đó X' là nhóm rời chuyển thích hợp ($X' = Cl, Br, I, Tosylat$ v.v) và nhóm $-CH_2R$ là một phần của hợp chất có công thức (Im) vẫn còn ngoài sự thể của nó bằng nhóm $[CH_2]_yG[CH_2]_jCH_2-N^+pyridini(R38)$. Các điều kiện thông thường có thể bao gồm việc gia nhiệt hợp chất có công thức (XXVII), với pyridin trong dung môi như MeCN hoặc THF ở nhiệt độ cao nằm trong khoảng từ 50°C đến 100°C, bằng cách sử dụng bức xạ vi sóng.

Hợp chất có công thức (Ij), (Ik) hoặc (Im), nghĩa là hợp chất có công thức (I) mà hợp nhất nhóm R_y hoặc R_x (xem sơ đồ F/H) được xác định như $(C_1-C_4)alkylenN^+R_{22}R_{23}R_{24}$, nhóm $(C_1-C_4)alkylenNR_{18}R_{19}$, hoặc nhóm $[CH_2]_yG[CH_2]_jCH_2-N^+pyridini(R38)$, lần lượt là các phần tử thể, cũng có thể được tạo ra theo sơ đồ K từ hợp chất có công thức (XXVI).

Mô tả chi tiết thử nghiệm chung

Các phản ứng không được thực hiện trong khí trơ trừ phi có chỉ định khác và tất cả các dung môi và thuốc thử thương mại được sử dụng như nhận được.

Việc tinh chế bằng sắc ký dùng để chỉ việc tinh chế bằng cách sử dụng hệ tinh chế CombiFlash® Companion hoặc hệ tinh chế Biotage SP1. Khi các sản phẩm được tinh chế bằng cách sử dụng hộp Isolute® SPE Si II, 'hộp Isolute SPE Si' dùng để chỉ cột polypropylen được đóng gói sơ bộ chứa silic oxit hoạt hoá không gắn kết với hạt không đều có kích cỡ trung bình 50µm và độ xốp không đáng kể 60Å. Các phân đoạn chứa sản phẩm yêu cầu (được nhận dạng bằng phân tích TLC và/hoặc LCMS) được gom lại, phân đoạn hữu cơ được loại bỏ bằng việc bay hơi và phân đoạn trong nước

còn lại được làm khô lạnh, để thu được thành phẩm. Khi sắc ký lớp mỏng (TLC) được sử dụng, nó dùng để chỉ silicagel TLC bằng cách sử dụng đĩa, thường là $3 \times 6\text{cm}$ silicagel trên đĩa nhôm dạng lá với bộ chỉ thị huỳnh quang (254nm), (ví dụ Fluka 60778). Các thử nghiệm vi sóng được thực hiện bằng cách sử dụng Biotage Initiator 60TM mà sử dụng bộ cộng hưởng phương thức đơn và cộng hưởng trường động. Nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 250°C có thể đạt được và có thể đạt đến áp suất 30bar.

Quang phổ NMR thu được trên quang phổ kế Varian Unity Inova 400 với đầu dò cộng hưởng bộ ba phát hiện nghịch đảo 5mm vận hành ở 400MHz hoặc trên quang phổ kế Bruker Avance DRX 400 với đầu dò cộng hưởng bộ ba phát hiện nghịch đảo 5mm TXI vận hành ở 400MHz hoặc trên quang phổ kế Bruker Avance DPX 300 với đầu dò tần số kép tiêu chuẩn 5mm vận hành ở 300MHz. Sự dịch chuyển được đưa ra theo ppm so với tetrametylsilan.

Tên hợp chất được tạo ra bằng cách sử dụng dấu hiệu Autonom 2000 trong phần mềm MDL ISISTM/Draw 2.5 SP2.

Điều kiện HPLC điều chế

Hệ HPLC 1

Cột khoá đuôi pha ngược C18 (250×21,2mm cột Gemini với kích cỡ hạt 5μm), tách rửa bằng gradient A: nước; B: MeCN (0,1% axit formic được bổ sung) với tốc độ dòng thường bằng 18mL/phút và gradient 1%/phút gia tăng theo B. Việc dò tia cực tím ở 254nm.

Hệ HPLC 2

Cột khoá đuôi pha ngược C18 (250 × 21,2mm cột Gemini với kích cỡ hạt 5μm), tách rửa bằng gradient A: nước; B: metanol (0,1% axit formic được bổ sung) với tốc độ dòng thường bằng 13mL/phút và gradient 1%/phút gia tăng theo B. Việc dò tia cực tím ở 254nm.

Điều kiện LC-MS phân tích

Phương pháp LC-MS 1

Quang phổ kế khối mạch bốn cực Waters ZQ với cột pha ngược C18 (30 × 4,6mm Phenomenex Luna kích cỡ hạt 3µm), tách rửa bằng A: nước + 0,1% axit formic; B: MeCN + 0,1% axit formic. Gradient:

Gradient – thời gian	dòng (mL/phút)	%A	%B
0,00	2,0	95	5
0,30	2,0	95	5
4,30	2,0	5	95
5,30	2,0	5	95
5,80	2,0	95	5
6,00	2,0	95	5

Phát hiện - MS, ELS, tia cực tím (200µl/phút tách thành nguồn ESI với bộ dò nội dòng HP1100 PDA)

Phương pháp ion hoá MS – Tia điện (ion dương và âm)

Phương pháp LC-MS 2

Quang phổ kế khối mạch bốn cực Waters Micromass ZMD với cột pha ngược C18 (30 × 4,6mm Phenomenex Luna kích cỡ hạt 3µm), tách rửa bằng A: nước + 0,1% axit formic; B: MeCN + 0,1% axit formic. Gradient:

Gradient – thời gian	dòng (mL/phút)	%A	%B
0,00	2,0	95	5
0,50	2,0	95	5
4,50	2,0	5	95
5,50	2,0	5	95
6,00	2,0	95	5

Phát hiện - MS, ELS, tia cực tím (100µl tách thành MS với bộ dò nội tuyến tia cực tím)

Phương pháp ion hoá MS – Tia điện (ion dương và âm)

Phương pháp LC-MS 3

Quang phổ kế khối Waters Micromass ZQ2000 với cột pha ngược C18 (100 ×

2,1mm Acquity BEH với kích cỡ hạt 1,7 μ m) được duy trì ở 40°C, tách rửa bằng A: nước + 0,1% axit formic; B: MeCN + 0,1% axit formic. Theo cách khác, khi được xác định, cột pha ngược C18 (100 $\times$ 2,1mm Acquity UPLC BEH Shield kích cỡ hạt 1,7 μ m) được sử dụng. Gradient:

Gradient – Thời gian	dòng (mL/phút)	%A	%B
0,00	0,4	95	5
0,40	0,4	95	5
6,00	0,4	5	95
6,80	0,4	5	95
7,00	0,4	95	5
8,00	0,4	95	5

Phát hiện - MS, tia cực tím PDA

Phương pháp ion hoá MS – Tia điện (ion dương/âm).

Phương pháp LC-MS 4

Quang phổ kế khối mạch bốn cực Waters Platform LC với cột pha ngược C18 (30 $\times$ 4,6mm Phenomenex Luna kích cỡ hạt 3 μ m), tách rửa với A: nước + 0,1% axit formic; B: MeCN + 0,1% axit formic. Gradient:

Gradient – Thời gian	dòng (mL/phút)	%A	%B
0,00	2,0	95	5
0,50	2,0	95	5
4,50	2,0	5	95
5,50	2,0	5	95
6,00	2,0	95	5

Phát hiện - MS, ELS, tia cực tím (tách - 200 μ l/phút tách thành nguồn ESI với việc phát hiện nội tuyến HP1100 DAD)

Phương pháp ion hoá MS – Tia điện (ion dương và âm).

Phương pháp LC-MS 5

Quang phổ kế mạch bốn cực Waters VG Platform II với cột pha ngược C18 (30 × 4,6mm Luna kích cỡ hạt 3µm), tách rửa với A: nước + 0,1% axit formic; B: MeCN + 0,1% axit formic. Gradient:

Gradient – Thời gian	dòng	%A	%B
0,00	2,0	95	5
0,30	2,0	95	5
4,30	2,0	5	95
5,30	2,0	5	95
5,80	2,0	95	5
6,00	2,0	95	5

Phát hiện - MS, ELS, tia cực tím (tách – 200µl/phút tách thành nguồn ESI với việc phát hiện nội tuyến HP1050 DAD)

Phương pháp ion hoá MS – Tia điện (ion dương và âm)

Hệ MDAP:

Thiết bị: hệ tinh chế vô tận Agilent 1260. Agilent 6100 dây đơn mạch bốn cực LC/MS

Cột: XSELECT CSH Prep C18 5µm OBD, 30X150mm, nhiệt độ trong phòng

Pha động A: 0,1% axit formic trong nước

Pha động B: 0,1% axit formic trong axetonitril

Dòng: 60ml/phút

Chương trình Gradient: từ 10% đến 95%, 22 phút, tạo tâm xung quanh gradient tập chung đặc hiệu

Tiêm mẫu từ 20 đến 60mg/ml dung dịch trong DMSO (+ axit formic tùy ý và nước).

Các từ viết tắt được sử dụng trong phần thử nghiệm:

9-BBN	9-Borabixyclo[3.3.1]nonan
dba	Dibenzylidenaxeton
DCE	Dicloetan

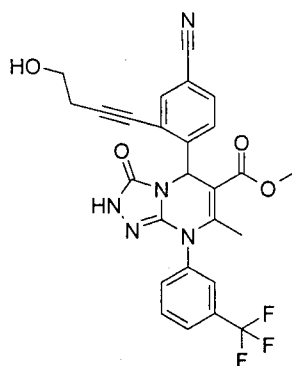
DCM	Diclometan
DIPEA	Di-isopropyletylamin
DMF	<i>N,N</i> -dimetylformamit
DMSO	Dimetylsulphoxit
Dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferocen
Et ₂ O	Dietyl ete
EtOAc	Etyl axetat
HPLC	sắc ký lỏng hiệu năng cao
IMS	tinh thần metyl hoá công nghiệp
LC-MS	Sắc ký lỏng-quang phổ khối
MeCN	Axetonitril
MDAP	Tinh chế tự động dẫn khối lượng
NBS	<i>N</i> -Bromosuxinimit
NMO	<i>N</i> -Metylmorpholin- <i>N</i> -Oxit
Rt	thời gian duy trì
RT	nhiệt độ trong phòng
THF	Tetrahydrofuran

Trong các quy trình mà tiếp theo, một số trong số các vật liệu khởi đầu được nhận dạng qua số “Hợp chất trung gian” hoặc “Ví dụ”. Việc này được đề xuất chỉ nhằm mục đích đối với sự trợ giúp cho các nhà hoá học. Vật liệu khởi đầu có thể không nhất thiết được tạo ra từ mẹ được đề cập đến.

Khi sự tham chiếu được thực hiện đến việc sử dụng quy trình “tương tự” hoặc “tương đương”, như sẽ được đánh giá cao bởi chuyên gia trong lĩnh vực này, quy trình có thể bao gồm các biến đổi nhỏ, ví dụ nhiệt độ phản ứng, lượng thuốc thử/dung môi, thời gian phản ứng, điều kiện hoạt động hoặc điều kiện tinh chế sắc ký.

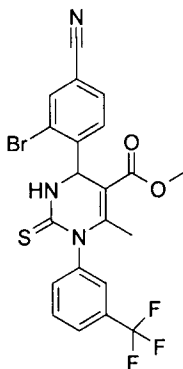
Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1 (Điều chế các hợp chất trung gian)



Metyl este của axit 5-[4-Xyano-2-(4-hydroxy-but-1-ynyl)-phenyl]-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-6-carboxylic (không phải một phần của sáng chế)

Hợp chất trung gian 1

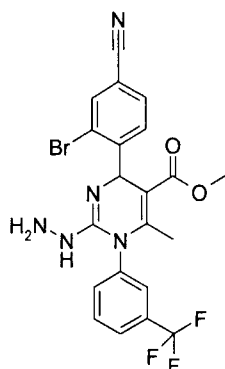


Metyl este của axit 4-(2-Bromo-4-xyanophenyl)-6-metyl-2-thioxo-1-(3-triflometylphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidin-5-carboxylic

Hoà tan 3-triflometylphenylthioure (12,8g, 87mmol), 2-bromo-4-xyanobenzaldehyt (18,3g, 87mmol) và metyl axetoaxetat (10,4mL, 96mmol) trong THF (300mL) trong khí N₂ và sau đó thêm trimetylsilylphosphat (18g) trong THF (50mL) vào và gia nhiệt hỗn hợp ở 75°C. Sau 17 giờ, cho phép hỗn hợp phản ứng mát, rót vào 0,5M HCl (600mL) và khuấy trong 30 phút. Chiết hỗn hợp vào EtOAc. Rửa pha hữu cơ bằng nước, sau đó nước muối và làm khô (Na₂SO₄) trước khi được cô đặc trong chân không. Nghiền chất rắn thu được bằng Et₂O (50mL), lọc và gom chất rắn để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này là chất rắn màu trắng (22,2g).

LC-MS (phương pháp 2): Rt = 4,03 phút, m/z = 432 [M(79Br) + H]⁺

Hợp chất trung gian 2

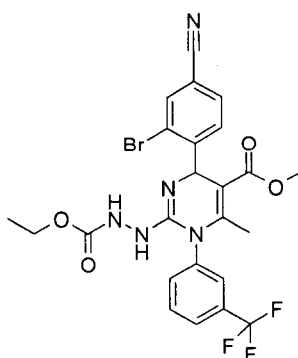


Metyl este của axit 4-(2-Bromo-4-xyanophenyl)-2-hydrazino-6-metyl-1-(3-triflometylphenyl)-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic

Hoà tan hợp chất trung gian 1 (4,6g, 9mmol) trong IMS (350mL), thêm ure hydro peroxit (3,4g, 36,2mmol) vào và khuấy hỗn hợp trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng trước khi thêm hydrazin hydrat (4,1mL, 54,4mmol). Khuấy hỗn hợp trong 2 giờ nữa ở nhiệt độ trong phòng, lọc, gom phần lọc và sau đó khử dung môi đến thể tích nhỏ trong chân không. Phân chia phần còn lại thu được giữa EtOAc và nước muối. Tách lớp hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và làm bay hơi trong chân không. Phần còn lại thu được được sử dụng một cách trực tiếp ở bước tiếp theo.

LC-MS (phương pháp 2): $R_t = 2,49$ phút, $m/z = 508$ [$\text{M}(^{79}\text{Br}) + \text{H}$] $^+$

Hợp chất trung gian 3



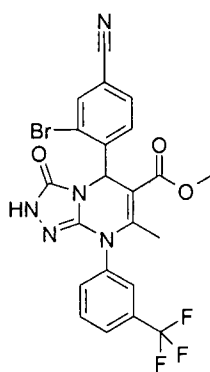
Metyl este của axit 4-(2-Bromo-4-xyanophenyl)-2-(N'-etoxycarbonylhydrazino)-6-metyl-1-(3-triflometylphenyl)-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carboxylic

Hoà tan hợp chất trung gian 2 (khoảng 9mmol) trong DCM (40mL) trong khí N_2 và làm lạnh đến -78°C trước khi thêm triethylamin (1,7mL, 12mmol) và etyl

cloformat (765 μ L, 8mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở -78°C và để cho ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ và sau đó phân chia giữa EtOAc và nước. Tách lớp hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và làm bay hơi trong chân không. Tinh chế phần còn lại thu được bằng sắc ký silicagel tách rửa bằng gradient từ 0 đến 50% EtOAc trong xyclohexan để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này là chất rắn màu vàng (2g trong 2 bước).

LC-MS (phương pháp 2): $R_t = 3,55$ phút, $m/z = 580$ [$\text{M}(^{79}\text{Br})+\text{H}$] $^{+}$

Hợp chất trung gian 4



Metyl este của axit 5-(2-Bromo-4-xyanophenyl)-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometylphenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-6-carboxylic

Đường A

Hoà tan hợp chất trung gian 3 (2g, 3,5mmol) trong IMS (20mL) và gia nhiệt ở 160°C trong 1 giờ bằng cách sử dụng bức xạ vi sóng. Loại bỏ dung môi trong chân không và nghiền phần còn lại thu được bằng Et_2O , lọc và gom chất rắn để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này là chất rắn màu trắng (1,5g).

LC-MS (phương pháp 3): $R_t = 4,65$ phút, $m/z = 534$ [$\text{M}(^{79}\text{Br})+\text{H}$] $^{+}$

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,20 (1H, s), 8,18 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 8,09 (1H, br s), 7,93-7,75 (5H, m), 6,23 (1H, d, $J = 1,2$ Hz), 3,49 (3H, s), 2,13 (3H, s).

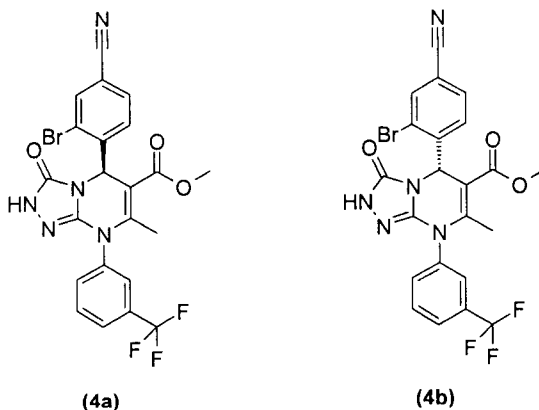
Đường B

Thêm từng phần triphosgen (13,82g) vào hợp chất trung gian 1 (75g, 147mmol) được hoà tan trong DCM khô (1350mL) và 2,6-lutidin (51,3mL) ở 0°C trong khí nito kèm khuấy. Sau 5 phút, làm ấm phản ứng đến 20°C và khuấy trong 25 phút. Làm mát

hỗn hợp phản ứng đến 10°C và thêm qua ống thông vào dung dịch được khuấy chứa hydrazin khan (0,419mol) trong THF (400mL) và MeCN (380mL) được làm mát trong bể nước đá. Sau 5 phút nữa, làm ấm phản ứng đến 20°C và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ¼ giờ. Bổ sung nước (800mL) được khử khí bằng nitơ vào phản ứng và rửa lớp hữu cơ bằng nước hơn nữa (800mL) và sau đó nước muối (500mL). Làm khô lớp hữu cơ (Na₂SO₄) và làm bay hơi trong chân không và hoà tan lại phần còn lại trong toluen (300mL) và một lần nữa làm bay hơi trong chân không. Hoà tan phần còn lại trong toluen (500mL) lần cuối và cô đặc đến trọng lượng khoảng 200g. Pha loãng dung dịch thu được bằng Et₂O (500mL) và cho phép kết tinh. Gôm hợp chất được nêu ở đề mục này bằng việc lọc để thu được chất rắn màu vàng (32,1g). Cô đặc dịch nước cái trong chân không và hoà tan phần còn lại thu được trong DCM và cho phép kết tinh. Gôm chất rắn để thu được sản phẩm nêu ở tiêu đề khác là chất rắn màu vàng (2,56g).

LC-MS (710016978): Rt = 3,39 phút, m/z = 533,9 [M(⁷⁹Br)+H]⁺

Hợp chất trung gian 4a/4b



Metyl este của axit (R) và (S) 5-(2-Bromo-4-xyano-phenyl)-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-6-carboxylic

Chất đồng phân đối ảnh của hợp chất trung gian 4 (155mg, 0,290mmol) được chia tách bằng sắc ký HPLC điều chế trên pha không đối xứng [cột Daicel Chiralpak IC (5µm, 250mm x 10mm, 1% dung môi rửa giải MeOH/DCM, tốc độ dòng 5mL/phút, phát hiện 220nm)] để thu được 69mg chất đồng phân đối ảnh (R) (thứ nhất tách rửa và được gán như 4a) và 71mg chất đồng phân đối ảnh (S) (thứ hai tách rửa và

được gán cho 4b).

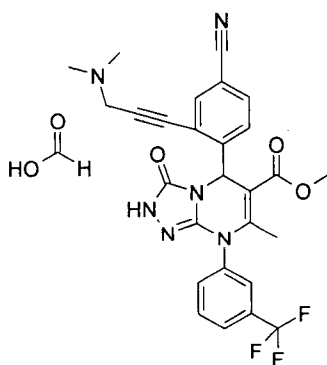
Metyl este của axit 5-[4-Xyano-2-(4-hydroxy-but-1-ynyl)-phenyl]-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-6-carboxylic (ví dụ 1) (không phải một phần của sáng chế)

Hoà tan hợp chất trung gian 4 (150mg, 0,28mmol), 3-butyn-1-ol (42mL, 0,57mmol), *bis*(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (15mg, 0,021mmol) và đồng (I) iodua (6mg, 0,024mmol) trong DMF (1,5mL) và triethylamin (1,5mL) và sau đó làm sạch bằng N₂ trong 5 phút. Sau đó, gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 120°C trong 1 giờ bằng cách sử dụng bức xạ vi sóng. Sau đó, lọc hỗn hợp phản ứng qua nút silic oxit và tinh chế phần còn lại thu được bằng HPLC pha ngược (phương pháp 1) bằng cách sử dụng gradient từ 10 đến 60% (+0,1% axit formic) MeCN trong nước để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này là chất rắn màu trắng nhạt (32mg).

LC-MS (phương pháp 3): Rt = 4,30 phút, m/z = 524 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,14 (1H, s), 7,79 (1H, d, J = 8 Hz), 7,72-7,67 (2H, m), 7,60 (1H, s), 7,54 (2H, dd, J = 8, 2 Hz), 7,37 (1H, d, J = 8 Hz), 6,64 (1H, s), 3,87-3,77 (2H, m), 3,58 (3H, s), 2,76-2,63 (2H, m), 2,58 (1H, s), 2,24 (3H, s).

Ví dụ 2 (hợp chất trung gian, không phải một phần của sáng chế)



Muối metyl este format của axit 5-[4-Xyano-2-(3-dimetyl-amino-prop-1-ynyl)-phenyl]-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-6-carboxylic (hợp chất trung gian, không phải một phần của sáng chế)

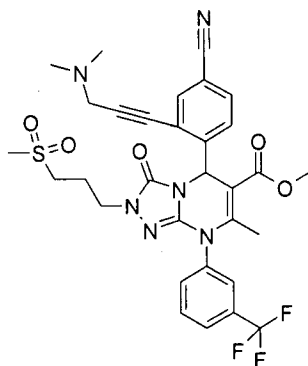
Hoà tan hợp chất trung gian 4 (400mg, 0,75mmol), 1-dimetyl-amino-2-propyn

(160 μ L, 1,5mmol), *bis*(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (79mg, 0,11mmol) và đồng (I) iodua (43mg, 0,23mmol) trong DMF (2,5mL) và trietylamin (2,5mL) và làm sạch bằng N₂ trong 5 phút. Sau đó, gia nhiệt phản ứng ở 125°C trong 50 phút bằng cách sử dụng bức xạ vi sóng. Lọc hỗn hợp phản ứng qua nút xelit và sau đó pha loãng bằng EtOAc. Rửa dung dịch thu được bằng nước muối, làm khô (Na₂SO₄) và làm bay hơi trong chân không. Tinh chế một phần phần còn lại thu được (25mg) bằng HPLC pha ngược (phương pháp 1) bằng cách sử dụng gradient từ 10 đến 40% MeCN trong nước (+0,1% axit formic) và thu được hợp chất được nêu ở đề mục này là chất rắn màu trắng nhạt (11mg).

LC-MS (phương pháp 3): Rt = 3,38 phút, m/z = 537 [M+H]⁺

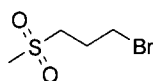
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,30 (1H, br s), 8,28 (1H, s), 7,82-7,71 (3H, m), 7,64-7,58 (3H, m), 7,42 (1H, d, J = 8 Hz), 6,50 (1H, s), 3,84 (1H, d, J = 17 Hz), 3,76 (1H, d, J = 17 Hz), 3,60 (3H, s), 2,60 (6H, s), 2,26 (3H, s).

Ví dụ 3 (điều chế hợp chất trung gian)



Metyl este của axit 5-[4-Xyano-2-(3-dimetylaminoprop-1-ynyl)-phenyl]-2-(3-metansulfonyl-propyl)-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-6-carboxylic (hợp chất trung gian, không phải một phần của sáng chế)

Hợp chất trung gian 5



1-Bromo-3-metansulfonyl-propan

Hoà tan 3-(Metylsulfonyl)-1-propanol (276mg, 2mmol) trong DCM (10mL) và sau đó thêm CBr₄ (730mg, 2,2mmol) vào tiếp theo từng phần PPh₃ (580mg, 2,2mmol) trong khí N₂. Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ. Phân chia hỗn hợp giữa DCM và nước. Tách lớp hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô (Na₂SO₄) và làm bay hơi trong chân không. Tinh chế phần còn lại thu được bằng sắc ký silicagel tách rửa bằng 50% EtOAc trong xyclohexan để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này là chất dầu không màu (297mg).

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 3,63 (2H, t, J = 7 Hz), 3,25-3,20 (2H, m), 3,01 (3H, s), 2,27-2,19 (2H, m).

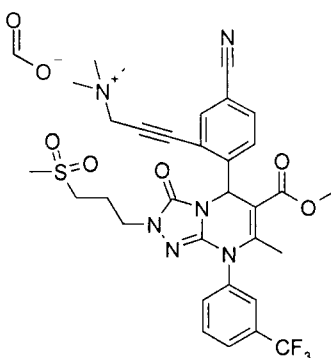
Metyl este của axit 5-[4-Xyano-2-(3-dimetylamino-prop-1-ynyl)-phenyl]-2-(3-metansulfonyl-propyl)-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-6-carboxylic (hợp chất trung gian, không phải một phần của sáng chế)

Hoà tan ví dụ 2 (34,5mg, 0,06mmol) trong DMF (1mL) và sau đó thêm xeri carbonat (25mg, 0,08mmol) và hợp chất trung gian 4 (13mg, 0,06mmol) vào. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Phân chia hỗn hợp giữa EtOAc và nước. Tách lớp hữu cơ, và chiết lớp trong nước bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô (Na₂SO₄) và làm bay hơi trong chân không. Tinh chế phần còn lại thu được bằng sắc ký silicagel tách rửa từ 0 đến 10% (2M NH₃ trong MeOH) trong DCM để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này là chất rắn màu trắng (4mg).

LC-MS (phương pháp 3): Rt = 3,45 phút, m/z = 657 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,82-7,69 (3H, m), 7,63-7,58 (3H, m), 7,43 (1H, d, J = 8 Hz), 6,50 (1H, s), 3,74-3,59 (2H, m), 3,61 (3H, s), 3,55 (2H, s), 2,95-2,90 (2H, m), 2,80 (3H, s), 2,40 (6H, s), 2,24 (3H, s), 2,12-2,04 (2H, m).

Ví dụ 4



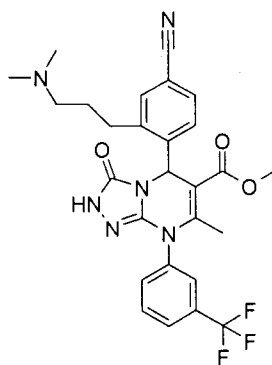
(3-{5-Xyano-2-[2-(3-metansulfonyl-propyl)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-m-tolyl-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-prop-2-ynyl)-trimetyl-amoni format

Hoà tan ví dụ 3 (16mg, 0,02mmol) trong 30% metyl bromua trong dung dịch MeCN (1mL) và sau đó thêm K₂CO₃ (10mg) vào. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng và sau đó làm bay hơi trong chân không. Tinh chế phần còn lại thu được bằng HPLC pha ngược (phương pháp 1) tách rửa từ 10 đến 40% MeCN trong nước (+0,1% axit formic) và thu được hợp chất được nêu ở đề mục này là chất rắn màu trắng (11mg).

LC-MS (phương pháp 3): Rt = 3,45 phút, m/z = 671 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,46 (2H, s), 8,16-8,15 (1H, m), 7,96-7,92 (2H, m), 7,89-7,82 (2H, m), 6,34 (1H, s), 4,78 (1H, d, J = 16 Hz), 4,72 (1H, d, J = 16 Hz), 3,64-3,56 (2H, m), 3,53 (3H, s), 3,27 (9H, s), 3,05-2,92 (2H, m), 2,88 (3H, s), 2,17 (3H, s), 1,86-1,77 (2H, m).

Ví dụ 5 (không phải một phần của sáng chế)



Metyl este của axit 5-[4-Xyano-2-(3-dimetyl-amino-propyl)-phenyl]-7-

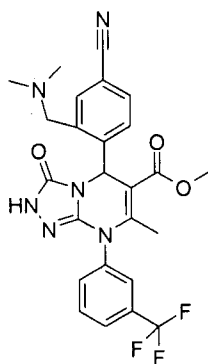
metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-6-carboxylic (không phải một phần của sáng chế)

Hoà tan ví dụ 2 (35mg, 0,06mmol) trong IMS (0,5mL) và sau đó thêm vào huyền phù chứa 10% paladi trên cacbon (khoảng 30mg) trong IMS (0,5mL). Khuấy hỗn hợp trong khí H₂ (khí cầu) trong 2 giờ và sau đó lọc qua Celite[®] và làm bay hơi phần lọc trong chân không. Tinh chế phần còn lại thu được bằng sắc ký silicagel tách rửa từ 0 đến 10% (2M NH₃ trong MeOH) trong DCM để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này là chất rắn màu trắng (6mg).

LC-MS (phương pháp 3): Rt = 3,43 phút, m/z = 541 [M+H]⁺

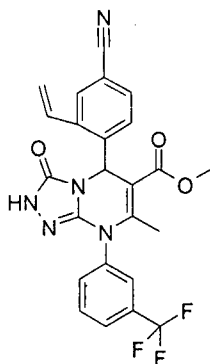
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,80 (1H, d, J = 9 Hz), 7,72 (1H, t, J = 8 Hz), 7,64 (1H, s), 7,59 (1H, d, J = 8 Hz), 7,54 (1H, s), 7,50 (1H, dd, J = 8, 1 Hz), 7,37 (1H, d, J = 8 Hz), 6,28 (1H, s), 3,59 (3H, s), 3,28-3,20 (1H, m), 3,07-2,99 (1H, m), 2,48 (2H, t, J = 7 Hz), 2,28 (6H, s), 2,24 (3H, s), 2,07-1,99 (1H, m), 1,94-1,85 (1H, m).

Ví dụ 6 (điều chế hợp chất trung gian)



Metyl este của axit 5-(4-Xyano-2-dimetylaminometyl-phenyl)-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-6-carboxylic (không phải một phần của sáng chế)

Hợp chất trung gian 6

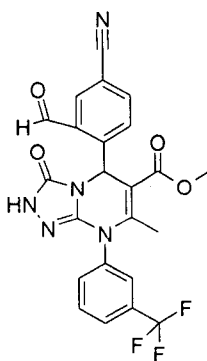


Metyl este của axit 5-(4-Xyano-2-vinyl-phenyl)-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-6-carboxylic

Hoà tan hợp chất trung gian 4 (1,42g, 2,66mmol), tributyl vinyl stannan và paladi-*tetrakis*(triphenylphosphin) trong dioxan (18mL) và vài giọt DMF và làm sạch dung dịch thu được bằng N₂ trong 5 phút. Sau đó, gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 150°C trong 1 giờ bằng cách sử dụng bức xạ vi sóng. Tinh chế hỗn hợp phản ứng bằng sắc ký silicagel tách rửa bằng gradient từ 0 đến 70% EtOAc trong xyclohexan tiếp theo nghiền bằng Et₂O để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này là chất rắn màu trắng nhạt (1,02g).

LC-MS (phương pháp 2): Rt = 3,52 phút, m/z = 482 [M+H]⁺

Hợp chất trung gian 7

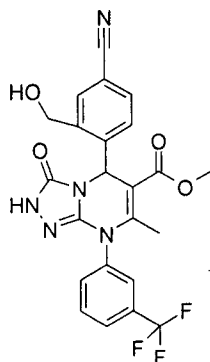


Metyl este của axit 5-(4-Xyano-2-formyl-phenyl)-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-6-carboxylic

Tạo huyền phù hợp chất trung gian 6 (0,8g, 1,66mmol) trong axeton (4,5mL) và nước (0,5mL). Thêm kali osmat dihydrat (31mg, 0,08mmol) vào, tiếp theo NMO (0,39g, 3,32mmol) và khuấy mạnh hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Sau đó, thêm $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (4g, 21,06mmol) vào và pha loãng phản ứng bằng DCM và khuấy trong 20 phút nữa. Lọc hỗn hợp thu được qua xelit và sau đó làm bay hơi trong chân không. Hấp thu phần còn lại thu được vào THF (8mL) và nước (8mL) và sau đó làm mát đến 0°C trước khi thêm natri periodat (0,71g, 3,32mmol) vào. Cho phép hỗn hợp phản ứng ấm đến nhiệt độ trong phòng và sau đó khuấy trong 3 giờ trước khi được pha loãng bằng NaHCO_3 trong nước bão hoà và sau đó chiết bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng NaHCO_3 trong nước bão hoà, sau đó nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và làm bay hơi trong chân không. Tinh chế phần còn lại thu được bằng sắc ký silicagel tách rửa bằng gradient từ 50 đến 70% EtOAc trong xyclohexan để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này là chất rắn màu hồng (0,56g).

LC-MS (phương pháp 1): $R_t = 2,98$ phút, $m/z = 484$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Hợp chất trung gian 8



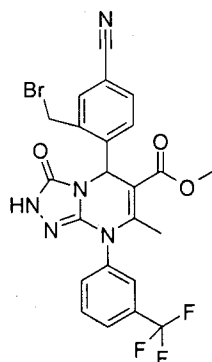
Metyl este của axit 5-(4-Xyano-2-hydroxymetyl-phenyl)-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-6-carboxylic

Hoà tan hợp chất trung gian 7 (273mg, 0,57mmol) trong MeOH (5mL) và thêm natri borohydrua (26mg, 0,68mmol) vào và khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Làm bay hơi hỗn hợp trong chân không và phân chia phần còn lại giữa EtOAc và nước và tách các pha. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và làm bay hơi trong chân không. Nghiền phần còn lại thu được bằng Et_2O , lọc và

gom chất rắn để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này là chất rắn màu trắng nhạt (184mg).

LC-MS (phương pháp 2): Rt = 3,24 phút, m/z = 486 [M+H]⁺

Hợp chất trung gian 9



Metyl este của axit 5-(2-Bromometyl-4-xyano-phenyl)-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-6-carboxylic

Hoà tan hợp chất trung gian 8 (khoảng 0,1mmol) trong DCM 1mL) và làm mát dung dịch đến 0°C. Thêm cacbon tetrabromua (40mg, 0,12mmol) vào, tiếp theo triphenylphosphin (29mg, 0,11mmol) và khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng. Sau 5 giờ, thêm tiếp phần khác chứa cacbon tetrabromua (53mg, 0,16mmol) và triphenylphosphin (42mg, 0,16mmol) vào và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng DCM và rửa bằng nước tiếp theo nước muối, làm khô (Na₂SO₄) và làm bay hơi trong chân không. Tinh chế phần còn lại thu được bằng sắc ký silicagel tách rửa bằng gradient từ 50 đến 80% EtOAc trong xyclohexan để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này là chất rắn màu trắng (19mg).

LC-MS (phương pháp 1): Rt = 3,12 phút, m/z = 548 [M+H]⁺

Metyl este của axit 5-(4-Xyano-2-dimetylaminometyl-phenyl)-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-6-carboxylic (ví dụ 6) (không phải một phần của sáng chế)

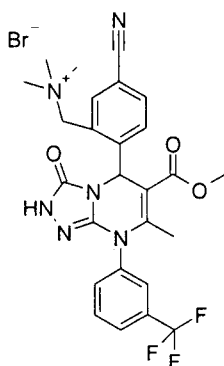
Hoà tan hợp chất trung gian 9 (23mg, 0,04mmol) trong THF (0,5mL), 2M

dimethylamin trong MeOH (0,5mL) và khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng. Sau 2 giờ, làm bay hơi hỗn hợp phản ứng đến khô và tinh chế phần còn lại thu được bằng sắc ký silicagel tách rửa bằng gradient từ 0 đến 5% (2M NH₃ trong MeOH) trong DCM để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này là chất rắn màu trắng (13mg).

LC-MS (phương pháp 3): Rt = 3,38 phút, m/z = 513 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,07 (1H, s), 7,82-7,81 (2H, m), 7,74 (1H, t, J = 8 Hz), 7,65 (1H, s), 7,60 (1H, d, J = 7 Hz), 7,55-7,52 (1H, m), 7,38 (1H, d, J = 8 Hz), 6,31 (1H, s), 4,16 (1H, d, J = 16 Hz), 3,86 (1H, d, J = 16 Hz), 3,61 (3H, s), 2,38 (6H, s), 2,26 (3H, s).

Ví dụ 7

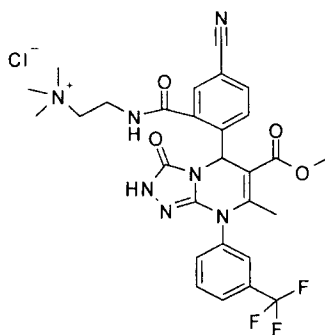


{5-Xyano-2-[6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-trimetyl-amoni bromua

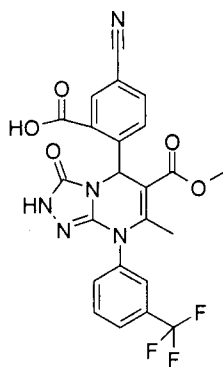
Hoà tan hợp chất trung gian 9 (17mg, 0,03mmol) trong THF (2mL) và 31% trimetylamin trong EtOH (2mL) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 72 giờ. Loại bỏ dung môi trong chân không và tinh chế phần còn lại thu được bằng HPLC pha ngược bằng cách sử dụng gradient từ 10 đến 90% MeCN trong nước để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này là chất rắn màu trắng (6mg).

LC-MS (phương pháp 3): Rt = 3,28 phút, m/z = 527 [M]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,34 (1H, s), 8,11 (2H, s), 8,03 (1H, dd, J = 2 và 8 Hz), 7,95-7,79 (4H, m), 6,48 (1H, s), 5,13 (1H, d, J = 14 Hz), 4,98 (1H, d, J = 14 Hz), 3,52 (3H, s), 3,26 (9H, s), 2,07 (3H, s).

Ví dụ 8

(2-{5-Xyano-2-[6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzoylamino}-etyl)-trimetyl-amoni clorua

Hợp chất trung gian 10

Metyl este của axit 5-(2-Carboxy-4-xyano-phenyl)-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-6-carboxylic

Hoà tan hợp chất trung gian 7 (50mg, 0,1mmol) trong *tert*-butanol (700 μ L) và nước (170 μ L), sau đó thêm natri dihydrogenphosphat (14mg, 0,1mmol) và 2-metyl-2-buten (2M trong THF, 220 μ L, 0,44mmol) vào, tiếp theo natri clorit (40mg, 0,35mmol) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Axit hoá hỗn hợp đến độ pH=1 bằng 1M HCl trong nước và chiết bằng EtOAc và rửa lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô (Na₂SO₄) và làm bay hơi trong chân không để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này là bột màu kem.

LC-MS (phương pháp 1): Rt = 2,77 phút, m/z = 500 [M+H]⁺

(2-{5-Xyano-2-[6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-

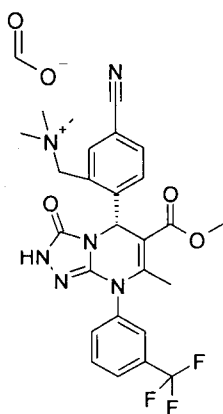
2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzoylamino}-ethyl)-trimethyl-amoni clorua (ví dụ 8)

Hoà tan hợp chất trung gian 10 (0,1mmol) trong DMF (2mL) và thêm diisopropyletylamin (68 μ L, 0,4mmol) vào tiếp theo HATU (57mg, 0,15mmol). Thêm (2-Aminoethyl)trimethylamoni clorua hydroclorua (22mg, 0,12mmol) vào và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Phân chia hỗn hợp giữa EtOAc và nước. Tách lớp hữu cơ, và chiết lớp trong nước bằng EtOAc và rửa lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và làm bay hơi trong chân không. Tinh chế phần còn lại thu được bằng HPLC pha ngược bằng cách sử dụng gradient từ 10 đến 90% MeCN trong nước (+0,1% axit formic) để thu được format có hợp chất được nêu ở đề mục này là chất rắn màu trắng. Tiếp theo tách rửa qua nhựa Amberlite IRA458 clorua, hợp chất được nêu ở đề mục này thu được là chất rắn màu trắng (14 mg).

LC-MS (phương pháp 3): $R_t = 3,28$ phút, $m/z = 584$ $[\text{M}]^+$

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,63 (1H, s), 9,48 (1H, s), 7,98-7,92 (3H, m), 7,88-7,80 (4H, m), 6,40 (1H, m), 3,87-3,71 (2H, m), 3,57 (2H, t, $J = 7$ Hz), 3,41 (3H, s), 3,17 (9H, s), 2,16 (3H, s).

Ví dụ 9



{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-trimethyl-amoni format

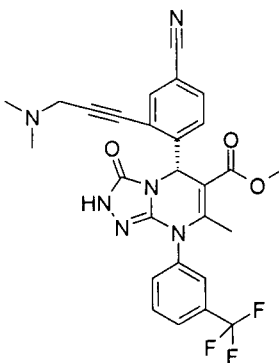
Hợp chất được nêu ở đề mục này được tạo ra từ Hợp chất trung gian 4b (2,05g, 3,81mmol) bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với ví dụ 7. Tiếp theo tinh chế

MDAP hợp chất được nêu ở đề mục này thu được là chất rắn màu trắng (107mg).

LC-MS (phương pháp 3): $R_t = 3,28$ phút, $m/z = 527 [M]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,59 (1H, s), 8,42 (1,6H, s, format) 8,11 (2H, m), 8,04 (1H, dd, $J = 1,7$ và 8,3 Hz), 7,95-7,79 (4H, m), 6,49 (1H, s), 5,13 (1H, d, $J = 14$ Hz), 4,98 (1H, d, $J = 14$ Hz), 3,52 (3H, s), 3,26 (9H, s), 2,07 (3H, s).

Ví dụ 10 (hợp chất trung gian, không phải một phần của sáng chế)

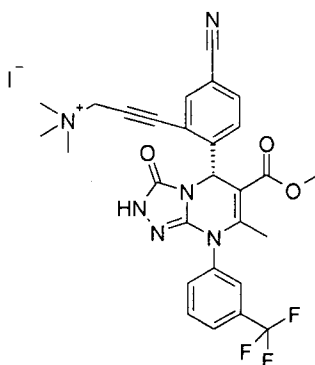


Metyl este của axit (R)-5-[4-Xyano-2-(3-dimetyl-amino-prop-1-ynyl)-phenyl]-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3a]pyrimidin-6-carboxylic (hợp chất trung gian, không phải một phần của sáng chế)

Hoà tan hợp chất trung gian 4b (500mg, 0,94mmol), 1-dimetyl-amino-2-propyn (305 μ l, 3,76mmol), *bis*(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (65mg, 0,093mmol) và đồng (I) iodua (43mg, 0,096mmol) trong dioxan (4mL) và trietylamin (0,48mL) và làm sạch bằng agon trong 5 phút. Sau đó, gia nhiệt phản ứng ở 120°C trong 30 phút bằng cách sử dụng bức xạ vi sóng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat và rửa bằng nước và làm khô lớp hữu cơ (Na_2SO_4) và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần còn lại thu được bằng sắc ký tách rửa từ từ 0 đến 5% (2M NH_3 trong MeOH) trong DCM để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này là gồm màu nâu (159mg).

LC-MS (phương pháp 1): $R_t = 2,48$ phút, $m/z = 537 [M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,75 (1H, br s), 7,80 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,76 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 7,72 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,64 (1H, bs), 7,62-7,54 (2H, m), 7,42 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,48 (1H, m), 3,52 (2H, m), 3,60 (3H, s), 2,38 (6H, s), 2,24 (3H, s).

Ví dụ 11

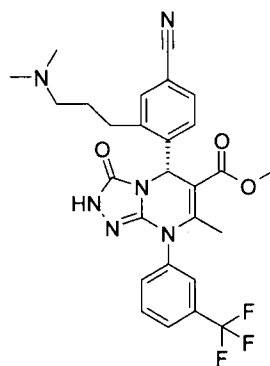
(3-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-prop-2-ynyl)-trimetyl-amoni iodua

Xử lý ví dụ 10 (41mg, 0,076mmol) trong MeCN (1mL) bằng iodometan (24μL, 0,385mmol). Sau 20 phút, cô đặc phản ứng trong chân không và tạo nhấp nháy phần còn lại bằng dietyl ete và gom phần còn lại dạng rắn bằng việc lọc để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này là chất rắn màu nâu nhạt (36mg).

LC-MS (phương pháp 3): Rt = 3,47 phút, m/z = 555,4 [M]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,24 (1H, s), 8,12 (1H, s), 7,95-7,89 (2H, m), 7,85-7,79 (2H, m), 7,71 (1H, dd, J = 1,5, 8,1 Hz), 7,66 (1H, bd, J = 8,1Hz), 6,17 (1H, s), 3,52 (3H, s), 3,48 (2H, t, J = 8,5 Hz), 3,27 (1H, m) 3,13 (9H, s,) 2,97 (1H, m) 2,40 (1H, m), 2,20 (1H, m) và 2,15 (3H, s).

Ví dụ 12 (hợp chất trung gian, không phải một phần của sáng chế)



Đường A

Metyl este của axit (R)-5-[4-Xyano-2-(3-dimetyl-amino-propyl)-phenyl]-7-

metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-6-carboxylic (hợp chất trung gian, không phải một phần của sáng chế)

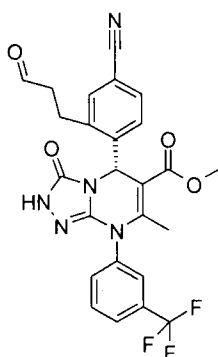
Hợp chất được nêu ở đề mục này được tạo ra từ ví dụ 10 (120mg, 0,223mmol) bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với ví dụ 5 ngoại trừ rằng phản ứng cần phải làm ấm đến 50°C để tiến triển một cách thoả mãn. Tinh chế phần còn lại thu được bằng sắc ký tách rửa từ 3 đến 8% (2M NH₃ trong MeOH) trong DCM để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này là gồm màu nâu (45mg).

LC-MS (phương pháp 3): Rt = 2,55 phút, m/z = 541 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,80 (1H, d, J = 9 Hz), 7,72 (1H, t, J = 8 Hz), 7,64 (1H, s), 7,59 (1H, d, J = 8 Hz), 7,54 (1H, s), 7,50 (1H, dd, J = 8, 1 Hz), 7,37 (1H, d, J = 8 Hz), 6,28 (1H, s), 3,59 (3H, s), 3,28-3,20 (1H, m), 3,07-2,99 (1H, m), 2,48 (2H, t, J = 7 Hz), 2,28 (6H, s), 2,24 (3H, s), 2,07-1,99 (1H, m), 1,94-1,85 (1H, m).

Đường B với ví dụ 12

Hợp chất trung gian 11



Metyl este của axit (R)-5-[4-Xyano-2-(3-oxo-propyl)-phenyl]-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-6-carboxylic

Khử khí huyền phù chứa tri-*tert*-butylphosphoni tetraflororat (163mg, 0,56mmol) và tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) trong dioxan khô (20mL) bằng agon trong 10 phút. Thêm dung dịch chứa Hợp chất trung gian 4b (5,0g, 9,36mmol) trong dioxan khô (30mL) vào dung dịch này, tiếp theo rượu allylic (2,55mL, 37,43mmol) và *N,N*-dixyclohexylmetylamin (4,01mL, 18,72mmol). Khuấy hỗn hợp thu được ở 60°C

trong 30 phút sau đó làm mát, lọc qua xelit và cô đặc trong chân không để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này là bột màu vàng đen mà được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (287 mg).

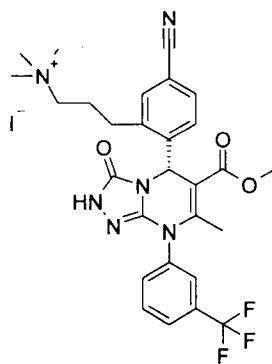
LC-MS (phương pháp 4): $R_t = 3,32/3,49$ phút, $m/z = 512$ $[M+H]^+$

Metyl este của axit (R)-5-[4-Xyano-2-(3-dimethylamino-propyl)-phenyl]-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-6-carboxylic (ví dụ 12) (hợp chất trung gian, không phải một phần của sáng chế)

Thêm dung dịch dimethylamin (2M trong metanol, 37,44mL, 74,88mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian thô 11 (4,79g, 9,36mmol) trong MeOH (80mL) ở 5°C tiếp theo thêm natri xyanoborohydrua (647mg, 10,30mmol), kẽm clorua (647mg, 4,74mmol) và 1M HCl (56mL, 56,0mmol). Khuấy hỗn hợp trong 30 phút và tiếp theo làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau đó, phân chia hỗn hợp thu được giữa DCM và nước và chiết lớp trong nước bằng DCM (x 2) và làm khô lớp hữu cơ gom lại (Na_2SO_4), và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần còn lại thu được bằng sắc ký bằng cách sử dụng hộp Isolute® SPE Si NH_2 tách rửa bằng gradient từ 2 đến 9% (2M NH_3 trong MeOH) trong DCM. Tinh chế tiếp sản phẩm thô bằng hộp NH_2 , tách rửa bằng từ 0 đến 10% MeOH trong EtOAc để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này là bột màu kem (3,9g)

LC-MS (phương pháp 4): $R_t = 2,50$ phút, $m/z = 541$ $[M+H]^+$

Ví dụ 13



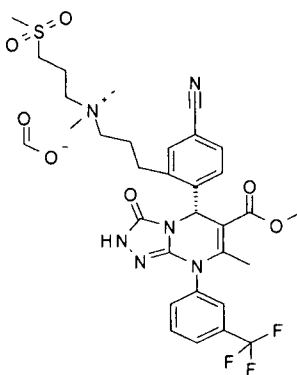
(3-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-propyl)-methyl ester

trimetyl-amoni iodua

Hợp chất được nêu ở đề mục này được tạo ra từ ví dụ 12 (41mg, 0,076mmol) bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với ví dụ 11 để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này là chất rắn màu nâu nhạt (38mg).

LC-MS (phương pháp 3): $R_t = 3,47$ phút, $m/z = 555,4$ $[M]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,24 (1H, s), 8,12 (1H, s), 7,95-7,89 (2H, m), 7,85-7,79 (2H, m), 7,71 (1H, dd, $J = 1,5, 8,1$ Hz), 7,66 (1H, bd, $J = 8,1$ Hz), 6,17 (1H, s), 3,52 (3H, s), 3,48 (2H, t, $J = 8,4$ Hz), 3,27 (1H, m) 3,13 (9H, s), 2,97 (1H, m) 2,40 (1H, m), 2,20 (1H, m) và 2,15 (3H, s).

Ví dụ 14

(3-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-propyl)-(3-metansulfonyl-propyl)-dimetyl-amoni format

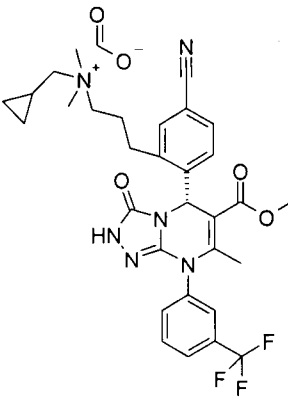
Thêm 1-bromo-3-metansulfonyl-propan (225mg, 1,12mmol) vào dung dịch chứa ví dụ 12 (150mg, 0,28mmol) trong MeCN (2mL). Gia nhiệt hỗn hợp thu được ở 90°C trong 40 phút bằng cách sử dụng bức xạ vi sóng. Loại bỏ dung môi trong chân không và tinh chế phần còn lại thu được bằng sắc ký pha ngược (MDAP), thu được hợp chất được nêu ở đề mục này là chất rắn màu trắng nhạt (65mg)

LC-MS (phương pháp 3): $R_t = 3,53$ phút, $m/z = 661,2$ $[M]^+$

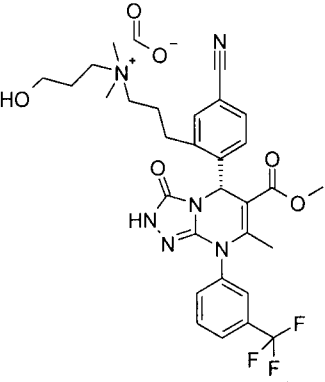
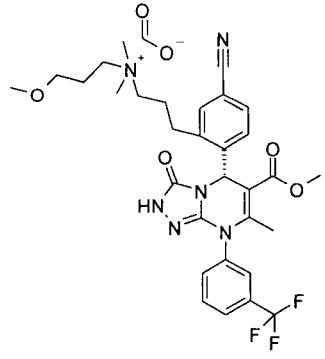
1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,44 (1H, bs), 8,46 (1H, s), 8,14 (1H, s), 7,97-7,91 (2H, m), 7,91-7,87 (2H, m), 7,73 (1H, dd, $J = 1,6, 8,2$ Hz), 7,67 (1H, bd, $J = 8,2$ Hz), 6,20 (1H, s), 3,54 (3H, s), 3,52 (2H, t, $J = 8,3$ Hz), 3,45 (2H, t, $J = 8,3$ Hz), 3,36-3,20

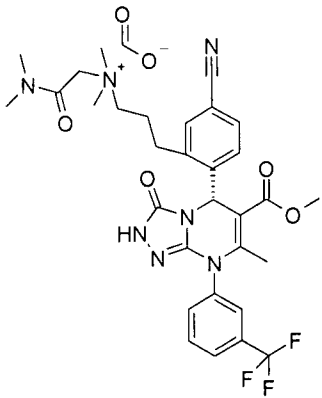
(4H, m), 3,14 (6H, s), 3,07 (3H, s), 2,98 (1H, m), 2,42 (1H, m), 2,26-2,14 (2H, m), 2,17 (3H, s)

Các ví dụ sau đây được tạo ra từ ví dụ 12 và alkyl halogenua được thể thích hợp bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với ví dụ 14:

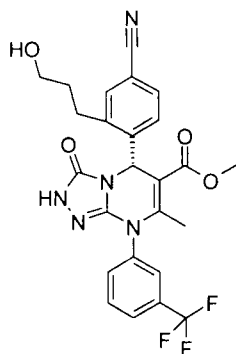
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	LC-MS (phương pháp 3)	NMR
15		(3-{5-Xyano-2-[(R)-6-methoxy-carbonyl-7-methyl-3-oxo-8-(3-trifluoromethyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-propyl)-xyclopropylmethyl-dimethyl-amoni format	Rt = 3,68 phút, m/z = 595,2 [M] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,44 (1H, bs), 8,44 (1H, s), 8,14 (1H, s), 7,98-7,91 (2H, m), 7,88-7,83 (2H, m), 7,73 (1H, dd, J = 1,5, 8,0 Hz), 7,67 (1H, bd, J = 8,2Hz), 6,20 (1H, s), 3,54 (3H, s), 3,52 (2H, t, J = 8,3 Hz), 3,34-3,24 (3H, m), 3,13 (6H, s), 2,99 (1H, m), 2,41 (1H, m), 2,21 (1H, m), 2,17 (3H, s), 1,22 (1H, m), 0,77-0,71 (2H, m), 0,48-0,41 (2H, m)

(tiếp)

16		(3-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-methyl-3-oxo-8-(3-trifluoromethylphenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-propyl)-(3-hydroxypropyl)-dimethyl-amoni format	Rt = 3,60 phút, m/z = 599,3 [M] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,44 (1H, bs), 8,47 (1H, s), 8,14 (1H, s), 7,97-7,89 (2H, m), 7,87-7,80 (2H, m), 7,73 (1H, dd, J = 1,5, 8,0 Hz), 7,67 (1H, bd, J = 8,2Hz), 6,20 (1H, s), 3,54 (3H, s), 3,53-3,38 (7H, m), 3,27 (1H, m), 3,11 (6H, s), 2,99 (1H, m), 2,38 (1H, m), 2,18 (1H, m) 2,17 (3H, s) 1,94-1,85 (2H, m)
17		(3-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-methyl-3-oxo-8-(3-trifluoromethylphenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-propyl)-(3-methoxypropyl)-dimethyl-amoni	Rt = 3,79 phút, m/z = 613,3 [M] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,46 (1H, bs), 8,45 (1H, s), 8,14 (1H, s), 7,97-7,90 (2H, m), 7,87-7,81 (2H, m), 7,73 (1H, dd, J = 1,5, 8,0 Hz), 7,67 (1H, bd, J = 8,2Hz), 6,20 (1H, s), 3,54 (3H, s), 3,51-3,37 (6H, m), 3,28 (3H, s), 3,26 (1H, m) 3,11 (6H,

		format		s), 2,98 (1H, m), 2,40 (1H, m), 2,18 (1H, m) 2,17 (3H, s) 2,04-1,95 (2H, m)
18		(3-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometh yl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-propyl)-dimetyl-carbamoyl-metyl-dimetyl-amoni format	Rt = 3,73 phút, m/z = 626,3[M] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,46 (1H, bs), 8,48 (1H, s), 8,14 (1H, s), 7,97-7,91 (2H, m), 7,87-7,81 (2H, m), 7,73 (1H, dd, J = 1,5, 8,0 Hz), 7,67 (1H, bd, J = 8,2Hz), 6,17 (1H, s), 4,50 (2H, s) 3,77 (2H, t, J = 8,5 Hz) 3,54 (3H, s), 3,30 (6H, s), 3,29 (1H, m), 2,99 (3H, s), 2,97 (1H, m), 2,90 (3H, s) 2,44 (1H, m), 2,20 (1H, m) 2,17 (3H, s)

Hợp chất trung gian 12

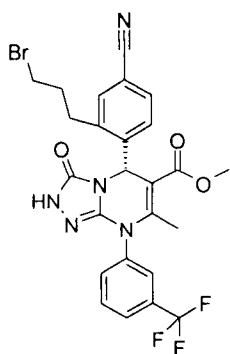


Metyl este của axit (R)-5-[4-Xyano-2-(3-hydroxy-propyl)-phenyl]-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-6-carboxylic

Thêm từng phần natri borohydrua (163mg, 4,30mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 11 (4,30mmol) trong MeOH (40mL) ở 5°C. Khuấy hỗn hợp trong 30 phút và để cho ấm đến nhiệt độ trong phòng. Loại bỏ dung môi trong chân không và phân chia phần còn lại giữa 1N HCl và EtOAc. Chiết lớp trong nước bằng EtOAc (x 2) và làm khô phần chiết hữu cơ gom lại (Na₂SO₄) và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần còn lại thu được bằng sắc ký tách rửa bằng gradient từ 0 đến 10% MeOH trong DCM để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này là bột màu vàng (990mg).

LC-MS (phương pháp 4): Rt = 3,29 phút, m/z = 514 [M+H]⁺

Hợp chất trung gian 13



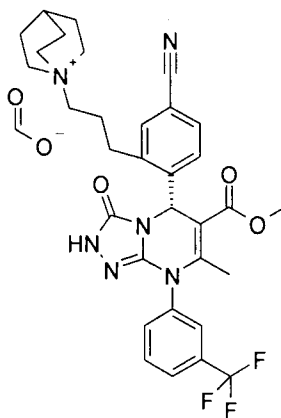
Metyl este của axit (R)-5-[2-(3-Bromo-propyl)-4-xyano-phenyl]-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-6-carboxylic

Thêm carbon tetrabromua (756mg, 2,28mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 12 (780mg, 1,52mmol) trong DCM (20mL) ở 5°C tiếp theo thêm

triphenylphosphin (598mg, 2,28mmol) vào. Khuấy hỗn hợp thu được trong 1,5 giờ và để cho ấm đến nhiệt độ trong phòng. Pha loãng dung dịch bằng DCM và rửa bằng nước và làm khô lớp hữu cơ (Na_2SO_4) và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần còn lại thu được bằng sắc ký tách rửa từ 0 đến 50% EtOAc trong xyclohexan để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này là bột màu vàng (620mg).

LC-MS (phương pháp 4): $R_t = 3,90$ phút, $m/z = 576/578$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (mẫu đồng vị Br)

Ví dụ 19



1-(3-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-propyl)-1-azonia-bixyclo[2.2.2]octan format

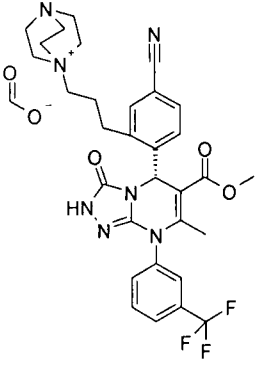
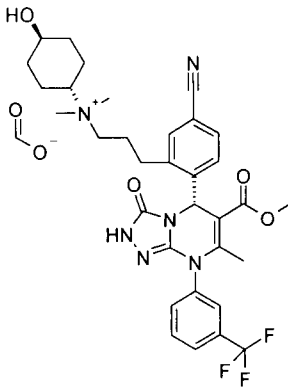
Thêm quinuclidin (77mg, 0,69mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 13 (100mg, 0,17mmol) trong MeCN (2mL). Gia nhiệt hỗn hợp ở 90°C trong 30 phút bằng cách sử dụng bức xạ vi sóng. Loại bỏ dung môi trong chân không và tinh chế phần còn lại bằng sắc ký pha ngược (MDAP), thu được hợp chất được nêu ở đề mục này là chất rắn màu trắng nhạt (98mg).

LC-MS (phương pháp 3): $R_t = 3,80$ phút, $m/z = 607,3$ $[\text{M}]^+$

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,52 (1H, bs), 8,45 (1H, s), 8,14 (1H, s), 7,97-7,91 (2H, m), 7,87-7,81 (2H, m), 7,73 (1H, dd, $J = 1,6, 8,2$ Hz), 7,67 (1H, bd, $J = 8,2$ Hz), 6,19 (1H, s), 3,54 (3H, s), 3,51-3,43 (6H, m), 3,34-3,22 (3H, m), 2,95 (1H, m), 2,36 (1H, m), 2,17 (3H, s), 2,17 (1H, m), 2,10 (1H, m), 1,93-1,85 (6H, m)

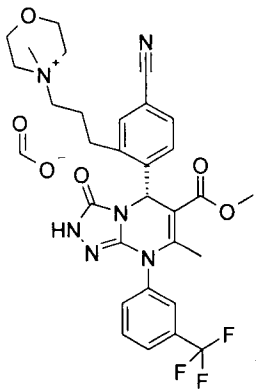
Các ví dụ sau đây được tạo ra từ Hợp chất trung gian 13 và amin bậc ba được

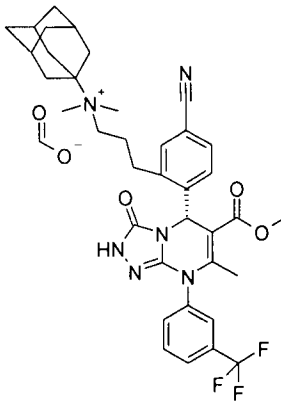
thể tùy ý bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với ví dụ 19:

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	LC-MS (phương pháp 3)	NMR
20		1-(3-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-methyl-3-oxo-8-(3-trifluoromethyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-propyl)-4-aza-1-azonia-bicyclo[2,2,2]octan-2-yl format	Rt = 3,52 phút, m/z = 608,2 [M] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,46 (1H, bs), 8,49 (1H, s), 8,14 (1H, s), 7,97-7,91 (2H, m), 7,87-7,81 (2H, m), 7,73 (1H, dd, J = 1,5, 8,0 Hz), 7,67 (1H, bd, J = 8,2 Hz), 6,20 (1H, s), 3,56-3,30 (8H, m), 3,54 (3H, s), 3,29 (1H, m), 3,10-3,03 (6H, m), 2,97 (1H, m), 2,40 (1H, m), 2,18 (1H, m), 2,17 (3H, s)
21*		(3-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-methyl-3-oxo-8-(3-trifluoromethyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-	Rt = 2,93 phút, m/z = 639,3 [M] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,42 (1H, bs), 8,47 (1H, s), 8,12 (1H, s), 7,97-7,99 (2H, m), 7,87-7,79 (2H, m), 7,73-7,62 (2H, m), 6,19 (1H, s), 3,65-3,38 (3H, m,

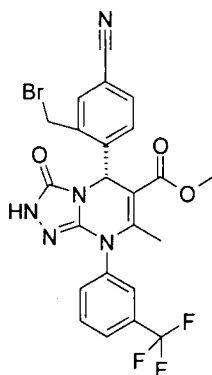
		yl]-phenyl}- propyl)-(4- hydroxy- xyclohexyl)- dimetyl-amoni format		mờ riêng phần theo đỉnh nước), 3,54 (3H, s), 3,22 (1H, m), 3,03 (3H, s), 3,01 (3H, s), 2,93 (1H, m), 2,40 (1H, m), 2,17 (1H, m) 2,15 (3H, s), 2,07 (2H, m), 1,93 (2H, m), 1,59 (2H, m) 1,28 (2H, m)
--	--	--	--	--

(tiếp)

22		4-(3-{5-Xyano- 2-[(R)-6- metoxy- carbonyl-7- metyl-3-oxo-8- (3-triflo- metyl-phenyl)- 2,3,5,8- tetrahydro- [1,2,4]triazolo[4, 3-a]pyrimidin-5- yl]-phenyl}- propyl)-4-metyl- morpholin-4-ium format	Rt = 3,63 phút, m/z = 597,3 [M] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,52 (1H, bs), 8,50 (1H, s), 8,12 (1H, bs), 7,95- 7,90 (2H, m), 7,85-7,80 (2H, m), 7,71 (1H, dd, J = 1,6, 8,1 Hz), 7,65 (1H, bd, J = 8,1Hz), 6,20 (1H, s), 3,96 (4H, m), 3,65 (2H, m, mờ riêng phần theo đỉnh nước), 3,54 (3H, s), 3,49 (4H, m), 3,29 (1H, m), 3,14 (3H, s), 2,98 (1H, m), 2,41 (1H, m), 2,20
----	---	---	--	--

				(1H, m) 2,17 (3H, s)
23*		Adamantan-1-yl-(3-{5-cyano-2-[(R)-6-methoxycarbonyl-7-methyl-3-oxo-8-(3-trifluoromethyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-propyl)-ammonium formate	Rt = 3,33 phút, m/z = 675,4 [M] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,43 (1H, bs), 8,47 (1H, s), 8,12 (1H, bs), 7,96-7,87 (2H, m), 7,87-7,78 (2H, m), 7,72-7,62 (2H, m), 6,21 (1H, s), 3,52 (3H, s), 3,36 (2H, m, mờ riêng phần theo đỉnh nước), 3,22 (1H, m), 2,90 (1H, m), 2,90 (3H, s), 2,88 (3H, s) 2,43 (1H, m), 2,25 (3H, bs), 2,13 (3H, s), 2,08 (7H, m) 1,66 (6H, m)

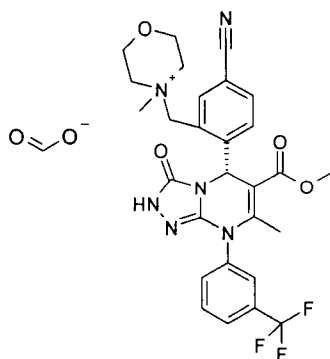
* = vỏ UPLC BEH RP18 thay thế 1,7micron 100mm x 2,1mm được sử dụng trong phương pháp LCMS

Hợp chất trung gian 14

Metyl este của axit (R)-5-(2-Bromometyl-4-xyano-phenyl)-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-6-carboxylic

Hợp chất được nêu ở đề mục này được tạo ra từ Hợp chất trung gian 4b (0,5g, 1,03mmol) bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được dùng để tạo ra Hợp chất trung gian 9 và thu được hợp chất được nêu ở đề mục này là chất gồm không màu (1,26g).

LC-MS (phương pháp 4); Rt = 3,70 phút, m/z = 548,0 [M(⁷⁹Br)+H]⁺

Ví dụ 24

4-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-4-metyl-morpholin-4-ium format

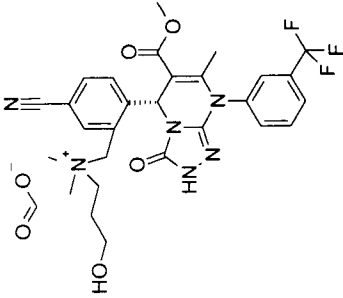
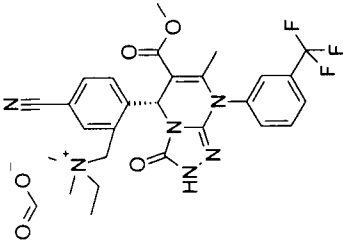
Gia nhiệt hợp chất trung gian 14 (110mg, 0,2mmol) trong *N*-metylmorpholin (6mL) trong agon trong 11 giờ ở 50°C. Phân chia vật liệu thu được giữa EtOAc và

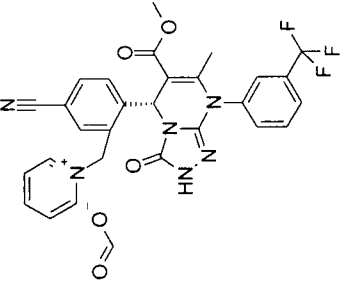
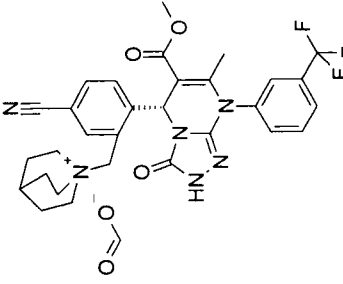
nước và tách lớp trong nước và cho vào tinh chế bằng HPLC (Hệ 1). Cô đặc phân đoạn sản phẩm thô để loại bỏ MeCN và xử lý bằng amoniac trong nước cô đặc (10% theo thể tích) trong 15 phút ở nhiệt độ trong phòng. Tinh chế tiếp dung dịch bằng sắc ký bằng cách sử dụng hộp tuyệt đối C₁₈ và tách rửa từ 0 đến 30% MeCN (+0,1% HCO₂H) để thu được, tiếp theo làm đông khô, sản phẩm nêu ở tiêu đề là chất rắn màu trắng (34 mg).

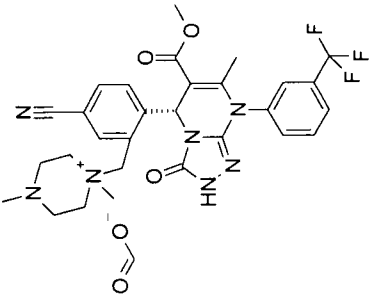
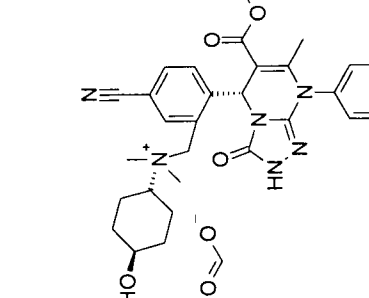
LC-MS (phương pháp 3): Rt = 3,37 phút, m/z = 569,2 [M]⁺

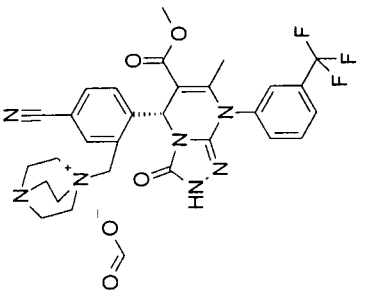
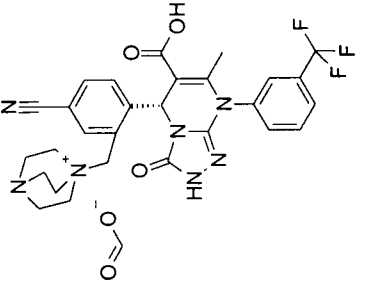
¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 8,43 (1H, s), 8,10 (2H, m), 8,03 (1H, dd, J = 8,0, 1,5 Hz), 7,95-7,79 (4H, m), 6,54 (1H, s), 5,22 (1H, d, J = 13,8 Hz), 5,10 (1H, d, J = 13,8 Hz), 4,09-3,53 (8H, m), 3,54 (3H, s), 3,28 (3H, s) và 2,07 (3H, s).

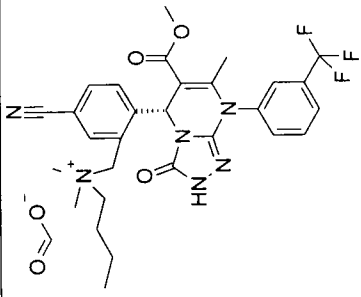
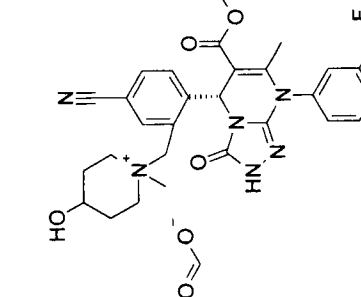
Các ví dụ sau đây được tạo ra từ Hợp chất trung gian 14 bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với ví dụ 24:

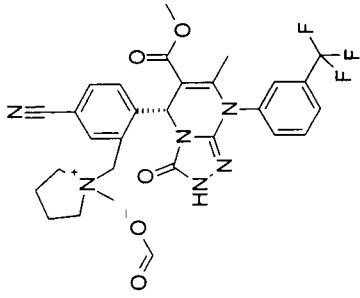
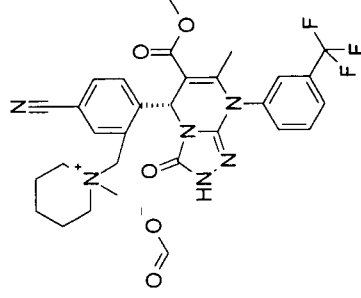
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	LC-MS (phương pháp 3)	NMR
25		{5-xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro- [1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-(3-hydroxy-propyl)-dimetyl-amoni format	Rt = 3,27 phút, m/z = 571,2 [M] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,5 (1H, bs), 8,45 (1H, s), 8,13 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,1 (1H, bs), 8,02 (1H, dd, J = 8, 1,5 Hz), 7,95-7,79 (4H, m), 6,48 (1H, s), 5,11 (1H, d, J = 14,0 Hz), 4,96 (1H, d, J = 14,0 Hz), 3,64, (2H, m), 3,56 (2H, m), 3,53 (3H, s), 3,21 (3H, s), 3,16 (3H, s), 2,07 (3H, s) và 2,02 (2H, m)
26		{5-xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro- [1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-etyl-dimetyl-amoni format	Rt = 3,39 phút, m/z = 541,2 [M] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,41 (1H, bs), 8,41 (1 H, s), 8,12-8,08 (m, 2H), 8,02 (1H, dd, J = 8,0, 1,5 Hz), 7,95-7,79 (4H, m), 6,47 (1H, s), 5,10 (1H, d, J = 14,0 Hz), 4,94 (1H, d, J = 14,1 Hz), 3,65-3,56 (2H, m), 3,5 (3H, s), 3,18 (3H, s), 3,14 (3H, s), 2,07 (3H, s) và 1,39

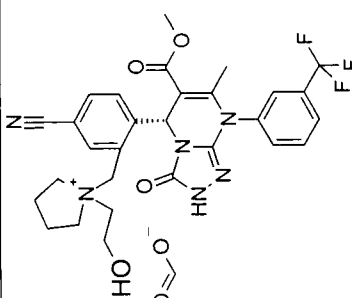
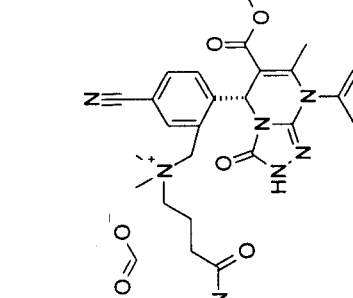
27		1-{5-xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro- [1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-pyridini format	Rt = 3,40 phút, m/z = 547,2 [M] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,36 (2H, d, J = 5,9 Hz), 8,69 (1H, t, J = 7,6 Hz), 8,39 (1,9 H, s), 8,24 (2H, m), 8,16 (1H, bs), 7,96-7,90 (3H, m), 7,86-7,81 (3H, m), 7,77 (1H, m), 6,56 (1H, d, J = 15,1 Hz), 6,14 (1H, d, J = 15,1 Hz), 6,42 (1H, s), 3,55 (3H, s) và 2,18 (3H, s)
28		1-{5-xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro- [1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-1-azonia-bixyclo[2,2,2]octan format	Rt = 3,48 phút, m/z = 579,3 [M] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,49 (1H, bs), 8,37 (1H, s), 8,10 (1H, bs), 8,08 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,01 (1H, dd, J = 8,3, 1,6 Hz), 7,95-7,79 (4H, m), 6,43 (1H, s), (1H, d, J = 14,4 Hz), 4,86 (1H, d, J = 14,4 Hz), 3,78-3,68 (3H, m), 3,65-3,55 (3H, m), 3,53 (3H, s), 2,11-2,06 (1H, m), 2,07 (3H, s) và 1,95-1,85 (6H, m)

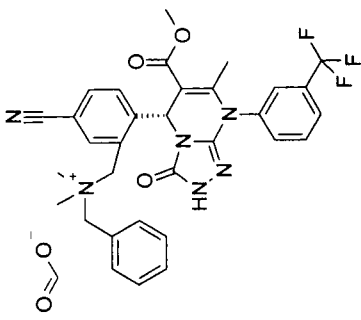
29 	1-{5-cyano-2-[(R)-6-methoxycarbonyl-7-methyl-3-oxo-8-(3-trifluoromethylphenyl)-2,3,5,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-1,4-dimethyl-piperazin-1-ium format	Rt = 2,99 phút, m/z = 582,2 [M]⁺	¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,48 (1H, bs), 8,42 (1H, s), 8,12-8,08 (m, 2H), 8,02 (1H, dd, J = 8,1, 1,6 Hz), 7,95-7,79 (4H, m), 6,51 (1H, s), 5,18 (1H, d, J = 14,1 Hz), 5,05 (1H, d, J = 14,1 Hz), 3,84-3,74 (2H, m), 3,63-3,53 (2H, m), 3,54 (3H, s), 3,15 (3H, s), 2,88-2,79 (2H, m), 2,72-2,61 (2H, m), 2,31 (3H, s) và 2,07 (3H, s))
30 	{5-Xyano-2-[(R)-6-methoxycarbonyl-7-methyl-3-oxo-8-(3-trifluoromethylphenyl)-2,3,5,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-(4-hydroxy-xyclohexyl)-dimetyl-amoni format	Rt = 3,33 phút, m/z = 611,2 [M]⁺	¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,4 (1H, bs), 8,45 (1H, s), 8,12-8,07 (m, 2H), 8,02 (1H, dd, J = 8,1, 1,6 Hz), 7,95-7,79 (4H, m), 6,35 (1H, s), 5,17 (1H, d, J = 13,8 Hz), 4,86 (1H, d, J = 13,8 Hz), 3,77-3,68 (1H, m), 3,53 (3H, s), 3,54-3,45 (1H, m), 3,17 (3H, s), 3,04 (3H, s), 2,36-2,27 (2H, m), 2,10-2,00 (2H, m), 2,09 (3H, s), 1,84-1,68 (2H, m) và 1,38-1,23 (2H, m)

31 	1-{5-xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-4-aza-1-azonia-bixyclo[2,2,2]octan format	Rt = 3,23 phút, m/z = 580,2 [M]⁺	¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,48 (1H, bs), 8,44 (1H, s), 8,10 (1H, bs), 8,08 (1H, d, J = 1,7 Hz), 8,02 (1H, dd, J = 8,2, 1,7 Hz), 7,95-7,79 (4H, m), 6,45 (1H, s), 5,10 (1H, d, J = 14,4 Hz), 4,95 (1H, d, J = 14,4 Hz), 3,67-3,58 (3H, m), 3,55-3,46 (3H, m), 3,53 (3H, s), 3,10-3,02 (6H, m) và 2,08 (3H, s)
32** 	1-{2-[(R)-6-carboxy-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-5-xyano-benzyl}-4-aza-1-azonia-bixyclo[2,2,2]octan format	Rt = 3,00 phút, m/z = 566,2 [M]⁺	¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,04 (1H, bs), 8,27 (1H, s), 8,02 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,92 (1H, bs), 7,95 (1H, dd, J = 8,3, 1,7 Hz), 7,95-7,72 (3H, m), 7,62 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,37 (1H, s), 5,44 (1H, d, J = 14,3 Hz), 4,87 (1H, d, J = 14,3 Hz), 3,67-3,47 (6H, m), 3,08-2,99 (6H, m) và 2,04 (3H, s)

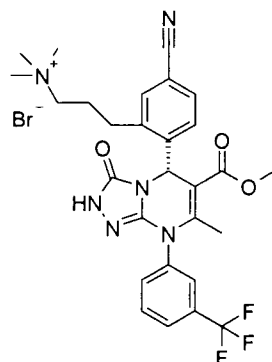
33		Butyl-5-xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-dimetyl-amoni format	Rt = 3,64 phút, m/z = 569,3 [M]⁺	¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,51 (1H, bs), 8,42 (1H, s), 8,12-8,09 (m, 2H), 8,02 (1H, dd, J = 8,2, 1,7 Hz), 7,95-7,79 (4H, m), 6,46 (1H, s), 5,11 (1H, d, J = 14,2 Hz), 4,95 (1H, d, J = 14,2 Hz), 3,61-3,47 (2H, m, mờ riêng phần theo đỉnh nước), 3,53 (3H, s), 3,20 (3H, s), 3,15 (3H, s), 2,07 (3H, s) 1,87-1,77 (2H, m), 1,44-1,34 (2H, m) và 0,98 (3H, t, J = 7,3 Hz)
34		1-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-4-hydroxy-1-metyl-piperidini format	Rt = 3,39 phút, m/z = 583,2 [M]⁺	¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,40 (1H, bs), 8,42 (1H, s), 8,15-8,06 (m, 2H), 8,02 (1H, bd, J = 8,2), 7,95-7,79 (4H, m), 6,48, 6,50 (1H, 2s), 5,2-4,97 (2H, m), 3,92-3,2 (5H, m, mờ riêng phần theo đỉnh nước), 3,53 (3H, s), 3,16, 3,13 (3H, 2s), 2,18-1,98 (2H, m), 2,07 (3H, s), 1,91-1,75 (2H, m)

35 	1-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-1-metyl-pyrrolidini format	Rt = 3,53 phút, m/z = 553,2 [M]⁺	¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,3 (1H, bs), 8,43 (1H, s), 8,14-8,09 (m, 2H), 8,00 (1H, dd, J = 8,2, 1,6 Hz), 7,95-7,79 (4H, m), 6,48 (1H, s), 5,18 (1H, d, J = 14,2 Hz), 5,09 (1H, d, J = 14,2 Hz), 3,88-3,71 (4H, m), 3,53 (3H, s), 3,05 (3H, s), 2,22-2,1 (4H, m) và 2,09 (3H, s)
36 	1-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-1-metyl-piperidini format	Rt = 3,57 phút, m/z = 567,2 [M]⁺	¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,41 (1H, s), 8,13-8,06 (m, 2H), 8,02 (1H, dd, J = 8,2, 1,5 Hz), 7,95-7,79 (4H, m), 6,49 (1H, s), 5,13 (1H, d, J = 14,2 Hz), 5,00 (1H, d, J = 14,2 Hz), 3,73-3,48 (4H, m), 3,54 (3H, s), 3,15 (3H, s), 2,07 (3H, s) 2,01-1,78 (4H, m) 1,74-1,65 (1H, m) và 1,55-1,41 (1H, m)

37 	1-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflormethy1-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-1-(2-hydroxy-etyl)-pyrrolidini format	Rt = 3,50 phút, m/z = 583,2 [M]⁺	¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,42 (1H, s), 8,16 (1H, d, J=1,5Hz), 8,11 (1H, bs), 7,98 (1H, dd, J = 1,5, 8,2 Hz), 7,95-7,79 (4H, m), 6,41 (1H, s), 5,30 (1H, d, J = 14,8 Hz), 5,19 (1H, d, J = 14,8 Hz), 4,03-3,92 (2H, m), 3,90-3,82 (4H, m), 3,75-3,48 (2H, m), 3,54 (3H, s), 2,15-2,04 (4H, m) và 2,08 (3H, s)
38 	{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflormetyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-1-(3-dimetylcarbomoyl-propyl)-dimetyl-amoni format	Rt = 3,50 phút, m/z = 626,2 [M]⁺	¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,43 (1H, s), 8,16 (1H, d, J=1,6Hz), 8,10 (1H, bs), 8,01 (1H, dd, J = 1,6, 8,2 Hz), 7,95-7,79 (4H, m), 6,48 (1H, s), 5,10 (1H, d, J = 14,1 Hz), 4,98 (1H, d, J = 14,1 Hz), 3,57-3,51 (2H, m), 3,54 (3H, s), 3,22 (3H, s), 3,18 (3H, s) 2,97 (3H, s), 2,85 (3H, s) 2,46 (2H, t, J = 6,7 Hz), 2,14-2,02 (2H, m), 2,07 (3H, s)

39		Benzyl-{5-xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-methyl-3-oxo-8-(3-triflometyl)-phenyl]-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-dimetyl-amoni format	Rt = 3,80 phút, m/z = 603,3 [M]⁺	¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,48 (1H, bs), 8,40 (1,7H, s), 8,17 (1H, d, J=1,6Hz), 8,10 (1H, bs), 8,03 (1H, dd, J = 1,6, 8,3 Hz), 7,95-7,79 (4H, m), 7,66-7,51 (5H, m), 6,49 (1H, s), 5,26 (1H, d, J = 14,1 Hz), 5,03 (1H, d, J = 14,1 Hz), 4,87 (1H, d, J = 12,4 Hz), 4,74 (1H, d, J = 12,4 Hz), 3,50 (3H, s) 3,13 (3H, s), 3,11 (3H, s) và 2,08 (3H, s)
----	---	---	--	---

** Ví dụ 32 được tạo thành như sản phẩm phụ trong quá trình tạo ra ví dụ 31 và được tách trong quá trình tinh chế HPLC.

Ví dụ 40

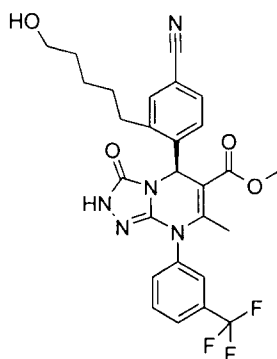
(3-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-propyl)-trimetyl-amoni bromua

Thêm nhỏ giọt 26% dung dịch chứa metyl bromua trong axetonitril (10mL) vào dung dịch chứa ví dụ 12 (2,0g, 3,70mmol) trong MeCN (10mL) ở 5°C. Cho phép hỗn hợp ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 2 giờ. Làm bay hơi dung môi trong chân không. Cho phần còn lại thu được vào 30% MeCN trong nước (30mL) và làm khô lạnh để thu được chất rắn màu trắng (2,05g).

LC-MS (phương pháp 3): Rt = 3,48 phút, m/z = 555,2 [M]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,26 (1H, s), 8,14 (1H, s), 7,96-7,92 (2H, m), 7,87-7,82 (2H, m), 7,73 (1H, dd, J = 1,5, 8,1 Hz), 7,68 (1H, bd, J = 8,1Hz), 6,19 (1H, s), 3,54 (3H, s), 3,51 (2H, t, J = 8,4 Hz), 3,30 (1H, m) 3,15 (9H, s), 2,99 (1H, m) 2,42 (1H, m), 2,22 (1H, m) và 2,17 (3H, s).

Ví dụ 41 (không phải một phần của sáng chế)



Metyl este của axit (S)-5-[4-Xyano-2-(5-hydroxypentyl)-phenyl]-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl

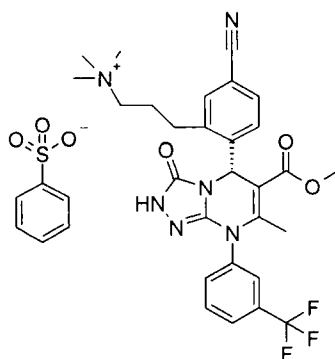
oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-6-
carboxylic

Thêm dung dịch chứa 9-BBN (0,5M trong THF, 2,24ml) vào pent-4-en-1-ol (51mg) trong agon ở 0°C. Sau đó, khuấy dung dịch ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau đó, thêm xeri carbonat (241mg, 0,74mmol), Hợp chất trung gian 4a (200mg, 0,37mmol), PdCl₂(dppf).DCM (30mg, 0,037mmol) và nước (0,2mL) vào. Gia nhiệt hỗn hợp ở hồi lưu trong 6 giờ sau đó thêm DMF (1mL) vào và chưng cất THF trong dòng agon. Gia nhiệt phản ứng ở 115°C trong agon trong 1,5 giờ nữa. Làm mát hỗn hợp và pha loãng bằng EtOAc và nước và làm khô phần chiết hữu cơ (Na₂SO₄) và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần còn lại thu được bằng sắc ký, tách rửa bằng từ 0 đến 10% metanol trong DCM, và sau đó bằng HPLC (Hệ 1) tách rửa từ 20 đến 80% đến MeCN trong nước (+ 0,1% HCO₂H) để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này là chất gồm không màu, (25mg).

C-MS (phương pháp 1): Rt = 3,24 phút, m/z = 542,1 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,69 (1H, s), 7,80 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,72 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,63 (1H, s), 7,58 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,5 (1H, bs), 7,48 (1H, bd, J = 7,4 Hz), 7,33 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,29 (1H, s), 3,59 (3H, s), 3,55 (2H, t, J = 6,16 Hz), 3,33-3,24 (1H, m), 2,95-2,85 (1H, m), 2,24 (3H, s), 1,90-1,68 (2H, m), 1,68-1,47 (4H, m).

Ví dụ 42



(3-{5-Xyano-2-(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl}-phenyl)-propyl)-trimetyl-amoni benzensulfonat

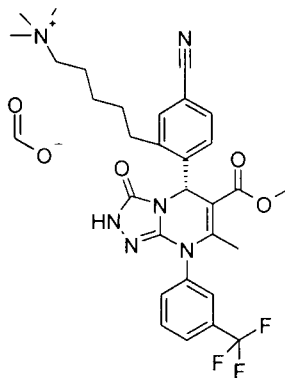
Chuyển hoá nhựa Amberlit IRA 458 'clorua' (40g, ướ́t) thành đường lượng

besylat bằng cách chuyển dung dịch chứa axit benzen sulphonic (400mL, 10% dung dịch trong nước) qua nhựa trong cột thuỷ tinh ở tốc độ dòng từ 5 đến 10mL/phút. Tiếp theo, rửa nhựa bằng nước cho đến khi phần lọc có độ pH = khoảng 5/6. Lưu trữ nhựa “ẩm ướt” trước khi sử dụng. Xử lý dung dịch chứa ví dụ 40 (1g, 1,57mmol) trong bình thót cổ đáy tròn (250mL) bằng 30% MeCN/nước (60mL) và sau đó trộn bằng nhựa besylat (40g, ướt). Khuấy nhẹ hỗn hợp thu được bằng cách quay một cách từ từ bình thót cổ trên thiết bị bay hơi Buchi trong 50 phút ở áp suất không khí. Đặt hàm lượng này vào ống nhựa, sau đó lọc và rửa bằng 30% MeCN/nước và làm khô lạnh phần lọc để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này là chất rắn tinh điện màu trắng (1,01g).

LC-MS (phương pháp 3): Rt = 3,47 phút, m/z = 555,4 [M]⁺

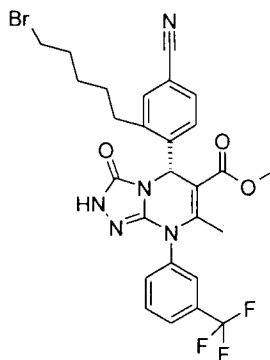
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,24 (1H, s), 8,12 (1H, s), 7,96-7,89 (2H, m), 7,86-7,80 (2H, m), 7,74-7,63 (2H, m), 7,63-7,55 (2H, m, besylat), 7,35-7,27 (3H, m, besylat), 6,17 (1H, s), 3,52 (3H, s), 3,51-3,43 (2H, m), 3,32-3,21 (1H, m) 3,13 (9H, s), 3,03-2,91 (1H, m) 2,40 (1H, m), 2,20 (1H, m), 2,15 (3H, s).

Ví dụ 43



(5-{5-Cyano-2-[(R)-6-methoxycarbonyl-7-methyl-3-oxo-8-(3-trifluoromethyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-pentyl)-trimethyl-amoni format

Hợp chất trung gian 15



Metyl este của axit (R)-5-[2-(5-Bromo-pentyl)-4-xyano-phenyl]-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-6-carboxylic

Hợp chất được nêu ở đề mục này được tạo ra từ Hợp chất trung gian 4b (240mg, 0,45mmol) bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được sử dụng trong ví dụ 41 và Hợp chất trung gian 13 và thu được hợp chất mong muốn là chất gồm màu vàng (90mg).

LC-MS (phương pháp 3): $R_t = 4,12$ phút, $m/z = 604$ $[M(^{79}\text{Br})+H]^+$

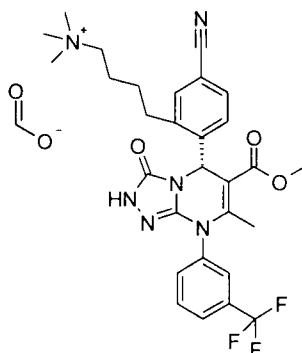
(5-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-pentyl)-trimetyl-amoni format (ví dụ 43)

Hợp chất được nêu ở đề mục này được tạo ra từ Hợp chất trung gian 15 (89mg, 0,15 mmol) bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được sử dụng trong ví dụ 7 và thu được hợp chất mong muốn là chất gồm màu vàng (10mg) tiếp theo tinh chế sắc ký (HPLC hệ 1).

LC-MS (phương pháp 3): $R_t = 3,66$ phút, $m/z = 583,3$ $[M]^+$

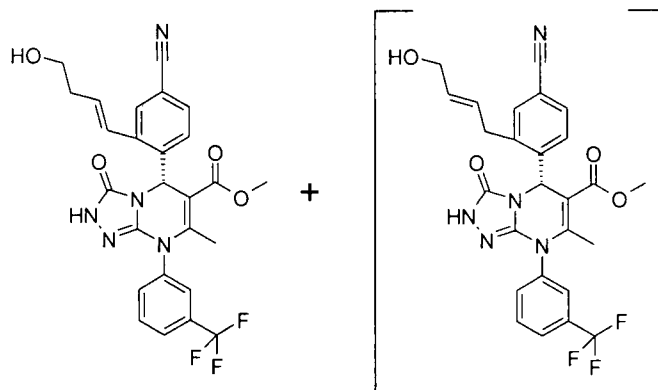
^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,28 (1H, bs), 8,42 (1,6H, s, format), 8,09 (1H, s), 7,95-7,86 (2H, m), 7,84-7,77 (1H, m), 7,69-7,58 (3H, m), 6,18 (1H, s), 3,51 (3H, s), 3,37-3,28 (2H, m) 3,26-3,14 (1H, m), 3,06 (9H, s), 3,07-2,95 (1H, m), 2,14 (3H, s), 1,93-1,70 (4H, m), 1,51-1,39 (2H, m).

Ví dụ 44



(4-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-butyl)-trimetyl-amoni format

Hợp chất trung gian 16



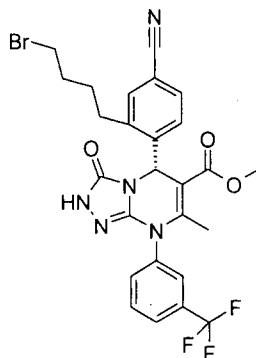
Metyl este của axit (R)-5-[2-(5-Bromo-pentyl)-4-xyano-phenyl]-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-6-carboxylic

Thêm DMF (10mL) vào hỗn hợp gồm Hợp chất trung gian 4b (1,0g, 1,87mmol), but-3-en-1-ol (270mg, 3,74mmol), tri-tertiary-butyl phosphoni tetraflororat (100mg, 0,34mmol), Pd₂(dba)₃ (90mg, 0,10mmol) và dicyclohexylmetyl-amin (1,80mL, 8,42mmol) và khử khí dung dịch thu được trong agon. Sau đó, gia nhiệt hỗn hợp ở 95°C trong 18 giờ. Làm mát hỗn hợp, pha loãng bằng EtOAc và rửa 10% axit xitric trong nước và phân chiết hữu cơ bằng nước muối, sau đó làm khô (Na₂SO₄) và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần còn lại thu được bằng sắc ký, tách rửa bằng từ 0 đến 5% MeOH trong DCM để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này là chất rắn màu vàng (816mg), mà bị nhiễm với hơn 50% sản phẩm phụ chất

đồng phân (được thể hiện trên đây). Vật liệu này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

LC-MS (phương pháp 4): $R_t = 3,35$ phút, $m/z = 526,2$ $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 17



Metyl este của axit (R)-5-[2-(4-Bromo-butyl)-4-xyano-phenyl]-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-6-carboxylic

Hợp chất được nêu ở đề mục này được tạo ra từ Hợp chất trung gian 16 (270mg, 0,51mmol) bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được sử dụng trong ví dụ 5 và Hợp chất trung gian 13 và thu được hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng (260mg).

LC-MS (phương pháp 4): $R_t = 3,99$ phút, $m/z = 589,9$ $[M(^{79}\text{Br})+H]^+$

(4-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-butyl)-trimetyl-amoni format (ví dụ 44)

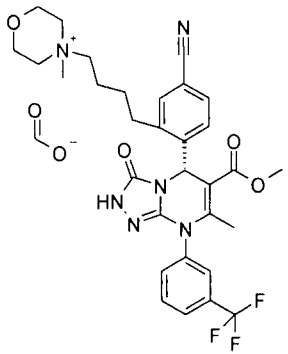
Hợp chất được nêu ở đề mục này được tạo ra từ Hợp chất trung gian 17 (80mg, 0,13mmol) bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được sử dụng trong ví dụ 7 và thu được hợp chất mong muốn là chất rắn tinh điện (44mg) tiếp theo tinh chế sắc ký (HPLC hệ 1).

LC-MS (phương pháp 3): $R_t = 3,52$ phút, $m/z = 569,3$ $[M]^+$

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,40 (1H, bs), 8,49 (1H, s, format), 8,11 (1H, s), 7,95-7,87 (2H, m), 7,85-7,79 (1H, m), 7,74-7,70 (1H, m), 7,70-7,61 (2H, m), 6,18 (1H, s),

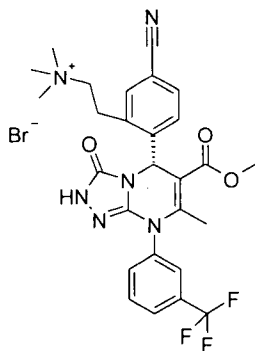
3,52 (3H, s), 3,43-3,35 (2H, m) 3,28-3,18 (1H, m), 3,09 (9H, s), 3,18-3,05 (1H, m, bị mờ), 2,14 (3H, s), 1,95-1,80 (3H, m), 1,80-1,67 (1H, m).

Các ví dụ sau đây được tạo ra từ Hợp chất trung gian 17 và amin bậc ba được thể thích hợp bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với ví dụ 44:

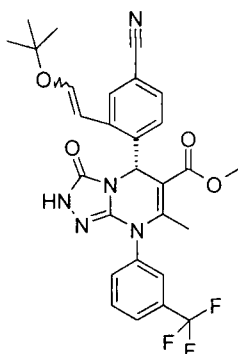
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	LC-MS (phương pháp 3)	NMR
45		1-(4-{5-Xyano-2-[(R)-6-methoxy-carbonyl-7-methyl-3-oxo-8-(3-trifluoromethyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-butyl)-1-azonia-bixyclo[2,2,2]octan format	Rt = 3,53 phút, m/z = 611,3 [M] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,41 (1H, bs), 8,45 (1,4H, s, format), 8,11 (1H, s), 7,95-7,86 (2H, m), 7,85-7,79 (1H, m), 7,73-7,70 (1H, m), 7,72-7,61 (2H, m), 6,19 (1H, s), 4,00-3,89 (4H, m), 3,59-3,50 (2H, m), 3,51 (3H, s), 3,48-3,39 (4H, m), 3,30-3,19 (1H, m), 3,16 (3H, s), 3,13-3,00 (1H, m), 2,15 (3H, s), 1,97-1,72 (4H, m),

46		1-(4-{5-cyano-2-[(R)-6-methoxy-carbonyl-7-methyl-3-oxo-8-(3-trifluoromethyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-butyl)-1-azoniabicyclo[2,2,2]octan format	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 11,39 (1H, bs), 8,41 (1,8H, s, format), 8,11 (1H, bs), 7,96-7,87 (2H, m), 7,85-7,79 (1H, m), 7,72-7,70 (1H, m), 7,70-7,60 (2H, m), 6,17 (1H, s), 3,51 (3H, s), 3,44-3,56 (6H, m), 3,28-3,15 (3H, m), 3,11-3,00 (1H, m), 2,14 (3H, s), 2,08 (1H, m), 1,93-1,67 (10H, m),
----	--	---	--

Ví dụ 47



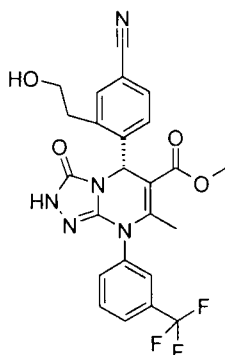
(2-{5-Xyano-2-[*(R)*-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-etyl)-trimetyl-amoni bromua

Hợp chất trung gian 18

Metyl este của axit (R)-5-[2-(2-tert-Butoxy-vinyl)-4-xyano-phenyl]-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-6-carboxylic

Nạp nôi hấp với hỗn hợp gồm Hợp chất trung gian 4b (10g, 18,72mmol), 2-metyl-2-vinyloxy-propan (6,55g, 65,50mmol), tri-tertiary-butyl phosphoni tetrafloborat (540mg, 1,86mmol), chất xúc tác Herrmann-Beller (trans-di(μ -axetotao)*bis*(0-di-o-tolyl-phosphino)benzyl)dipaladi (II) (880mg, 0,94mmol), 1,2,2,6,6-pentametylpiperidin (11,5g, 74,20mmol). Thêm tetra-etylen glycol (140mL) vào và khử khí dung dịch thu được trong agon. Sau đó, gia nhiệt hỗn hợp ở 150°C trong 1 giờ. Làm mát hỗn hợp, pha loãng bằng EtOAc và 10% axit xitric trong nước và rửa phần chiết hữu cơ bằng nước và nước muối, sau đó làm khô (Na_2SO_4) và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần còn lại thu được bằng sắc ký, tách rửa bằng từ 25 đến 75% EtOAc trong xyclohexan để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này là hỗn hợp [3:1] gồm chất đồng phân E/Z và là bột màu vàng (7,95g).

LC-MS (phương pháp 5): $R_t = 3,87$ phút, $m/z = 554,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Hợp chất trung gian 19

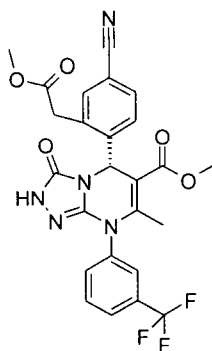
Metyl este của axit (R)-5-[4-Xyano-2-(2-hydroxy-etyl)-phenyl]-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-6-carboxylic

Làm mát dung dịch chứa Hợp chất trung gian 18 (7,87g, 14,20mmol) trong DCM (130mL) đến -10°C bằng cách sử dụng bể muối/nước đá và xử lý nhỏ giọt bằng TFA (6,35mL, 85,47mmol). Sau khi khuấy dung dịch ở -10°C trong 2 giờ, rót dung dịch thu được vào trong dung dịch Na_2CO_3 trong nước được làm mát bằng nước đá. Tách pha hữu cơ và chiết tiếp pha trong nước bằng DCM (70mL) và chuyển lại phần chiết DCM gom lại vào bể muối/nước đá ở -5°C . Thêm từng phần natri borohydrua (1,57g, 41,42mmol) vào và sau khi khuấy trong 15 phút, thêm MeOH (32mL) vào hỗn hợp thu được. Khuấy phản ứng ở -5°C trong 1,5 giờ, thêm nước vào và cho phép hỗn hợp thu được khuấy mạnh trong 15 phút trước khi tách pha hữu cơ. Chiết tiếp pha trong nước bằng DCM và rửa phần chiết hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần còn lại thu được bằng sắc ký, tách rửa bằng EtOAc và thu được hợp chất được nêu ở đề mục này là chất rắn màu kem (3,7g).

LC-MS (phương pháp 5): $R_t = 3,17$ phút, $m/z = 500,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Tổng hợp theo cách khác của Hợp chất trung gian 19:

Hợp chất trung gian 20



Metyl este của axit (R)-5-(4-Xyano-2-metoxycarbonylmetyl-phenyl)-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-6-carboxylic

Nạp lọ vi sóng với Hợp chất trung gian 4b (2,5g, 4,67mmol),

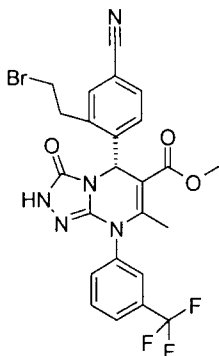
paladi(0)*bis*(dibenzylidenaxeton) (132mg, 0,23mmol), kẽm florua (242mg, 2,34mmol) và DMF khô (12mL), sau đó khử khí trong khí agon. Thêm dung dịch chứa tri(*tert*-butyl)phosphin (1M trong toluen; 475 μ L, 0,19mmol) và 1-(*tert*-butyldimetylsilyloxy)-1-metoxxyethen (3,05mL, 14mmol) vào phản ứng, tiếp theo khử khí tiếp. Gia nhiệt hỗn hợp trong bức xạ vi sóng ở 135°C trong 4 giờ. Thêm tiếp 1-(*tert*-butyldimetylsilyloxy)-1-metoxxyethen (0,7mL, 3,2mmol) vào và gia nhiệt hỗn hợp trong bức xạ vi sóng trong 1 giờ nữa ở 135°C. Phân chia hỗn hợp thu được giữa EtOAc và nước và chiết lớp trong nước bằng EtOAc. Rửa phần chiết hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô (MgSO₄) và sau đó cô đặc trong chân không. Hoà tan phần còn lại thu được trong MeOH, xử lý bằng TFA (5 giọt) và cho phép khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng (quy trình này loại bỏ nhóm TBDMS ra khỏi sản phẩm được silyl hoá được tạo ra ban đầu). Cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không và sau đó tinh chế bằng sắc ký, tách rửa bằng từ 0 đến 100% EtOAc trong xyclohexan, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này là chất rắn màu trắng (1,82g).

LC-MS (phương pháp 4): Rt = 3,45 phút, m/z = 528,3 [M+H]⁺

Metyl este của axit (R)-5-[4-Xyano-2-(2-hydroxy-etyl)-phenyl]-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-6-carboxylic (Hợp chất trung gian 19)

Làm mát dung dịch chứa Hợp chất trung gian 20 (458mg, 0,87mmol) trong THF khan (5mL) trong agon đến 0°C trong bể nước đá. Thêm nhỏ giọt dung dịch chứa lithi borohydrua (1M trong THF; 1,04mL, 1,04mmol) vào. Khuấy dung dịch thu được ở 0°C trong 3 giờ, sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Làm ngừng phản ứng bằng nước và pha loãng bằng EtOAc. Chiết tiếp lớp trong nước bằng EtOAc. Rửa phần chiết hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô (MgSO₄), và tinh chế bằng sắc ký, tách rửa bằng từ 0 đến 5% MeOH trong DCM, để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này là chất rắn màu trắng (115mg).

Hợp chất trung gian 21



Metyl este của axit (R)-5-[2-(2-Bromo-etyl)-4-xyano-phenyl]-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-6-carboxylic

Hợp chất được nêu ở đề mục này được tạo ra từ Hợp chất trung gian 19 (0,30g, 0,60mmol) bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được sử dụng đối với Hợp chất trung gian 13 và thu được hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng (0,24g).

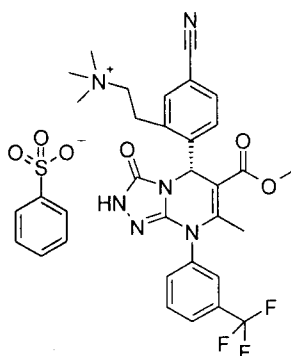
LC-MS (phương pháp 4): Rt = 3,83 phút, m/z = 562,1 [M(⁷⁹Br)+H]⁺

(2-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-etyl)-trimetyl-amoni bromua (ví dụ 47)

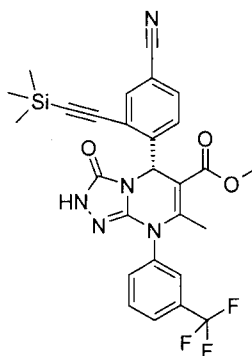
Xử lý nhỏ giọt dung dịch được làm mát (bể nước đá) chứa Hợp chất trung gian 21 (400mg, 0,71mmol) trong MeCN (10mL) bằng dung dịch chứa trimetylamin trong EtOH (50% trọng lượng) và cho phép dung dịch thu được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Cô đặc hỗn hợp trong chân không sau đó nghiền bằng Et₂O và tiếp theo tạo nhấp nháy, gom chất rắn và làm khô trong chân không ở 35°C trong 2 giờ. Phân chia sản phẩm rắn giữa nước (10mL) và EtOAc (10mL) và tách lớp trong nước và làm khô lạnh để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này là chất rắn tinh điện màu trắng.

LC-MS (phương pháp 3) Rt = 3,46 phút, m/z = 541,2 [M]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,30 (1H, bs), 8,13 (1H, bs), 7,97-7,87 (2H, m), 7,86-7,79 (2H, m), 7,78-7,67 (2H, m), 6,27 (1H, s), 4,03-3,93 (1H, m), 3,79-3,62 (2H, m), 3,53 (3H, s), 3,43-3,34 (1H, m, bị mờ), 3,21 (9H, s), 2,17 (3H, s).

Ví dụ 48

(2-{5-Cyano-2-[(R)-6-methoxycarbonyl-7-methyl-3-oxo-8-(3-trifluoromethyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-ethyl)-trimethyl-amoni bromua

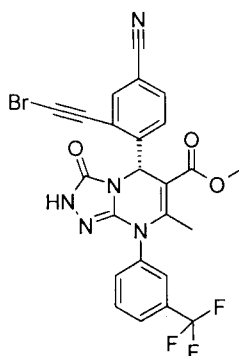
Hợp chất trung gian 22

Methyl este của axit (R)-5-(4-Cyano-2-trimethylsilanyletynyl-phenyl)-7-methyl-3-oxo-8-(3-trifluoromethyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-6-carboxylic

Nạp lọ vi sóng với hỗn hợp gồm Hợp chất trung gian 4b (3,5g, 6,57mmol), etynyl-trimethyl-silan (3,70mL, 26,28mmol), *bis*(triphenylphosphin) paladi(II) diclorua (461mg, 0,66mmol), đồng (II)iodua (136mg, 0,72mmol) và DIPEA (3,40mL, 19,71mmol). Thêm dioxan (16mL) vào và khử khí dung dịch thu được trong agon. Sau đó, gia nhiệt hỗn hợp ở 130°C trong 1,25 giờ. Làm mát phản ứng, pha loãng bằng nước và chiết hỗn hợp bằng EtOAc (x 3) và rửa phần chiết hữu cơ gom lại bằng nước muối, sau đó làm khô (MgSO₄), lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần còn lại thu được bằng sắc ký, tách rửa bằng từ 0 đến 60% EtOAc trong xyclohexan để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này là chất bột màu kem (5,65g).

LC-MS (phương pháp 2): $R_t = 4,18$ phút, $m/z = 552,3$ $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 23

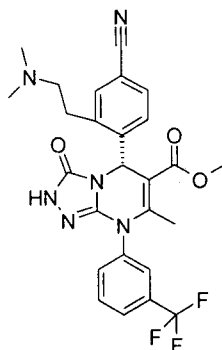


Metyl este của axit (R)-5-(2-Bromoethynyl-4-xyano-phenyl)-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-6-carboxylic

Xử lý dung dịch được khuấy được làm mát (bể nước đá lạnh) chứa Hợp chất trung gian 22 (2,14g, 3,88mmol) trong axeton (40mL) bằng bạc nitrat (66mg, 0,39mmol) tiếp theo NBS (829mg, 4,66mmol). Loại bỏ bể làm mát sau 1 giờ và sau 1 giờ nữa, pha loãng hỗn hợp bằng EtOAc và rót và nước. Tách lớp trong nước và chiết tiếp bằng EtOAc (x 3) và rửa phần chiết hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần còn lại thu được bằng sắc ký, tách rửa bằng từ 0 đến 100% EtOAc trong xyclohexan để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này là bột màu vàng nhạt (1g).

LC-MS (phương pháp 5): $R_t = 3,63$ phút, $m/z = 558,1$ $[M(^{79}Br)+H]^+$

Hợp chất trung gian 24

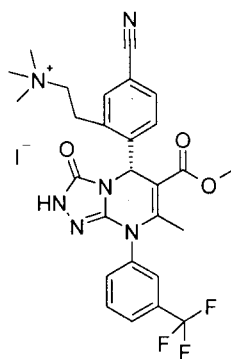


Metyl este của axit (R)-5-[4-Xyano-2-(2-dimetylamino-etyl)-phenyl]-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-

alpyrimidin-6-carboxylic

Xử lý dung dịch chứa Hợp chất trung gian 23 (210mg, 0,38mmol) trong MeCN (0,40mL) bằng dung dịch chứa dimetylamin (2M trong THF; 1,90mL, 3,80mmol) và khuấy hỗn hợp thu được trong 18 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến 0°C và thêm MeOH (3mL) vào, tiếp theo natri borohydrua (71mg, 1,88mmol). Sau khi khuấy trong 1 giờ, rót hỗn hợp thu được vào EtOAc và sau đó rửa bằng nước muối, làm khô (MgSO₄), lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần còn lại thu được bằng sắc ký, tách rửa bằng từ 2 đến 8% (2M NH₃ trong MeOH) trong DCM để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này là chất dầu trong.

LC-MS (phương pháp 4): Rt = 3,52 phút, m/z = 527,2 [M+H]⁺

Hợp chất trung gian 25

(2-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-etyl)-trimetyl-amoni iodua

Thêm metyl iodua (0,25mL, 4,0mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 24 (0,59g, 1,12mmol) trong MeCN (10mL). Làm ấm hỗn hợp thu được đến 50°C và khuấy trong 1,5 giờ. Làm bay hơi dung môi trong chân không để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này là chất rắn màu cam nhạt (0,68g).

LC-MS (phương pháp 1): Rt = 2,39 phút, m/z = 541,3 [M]⁺

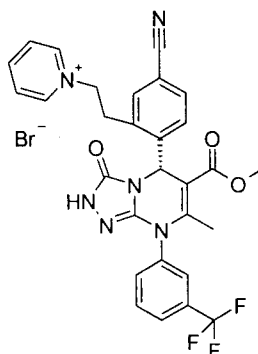
(2-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-etyl)-trimetyl-amoni benzensulfonat (ví dụ 48)

Hợp chất được nêu ở đề mục này được tạo ra từ Hợp chất trung gian 25 (0,68g, 1,02 mmol) bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được sử dụng trong ví dụ 42 và thu được hợp chất mong muốn là chất rắn tinh thể màu vàng nhạt (0,72g).

LC-MS (phương pháp 3): Rt = 3,45 phút, m/z = 541,2 [M]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,30 (1H, bs), 8,13 (1H, bs), 7,97-7,87 (2H, m), 7,86-7,79 (2H, m), 7,78-7,67 (2H, m), 7,62-6,56 (2H, m, besylat), 7,35-7,28 (3H, m, besylat), 6,27 (1H, s), 4,03-3,93 (1H, m), 3,79-3,62 (2H, m), 3,53 (3H, s), 3,46-3,34 (1H, m, bị mờ), 3,21 (9H, s), 2,17 (3H, s).

Ví dụ 49

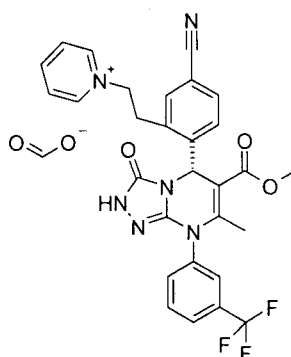


1-(2-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflormetyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-ethyl)-pyridini bromua

Làm ẩm hỗn hợp gồm Hợp chất trung gian 21 (0,40g, 0,71mmol) và pyridin đến 50°C trong 3 giờ sau đó cô đặc trong chân không. Phân chia sản phẩm thô giữa nước và EtOAc và tách lớp trong nước và làm khô lạnh để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này là chất rắn tinh thể màu trắng (0,39g).

LC-MS (phương pháp 3): Rt = 3,48 phút, m/z = 561,2 [M]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,38 (1H, bs), 9,10 (2H, d, J = 5,6 Hz), 8,67 (1H, t, J = 7,7 Hz), 8,23 (2H, t, J = 7,2 Hz), 8,15 (1H, bs), 7,97-7,87 (2H, m), 7,86-7,80 (1H, m), 7,79-7,70 (2H, m), 7,61 (1H, m), 6,43 (1H, s), 5,26-5,07 (2H, m), 3,97-3,84 (1H, m), 3,65-3,52 (1H, m), 3,49 (3H, s), 2,16 (3H, s).

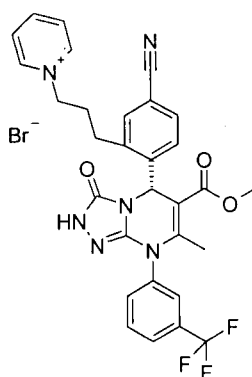
Ví dụ 50

1-(2-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-ethyl)-pyridinini format

Làm ẩm dung dịch chứa Hợp chất trung gian 21 (100mg, 0,18mmol) trong hỗn hợp gồm MeCN (2,5mL) và pyridin (0,15mL, 1,78mmol) đến 70°C trong 18 giờ trong lọ bọc kín. Cô đặc dung dịch thu được trong chân không và tinh chế sản phẩm thô một cách trực tiếp bằng DMAP để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này là chất rắn tinh điện màu trắng (54mg).

LC-MS (phương pháp 3): Rt = 3,52 phút, m/z = 561,2 [M]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,67 (1H, bs), 9,11 (2H, d, J = 5,7 Hz), 8,67 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,46 (1,4H, bs, format), 8,23 (2H, t, J = 7,2 Hz), 8,15 (1H, bs), 7,97-7,87 (2H, m), 7,86-7,80 (1H, m), 7,79-7,69 (2H, m), 7,61 (1H, m), 6,43 (1H, s), 5,27-5,09 (2H, m), 3,97-3,85 (1H, m), 3,65-3,52 (1H, m), 3,49 (3H, s), 2,16 (3H, s).

Ví dụ 51

1-(3-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-propyl)-pyridinini bromide

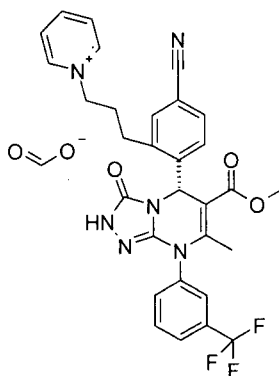
phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-propyl)-pyridini bromua

Hợp chất được nêu ở đề mục này được tạo ra từ Hợp chất trung gian 13 (0,68g, 1,02mmol) và pyridin bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được sử dụng trong ví dụ 19 và thu được hợp chất mong muốn là chất rắn tinh thể màu vàng nhạt (0,72g).

LC-MS (phương pháp 3): $R_t = 3,53$ phút, $m/z = 575,22$ $[M]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,18 (1H, bs), 9,18 (2H, d, $J = 6,6$ Hz), 8,64 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 8,21 (2H, t, $J = 7,2$ Hz), 8,12 (1H, bs), 7,96-7,86 (2H, m), 7,86-7,80 (1H, m), 7,76-7,72 (1H, m), 7,72-7,60 (2H, m), 6,12 (1H, s), 4,79 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 3,50 (3H, s), 3,35-3,24 (1H, m, bị mờ), 3,12-2,99 (1H, m), 2,65-2,53 (1H, m), 2,51-2,40 (1H, m, bị mờ), 2,14 (3H, s).

Ví dụ 52



1-(3-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl)-phenyl]-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-propyl)-pyridini format

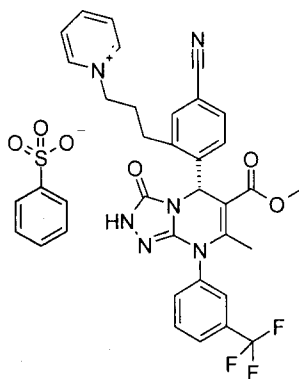
Hợp chất được nêu ở đề mục này được tạo ra từ ví dụ 51 (91mg, 0,14mmol) tiếp theo tinh chế MDAP và thu được hợp chất được nêu ở đề mục này là chất rắn tinh thể màu trắng (59mg).

LC-MS (phương pháp 3): $R_t = 3,52$ phút, $m/z = 575,22$ $[M]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,50 (1H, bs), 9,20 (2H, d, $J = 5,7$ Hz), 8,64 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 8,46 (1,4H, bs, format), 8,21 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 8,12 (1H, bs), 7,96-7,87

(2H, m), 7,86-7,79 (1H, m), 7,76-7,72 (1H, m), 7,72-7,61 (2H, m), 6,12 (1H, s), 4,80 (2H, t, $J = 7,4$ Hz), 3,49 (3H, s), 3,37-3,24 (1H, m, bị mờ), 3,12-2,99 (1H, m), 2,65-2,53 (1H, m), 2,51-2,40 (1H, m, bị mờ), 2,14 (3H, s).

Ví dụ 53



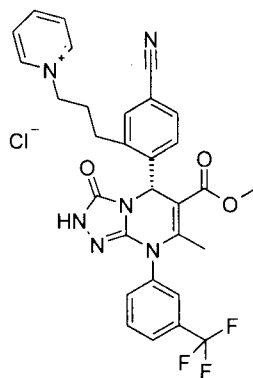
1-(3-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-propyl)-pyridini benzensulfonat

Hợp chất được nêu ở đề mục này được tạo ra từ ví dụ 51 (0,51g, 0,78mmol) bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được sử dụng trong ví dụ 42 và thu được hợp chất mong muốn là chất rắn tinh thể màu vàng nhạt (0,55g).

LC-MS (phương pháp 3): $R_t = 3,50$ phút, $m/z = 575,2$ $[M]^+$

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,23 (1H, bs), 9,18 (2H, d, $J = 6,5$ Hz), 8,64 (1H, t, $J = 7,7$ Hz), 8,21 (2H, t, $J = 7,4$ Hz), 8,12 (1H, bs), 7,95-7,88 (2H, m), 7,86-7,78 (1H, m), 7,76-7,72 (1H, m), 7,72-7,61 (2H, m), 7,61-7,57 (2H, m, besylat), 7,35-7,27 (3H, m, besylat), 6,12 (1H, s), 4,80 (2H, t, $J = 7,4$ Hz), 3,49 (3H, s), 3,37-3,24 (1H, m, bị mờ), 3,12-2,99 (1H, m), 2,65-2,53 (1H, m), 2,51-2,40 (1H, m, bị mờ), 2,14 (3H, s).

Ví dụ 54



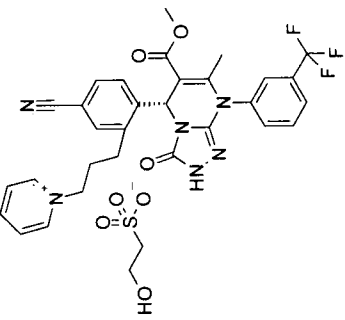
1-(3-{5-Cyano-2-[(R)-6-methoxycarbonyl-7-methyl-3-oxo-8-(3-trifluoromethyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-propyl)-pyridinium chloride

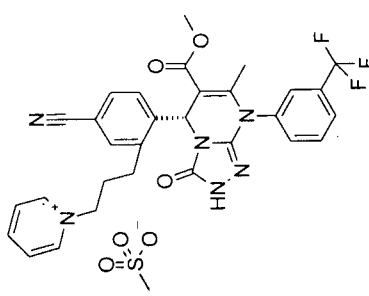
Hợp chất được nêu ở đề mục này được tạo ra từ ví dụ 53 (0,51g, 0,70mmol) bằng cách sử dụng nhựa Amberlit IRA 458 'chlorua' (40g, ướt) và phương pháp tương tự với phương pháp được sử dụng trong ví dụ 42 và thu được hợp chất mong muốn là chất rắn tinh điện màu trắng (0,44g).

LC-MS (phương pháp 3): $R_t = 3,50$ phút, $m/z = 575,2$ $[M]^+$

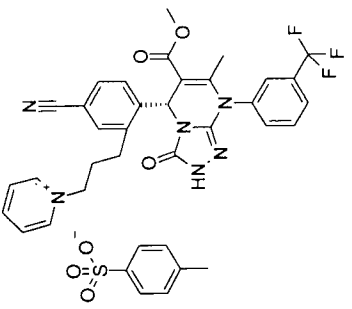
^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,25 (1H, bs), 9,19 (2H, d, $J = 6,7$ Hz), 8,64 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 8,21 (2H, t, $J = 7,0$ Hz), 8,12 (1H, bs), 7,95-7,88 (2H, m), 7,86-7,78 (1H, m), 7,76-7,72 (1H, m), 7,71-7,61 (2H, m), 6,12 (1H, s), 4,80 (2H, t, $J = 7,4$ Hz), 3,49 (3H, s), 3,36-3,23 (1H, m, bị mờ), 3,12-2,99 (1H, m), 2,65-2,53 (1H, m), 2,51-2,40 (1H, m, bị mờ), 2,14 (3H, s).

Các hợp chất sau đây được tạo ra từ ví dụ 51 bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được sử dụng trong ví dụ 42, sử dụng axit thích hợp để tạo ra nhựa IRA-458 mong muốn và thu được hợp chất mong muốn là chất rắn tinh điện màu trắng:

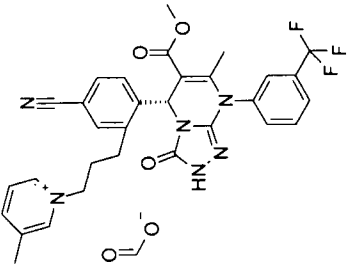
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	LC-MS (phương pháp 3)	NMR
55		1-(3-{5-Xyano-2-[(R)-6-methoxy-carbonyl-7-methyl-3-oxo-8-(3-trifluoromethyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-propyl)-pyridini 2-hydroxy-etansulfonat	Rt = 3,53 phút, m/z = 575,2 [M] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,20 (1H, bs), 9,18 (2H, d, J = 6,6 Hz), 8,64 (1H, t, J = 7,9 Hz), 8,20 (2H, t, J = 7,1 Hz), 8,12 (1H, bs), 7,95-7,88 (2H, m), 7,86-7,78 (1H, m), 7,76-7,72 (1H, m), 7,72-7,60 (2H, m), 6,12 (1H, s), 4,78 (2H, t, J = 7,4 Hz), 4,45 (1H, t, J = 5,8 Hz, isethionat), 3,62 (2H, q, J = 6,5 Hz, isethionat), 3,49 (3H, s), 3,37-3,24 (1H, m, bị mờ), 3,12-2,99 (1H, m), 2,63-2,53 (1H, m, bị mờ), 2,60 (1H, t, J = 6,7 Hz,

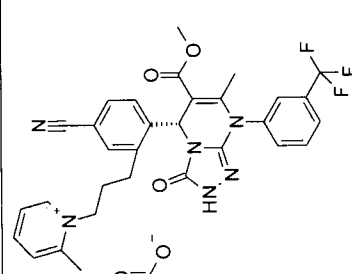
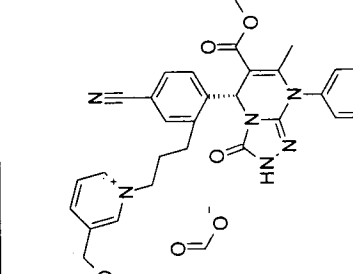
				isethionat), 2,53-2,40 (1H, m, bi m ^ò), 2,14 (3H, s),
		1-(3-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-methyl-3-oxo-8-(3-trifluoromethyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-propyl)-pyridini metansulfonat	Rt = 3,52 phút, m/z = 575,2 [M] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,24 (1H, bs), 9,18 (2H, d, J = 6,7 Hz), 8,64 (1H, t, J = 7,9 Hz), 8,21 (2H, t, J = 7,2 Hz), 8,12 (1H, bs), 7,96-7,87 (2H, m), 7,86-7,78 (1H, m), 7,76-7,73 (1H, m), 7,72-7,60 (2H, m), 6,12 (1H, s), 4,79 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,49 (3H, s), 3,36-3,25 (1H, m, bi m ^ò), 3,12-3,00 (1H, m), 2,63-2,54 (1H, m), 2,53-2,42 (1H, m, bi m ^ò), 2,30 (3H, s), 2,14 (3H, s),

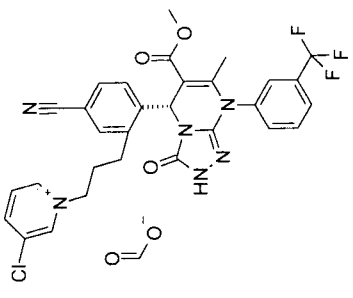
56

57		1-(3-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-methyl-3-oxo-8-(3-trifluoromethyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-propyl)-3-hydroxymethyl-pyridini tosylat	Rt = 3,49 phút, m/z = 575,2 [M]⁺	¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,24 (1H, bs), 9,18 (2H, d, J = 6,2 Hz), 8,64 (1H, t, J = 7,9 Hz), 8,21 (2H, t, J = 7,4 Hz), 8,12 (1H, bs), 7,95-7,88 (2H, m), 7,85-7,78 (1H, m), 7,76-7,72 (1H, m), 7,72-7,61 (2H, m), 7,50-7,45 (2H, m, tosylat), 7,13-7,08 (2H, m, tosylat), 6,12 (1H, s), 4,79 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,49 (3H, s), 3,37-3,25 (1H, m, bị mờ), 3,12-2,99 (1H, m), 2,66-2,53 (1H, m), 2,51-2,40 (1H, m, bị mờ), 2,28 (3H, s), 2,14 (3H, s),
----	---	--	--	---

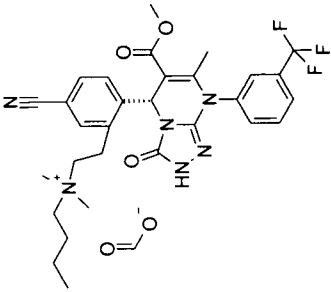
Các ví dụ sau đây được tạo ra từ Hợp chất trung gian 13 và pyridin được thể thích hợp bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với ví dụ 19:

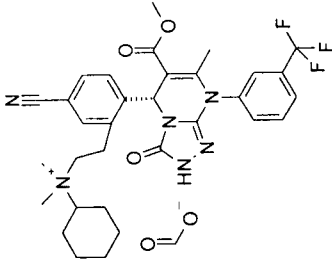
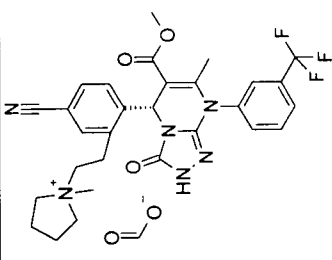
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	LC-MS (phương pháp 3)	NMR
58		1-(3-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-methyl-3-oxo-8-(3-trifluoromethyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-alpyrimidin-5-yl]-phenyl}-propyl)-3-methyl-pyridini format	Rt = 3,61 phút, m/z = 589,2 [M] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,46 (1H, bs), 9,09 (1H, s), 9,01 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,49 (1,3H, bs, format), 8,46 (1H, s), 8,12 (1H, bs), 8,12-8,05 (1H, m), 7,97-7,87 (2H, m), 7,85-7,79 (1H, m), 7,74-7,71 (1H, m), 7,71-7,60 (2H, m), 6,11 (1H, s), 4,73 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,49 (3H, s), 3,37-3,25 (1H, m, bị mờ), 3,11-2,99 (1H, m), 2,64-2,52 (1H, m, bị mờ), 2,51 (3H, bs, bị mờ), 2,51-2,41 (1H, m, bị mờ), 2,14 (3H, s),

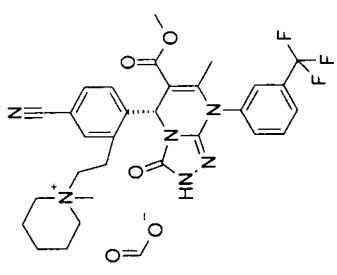
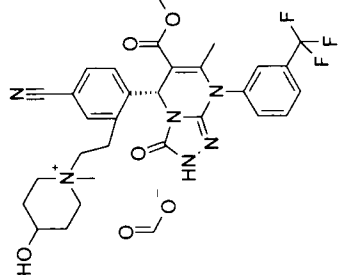
59 	1-(3-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-methyl-3-oxo-8-(3-trifluoromethyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-propyl)-2-methyl-pyridini format	Rt = 3,59 phút, m/z = 589,2 [M]⁺	¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,43 (1H, bs), 9,08 (1H, d, J = 6,1 Hz), 8,50 (1H, t, J = 7,7 Hz), 8,46 (1,4H, bs, format), 8,12 (1H, bs), 8,08 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,04-7,98 (1H, m), 7,96-7,88 (2H, m), 7,85-7,77 (2H, m), 7,72-7,60 (2H, m), 6,17 (1H, s), 4,74 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,50 (3H, s), 3,40-3,28 (1H, m), 3,14-3,03 (1H, m), 2,92 (3H, s), 2,61-2,48 (1H, m, bị mờ), 2,43-2,28 (1H, m), 2,15 (3H, s),
60 	1-(3-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-methyl-3-oxo-8-(3-trifluoromethyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-propyl)-3-hydroxymethyl-pyridini format	Rt = 3,47 phút, m/z = 605,2 [M]⁺	¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,32 (1H, bs), 9,15 (1H, s), 9,06 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,53 (1H, t, J = 7,9 Hz), 8,46 (1,4H, bs, format), 8,19-8,13 (1H, m), 8,12 (1H, bs), 7,95-7,87 (2H, m), 7,85-7,78 (1H, m), 7,75-7,72 (1H, m), 7,71-7,60 (2H, m), 6,12 (1H, s), 4,79 (2H, t, J = 7,3 Hz), 4,75 (2H, s), 3,49 (3H, s), 3,36-3,25 (1H, m), 3,12-3,2,99 (1H, m), 2,61-2,52 (1H, m), 2,49-2,39 (1H, m, bị mờ), 2,14 (3H, s),

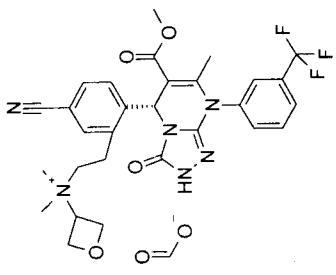
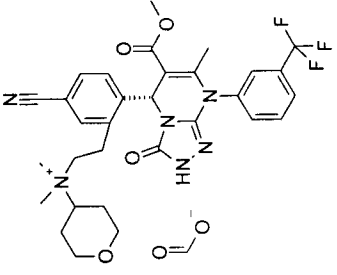
61		3-Cl-1-(3-{5-cyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-propyl)-pyridini format Rt = 3,62 phút, m/z = 609,2 [M]⁺	¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,27 (1H, bs), 9,56 (1H, s), 9,25-9,14 (1H, m), 8,81 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,43 (1,5H, bs, format), 8,28-8,20 (1H, m), 8,12 (1H, bs), 7,96-7,88 (2H, m), 7,86-7,78 (1H, m), 7,76-7,72 (1H, m), 7,71-7,61 (2H, m), 6,13 (1H, s), 4,79 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,51 (3H, s), 3,38-3,27 (1H, m), 3,13-3,01 (1H, m), 2,65-2,54 (1H, m), 2,53-2,45 (1H, m, bị mờ), 2,15 (3H, s),
----	---	--	---

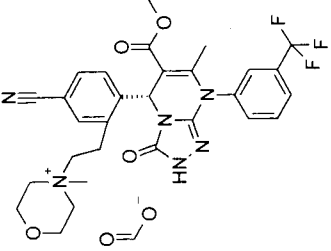
Các ví dụ sau đây được tạo ra từ Hợp chất trung gian 23 và amin bậc hai được thể thích hợp bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được sử dụng lần lượt đối với Hợp chất trung gian 24 và Hợp chất trung gian 25. Tiếp theo tính chế bằng MDAP và làm khô lạnh, hợp chất được nêu ở đề mục này thu được là chất rắn tinh điện màu trắng:

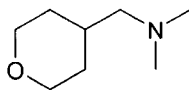
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	LC-MS (phương pháp 3)	NMR
62		Butyl-(3-{5-xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-etyl)-dimetyl-amoni format	Rt = 3,75 phút, m/z = 583,3 [M] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,55 (1H, bs), 8,53 (1H, s, format), 8,14 (1H, s), 7,97-7,88 (2H, m), 7,87-7,80 (2H, m), 7,78-7,73 (1H, m), 7,73-7,67 (1H, m), 6,24 (1H, s), 4,04-3,95 (1H, m), 3,74-3,60 (2H, m), 3,54 (3H, s), 3,18 (6H, s), 3,44-3,29 (3H, m, bị mờ), 2,16 (3H, s), 1,82-1,71 (2H, m), 1,41-1,29 (2H, m), 0,96 (3H, t, J = 8 Hz),

63		(3-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-methyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-ethyl)-xyclohexyl-dimethylamoni format	Rt = 3,80 phút, m/z = 609,4 [M] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,52 (1H, bs), 8,43 (1,6H, s, format), 8,14 (1H, s), 7,97-7,87 (3H, m), 7,87-7,79 (1H, m), 7,78-7,73 (1H, m), 7,73-7,66 (1H, m), 6,23 (1H, s), 4,08-3,97 (1H, m), 3,73-3,24 (4H, m, bị mờ), 3,54 (3H, s), 3,18-3,12 (6H, m), 2,28-2,18 (2H, m), 2,16 (3H, s), 1,94-1,83 (2H, m), 1,69-1,44 (3H, m), 1,43-1,22 (2H, m), 1,22-1,04 (1H, m),
64		1-(3-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-methyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-ethyl)-1-methyl-pyrrolidini format	Rt = 3,51 phút, m/z = 567,3 [M] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,32 (1H, rất rộng s), 8,44 (1,4H, s, format), 8,13 (1H, bs), 7,97-7,86 (3H, m), 7,86-7,79 (1H, m), 7,79-7,67 (2H, m), 6,27 (1H, s), 4,07-3,95 (1H, m), 3,83-3,28 (7H, m, bị mờ), 3,53 (3H, s), 3,21 (3H, s), 2,22-2,12 (7H, m),

65		1-(3-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-methyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-ethyl)-1-methyl-piperidini format	Rt = 3,59 phút, m/z = 581,2 [M] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,46 (1H, bs), 8,38 (1,7H, s, format), 8,08 (1H, bs), 7,92-7,82 (3H, m), 7,82-7,74 (1H, m), 7,74-7,68 (1H, m), 7,68-7,62 (1H, m), 6,18 (1H, s), 4,17-4,05 (1H, m), 3,67-3,21 (7H, m, bị mờ), 3,49 (3H, s), 3,18 (3H, s), 2,11 (3H, s), 1,96-1,72 (4H, m), 1,58-1,48 (2H, m),
66		1-(3-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-methyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-ethyl)-4-hydroxy-1-methyl-piperidini format	Rt = 3,44 phút, m/z = 597,3 [M] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,52 (1H, bs), 8,43 (1,4H, s, format), 8,13 (1H, bs), 7,97-7,87 (3H, m), 7,87-7,79 (1H, m), 7,79-7,73 (1H, m), 7,73-7,66 (1H, m), 6,23 & 6,26 (1H tổng, 2s, chất đồng phân), 4,21-4,05 (1H, m), 3,93-3,17 (9H, m, bị mờ), 3,53 (3H, s), 3,27 & 3,22 (3H tổng, 2s, chất đồng phân), 2,16 (3H, s), 2,19-1,99 (2H, m), 1,89-1,69 (2H, m),

67 	(3-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-methyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-ethyl)-dimethyl-oxetan-3-yl-amon format	Rt = 3,44 phút, m/z = 583,3 [M]⁺	¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,58 (1H, bs), 8,52 (1H, s, format), 8,13 (1H, bs), 7,93 (2H, m), 7,86 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,83 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,76 (1H, dd, J = 1,6, 7,9 Hz), 7,70 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,26 (1H, s), 4,98 (2H, m), 4,92-4,83 (3H, m), 4,00 (1H, m), 3,73-3,58 (2H, m), 3,53 (3H, s), 3,39-3,31 (1H, bñ m), 3,28 (3H, s), 3,27 (3H, s), 2,16 (3H, s),
68 	(3-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-methyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-ethyl)-dimethyl-(tetrahydro-pyran-4-yl)-amon format	Rt = 3,51 phút, m/z = 611,3 [M]⁺	¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,54 (1H, bs), 8,41 (1,1H, s, format), 8,14 (1H, bs), 7,92 (3H, m), 7,83 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,76 (1H, dd, J = 1,6, 8,1 Hz), 7,70 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,25 (1H, s), 4,04 (3H, m), 3,80-3,59 (2H, m, bñ m), 3,54 (3H, s), 3,43-3,28 (4H, m), 3,16 (3H, s), 3,15 (3H, s), 2,16 (3H, s), 2,11 (2H, m), 1,82 (2H, m),

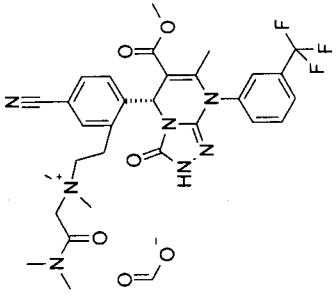
69		4-(2-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-methyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-ethyl)-4-methyl-morpholin-4-ium format	Rt = 3,47 phút, m/z = 583,2 [M]⁺	¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,54 (1H, bs), 8,43 (1,5H, s, format), 8,14 (1H, bs), 7,96-7,88 (3H, m), 7,87-7,80 (1H, m), 7,79-7,74 (1H, m), 7,74-7,68 (1H, m), 6,27 (1H, s), 4,34-4,21 (1H, m), 4,11-3,90 (4H, m), 3,83-3,27 (7H, m, bị mờ), 3,53 (3H, s), 3,35 (3H, s), 2,16 (3H, s),
----	---	--	--	---

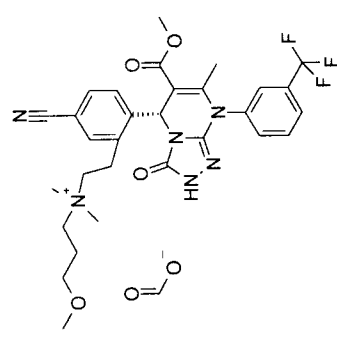
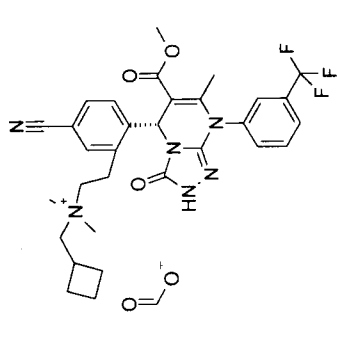
Hợp chất trung gian 26**Dimetyl-(tetrahydro-pyran-4-ylmetyl)-amin**

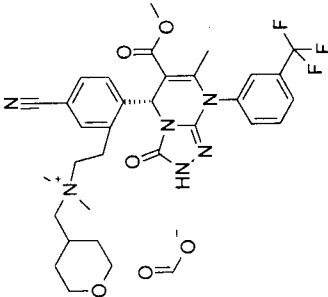
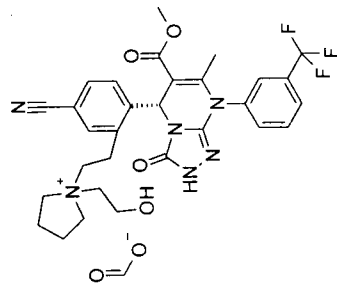
Hoà tan 4-(Bromometyl)tetrahydro-2*H*-pyran (0,50g, 2,8mmol) trong dimetylamin (40% trong nước, 5mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Làm bão hoà hỗn hợp bằng NaCl và chiết vào Et₂O (2x). Làm khô phần chiết hữu cơ gom lại (K₂CO₃), lọc và cô đặc trong chân không để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này là chất dầu không màu (0,40g).

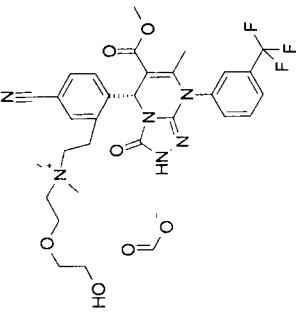
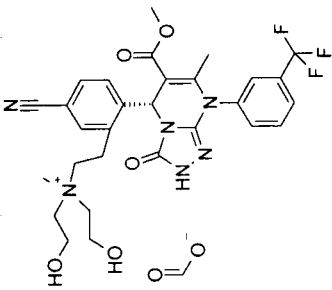
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3,97 (2H, dd, J = 11,6, 4,4 Hz), 3,39 (2H, td, J = 11,6, 1,6 Hz), 2,20 (6H, s), 2,12 (2H, d, J = 6,5 Hz), 1,75-1,62 (3H, m), 1,33-1,21 (2H, m).

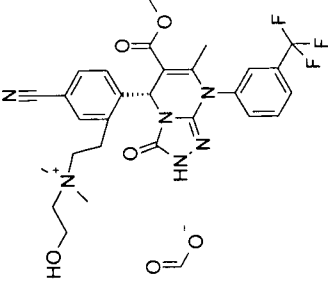
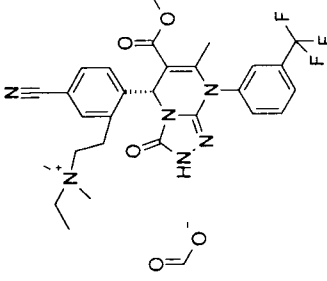
Các ví dụ sau đây được tạo ra từ Hợp chất trung gian 21 và amin bậc ba được thể thích hợp hoặc dị vòng bazơ bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được sử dụng trong ví dụ 50 (tất cả amin bậc ba là đã được biết đến hoặc có bán sẵn trên thị trường, trừ phi có chỉ định khác). Tiếp theo tính chế bằng MDAP và làm khô lạnh, hợp chất được nêu ở đề mục này thu được là chất rắn tinh điện màu trắng:

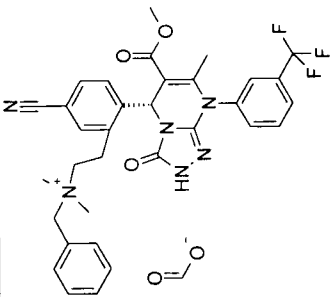
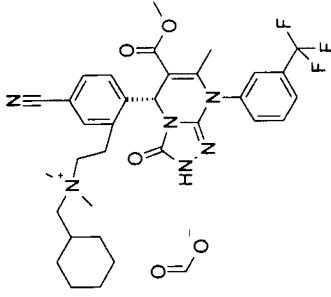
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	LC-MS (phương pháp 3)	NMR
70		(2-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-methyl-3-oxo-8-(3-trifluoromethyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-ethyl)-dimethylcarbamoylmethyl-dimethylamoni format	Rt = 3,52 phút, m/z = 612,4 [M] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,46 (1H, bs), 8,40 (1,7 H, s, format), 8,14 (1H, bs), 7,93 (2H, m), 7,82 (2H, m), 7,77 (1H, m), 7,71 (1H, m), 6,24 (1H, s), 4,58 (2H, m), 4,17 (1H, m), 4,03 (1H, m), 3,67 (2H, m, bị mờ), 3,37 (9H, s), 2,99 (3H, s), 2,90 (3H, s), 2,17 (3H, s),

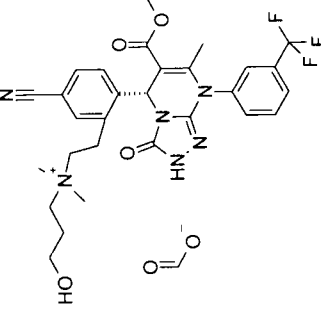
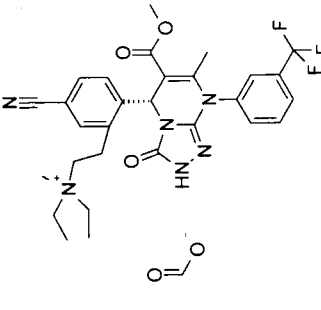
71		(2-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-etyl)-(3-metoxo-propyl)-dimetyl-l-amoni format	Rt = 3,58 phút, m/z = 599,4 [M] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,52 (1H, bs), 8,45 (1,5 H, s, format), 8,14 (1H, bs), 7,93 (2H, m), 7,88-7,79 (2H, m), 7,76 (1H, m), 7,70 (1H, m), 6,24 (1H, s), 4,03 (1H, m), 3,66 (2H, m), 3,53 (3H, s), 3,60-3,23 (5H, m, bị mờ), 3,27 (3H, s), 3,19 (6H, s), 2,16 (3H, s), 2,06 (2H, m),
72		(2-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-etyl)-xyclobutylmetyl-dimetyl-l-amoni format	Rt = 3,75 phút, m/z = 595,3 [M] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,54 (1H, bs), 8,42 (1,5H, bs, format), 8,14 (1H, bs), 7,97-7,87 (2H, m), 7,87-7,79 (2H, m), 7,79-7,74 (1H, m), 7,74-7,67 (1H, m), 6,25 (1H, s), 4,00-3,91 (1H, m), 3,71-3,60 (2H, m, bị mờ), 3,51-3,42 (2H, m, bị mờ), 3,53 (3H, s, bị mờ), 3,38-3,27 (1H, m), 3,13 (3H, s), 3,12 (3H, s), 3,02-2,90 (1H, m), 2,17 (3H, s), 2,08-2,19 (2H, m), 1,98-1,74 (4H, m),

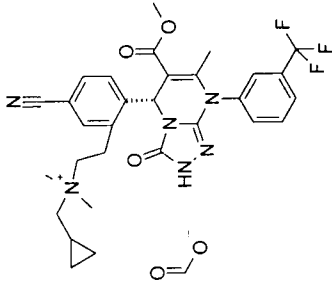
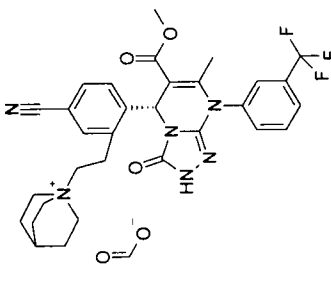
73*		(2-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-methyl-3-oxo-8-(3-triflormetyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-ethyl)-dimethyl-(tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-amoni format	Rt = 3,55 phút, m/z = 625,4 [M] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,58 (1H, bs), 8,46 (1,4 H, s, format), 8,13 (1H, bs), 7,93 (2H, m), 7,83 (2H, m), 7,76 (1H, dd, J = 8,1, 1,6 Hz), 7,70 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,24 (1H, s), 4,08 (1H, m), 3,83 (2H, m), 3,72-3,32 (10H, m, bị mờ), 3,22 (6H, s), 2,32 (1H, m), 2,16 (3H, s), 1,75 (2H, m), 1,38 (2H, m),
74		1-(2-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-methyl-3-oxo-8-(3-triflormetyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-ethyl)-1-(2-hydroxy-ethyl)-pyrrolidini format	Rt = 3,48 phút, m/z = 597,3 [M] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,56 (1H, bs), 8,46 (1,4 H, s, format), 8,13 (1H, bs), 7,92 (2H, m), 7,86 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,83 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,75 (1H, dd, J = 8,1, 1,5 Hz), 7,69 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,27 (1H, s), 4,08-3,92 (4H, m), 3,80-3,35 (11H, m, bị mờ), 2,16 (3H, s), 2,13 (4H, m),

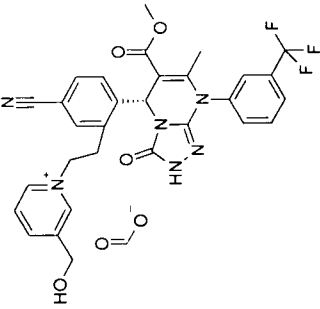
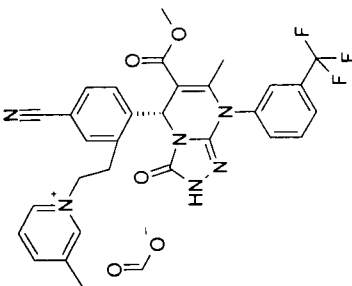
75		(2-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-etyl)-[2-(2-hydroxy-etoxy)-etyl]-dimetyl-amoni format	Rt = 3,39 phút, m/z = 615,3 [M] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,55 (1H, bs), 8,49 (1H, s, format), 8,14 (1H, s), 7,97-7,87 (2H, m), 7,88-7,79 (2H, m), 7,79-7,73 (1H, m), 7,73-7,66 (1H, m), 6,26 (1H, s), 4,11-3,99 (1H, m), 3,94 (2H, s), 3,82-3,61 (4H, m), 3,59-3,30, (9H, m, bị mờ), 3,34 (6H, s), 2,17 (3H, s),
76		(2-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-etyl)-bis-(2-hydroxy-etyl)-metyl-amoni format	Rt = 3,37 phút, m/z = 601,3 [M] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,45 (1H, bs), 8,50 (1H, s, format), 8,15 (1H, s), 7,98-7,89 (2H, m), 7,89-7,80 (2H, m), 7,79-7,74 (1H, m), 7,74-7,68 (1H, m), 6,28 (1H, s), 4,18-4,06 (1H, m), 3,96 (4H, s), 3,84-3,73 (1H, m), 3,73-3,58 (4H, m), 3,54 (3H, s), 3,28 (3H, s), 2,17 (3H, s), 2 xOH's không quan sát được,

77		(2-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-ethyl)-(2-hydroxy-etyl)-dimetyl-amoni forma	Rt = 3,42 phút, m/z = 571,3 [M] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,54 (1H, bs), 8,52 (1,1H, s, format), 8,14 (1H, bs), 7,97-7,87 (2H, m), 7,87-7,79 (2H, m), 7,79-7,73 (1H, m), 7,73-7,67 (1H, m), 6,27 (1H, s), 4,09-3,99 (1H, m), 3,94 (2H, bs), 3,81-3,62 (2H, m), 3,61-3,51 (2H, m), 3,53 (3H, s), 3,44-3,34 (giả định 2H, m, bị mờ) 3,24 (6H, s), 2,16 (3H, s),
78		(2-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-etyl)-dimetyl-amoni format	Rt = 3,49 phút, m/z = 555,3 [M] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,51 (1H, bs), 8,43 (1,3H, s, format), 8,13 (1H, bs), 7,96-7,88 (2H, m), 7,88-7,79 (2H, m), 7,79-7,73 (1H, m), 7,73-7,67 (1H, m), 6,25 (1H, s), 4,04-3,94 (1H, m), 3,73-3,27 (5H, m, bị mờ), 3,53 (3H, s), 3,16 (6H, s), 2,16 (3H, s), 1,34 (3H, t, J = 7 Hz),

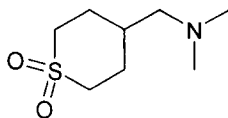
79		Benzyl-(2-{5-xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-etyl)-dimetyl-amonni forma	Rt = 3,477 phút, m/z = 617,3 [M] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,53 (1H, bs), 8,40 (1,8 H, s, format), 8,13 (1H, bs), 7,93 (2H, m), 7,86 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,83 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,77 (1H, dd, J = 1,6, 8,1 Hz), 7,65 (2H, m), 7,54 (3H, m), 6,28 (1H, s), 4,66 (2H, J = 12,8 Hz), 4,04 (2H, m, bĩ mỗ), 3,51 (3H, s), 3,48 (2H, m), 3,13 (6H, s), 2,16 (3H, s),
80		(2-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-etyl)-xyclohexylmetyl-dimetyl-amonni format	Rt = 3,96 phút, m/z = 623,4 [M] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,53 (1H, bs), 8,40 (1,7 H, s, format), 8,13 (1H, bs), 7,93 (2H, m), 7,83 (2H, m), 7,76 (1H, dd, J = 1,6, 8,0 Hz), 7,71 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,23 (1H, s), 4,05 (2H, m), 3,54 (3H, s, bĩ mỗ), 3,36 (2H, m, bĩ mỗ), 3,27 (2H, m), 3,19 (6H, s), 2,16 (3H, s), 2,04 (1H, m), 1,84 (2H, m), 1,66 (2H, m), 1,58 (1H, m), 1,39-1,25 (2H, m), 1,20-1,07 (3H, m),

81 	(2-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-methyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-ethyl)-(3-hydroxy-propyl)-dimethyl-amoni format	Rt = 3,40 phút, m/z = 585,3 [M]⁺	¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,50 (1H, bs), 8,44 (1,5 H, s, format), 8,13 (1H, bs), 7,93 (2H, m), 7,86 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,83 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,76 (1H, dd, J = 8,1, 1,7 Hz), 7,70 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,25 (1H, s), 4,02 (1H, m), 3,66-3,30 (10H, m, bị mờ), 3,19 (3H, s), 3,18 (3H, s), 2,16 (3H, s), 1,95 (2H, m),
82 	(2-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-methyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-ethyl)-dietyl-metyl-amoni forma	Rt = 3,55 phút, m/z = 569,3 [M]⁺	¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,52 (1H, bs), 8,42 (1,6 H, s, format), 8,13 (1H, bs), 7,93 (2H, m), 7,87 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,83 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,76 (1H, dd, J = 8,0, 1,6 Hz), 7,70 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,22 (1H, s), 4,00 (1H, m), 3,67-3,28 (10H, m, bị mờ), 3,11 (3H, s), 2,16 (3H, s), 1,32 (6H, m),

83		(2-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-etyl)-xyclopropylmetyl-dimetyl-amoni format	$R_t = 3,62 \text{ phút, } m/z = 581,2 [M]^+$	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,51 (1H, bs), 8,41 (1,6 H, s, format), 8,13 (1H, bs), 7,92 (2H, m), 7,86 (1H, d, J = 1,3 Hz), 7,82 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,76 (1H, dd, J = 8,1, 1,7 Hz), 7,70 (1H, d, 8,1 Hz), 6,25 (1H, s), 4,08 (2H, m), 3,53 (3H, s), 3,41-3,31 (4H, m), 3,21 (6H, s), 2,16 (3H, s), 1,28 (1H, m), 0,73 (2H, m), 0,46 (2H, m),
84		1-(2-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-etyl)-1-azonia-bixyclo[2,2,2]octan format	$R_t = 3,56 \text{ phút, } m/z = 593,3 [M]^+$	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,53 (1H, bs), 8,41 (1,7 H, s, format), 8,13 (1H, bs), 7,93 (2H, m), 7,83 (2H, m), 7,75 (1H, dd, J = 8,1, 1,8 Hz), 7,70 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,25 (1H, s), 3,88-3,47 (11H, m, bixyclo), 3,32 (2H, m), 2,16 (3H, s), 2,12 (1H, m), 1,94 (6H, m),

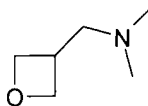
85		1-(2-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-methyl-3-oxo-8-(3-trifluoromethyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-ethyl)-3-hydroxymethyl-pyridini format	Rt = 3,45 phút, m/z = 591,2 [M] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,57 (1H, bs), 9,17 (1H, s), 9,00 (1H, d, J = 8 Hz), 8,57 (1H, d, J = 8 Hz), 8,47 (1,3H, s, format), 8,22-8,10 (2H, m), 7,99-7,89 (2H, m), 7,88-7,72 (4H, m), 6,45 (1H, s), 5,27-5,06 (2H, m), 4,78 (2H, s), 3,69-3,52 (2H, m, bị mờ), 3,94-3,82 (1H, m), 3,50 (3H, s), 2,17 (3H, s),
86		1-(2-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-methyl-3-oxo-8-(3-trifluoromethyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-ethyl)-3-methyl-pyridini format	Rt = 3,58 phút, m/z = 575,2 [M] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,58 (1H, bs), 9,06 (1H, s), 8,90 (1H, d, J = 6 Hz), 8,51 (1H, d, J = 8 Hz), 8,43 (1,5H, s, format), 8,19-8,08 (2H, m), 7,97-7,88 (2H, m), 7,86-7,71 (3H, m), 7,68 (1H, m), 6,43 (1H, s), 5,22-5,00 (2H, m), 3,94-3,50 (2H, m, bị mờ), 3,47 (3H, s), 2,54 (3H, s), 2,16 (3H, s),

* = đối với việc tạo ra amin bậc ba xem Hợp chất trung gian 26.

Hợp chất trung gian 27**(1,1-Dioxo-hexahydro-1lambda*6*-thiopyran-4-ylmethyl)-dimethylamin**

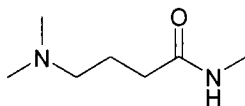
Hoà tan [(1,1-Dioxotetrahydro-2*H*-thiopyran-4-yl)methyl]amin (500mg, 3,07mmol) trong axit formic (1mL) và formaldehyt (37% trong nước, 1mL) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 65°C trong 4 giờ. Làm mát hỗn hợp và rót một cách cẩn thận vào NaHCO₃ trong nước và rửa bằng EtOAc. Bazơ hoá lớp trong nước đến độ pH=13 bằng NaOH và chiết vào 2-MetylTHF (3x). Làm khô phần chiết hữu cơ gom lại (MgSO₄), lọc và cô đặc trong chân không và tinh chế phần còn lại thu được bằng sắc ký tách rửa từ 0 đến 10% (2M NH₃ trong MeOH) trong DCM để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này là chất dầu trong (80mg).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3,11 (4H, m), 2,20 (6H, s), 2,24-2,12 (4H, m), 1,88-1,57 (3H, m).

Hợp chất trung gian 28**Dimethyl-oxetan-3-ylmethyl-amin**

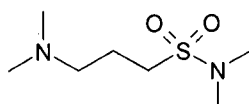
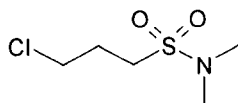
Hoà tan oxetan-3-yl-metylamin (0,25g, 2,87mmol) trong hỗn hợp gồm formaldehyt (37% dung dịch trong nước; 1mL) và axit formic (1mL) sau đó gia nhiệt ở 65°C trong 4 giờ. Rót hỗn hợp phản ứng vào natri hydroxit trong nước/nước muối và chiết bằng Et₂O. Làm khô lớp hữu cơ qua MgSO₄, lọc và cô đặc một cách cẩn thận trong chân không để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này là phần còn lại vẫn chứa vết Et₂O (0,11g).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 4,80 (2H, m), 4,38-4,45 (2H, m), 3,09-3,28 (1H, m), 2,62 (2H, d, J = 7,4 Hz), 2,20 (6H, s).

Hợp chất trung gian 29**4-Dimethylamino-N-methyl-butylamine**

Xử lý dung dịch được khuấy chứa muối hydroclorua của axit 4-dimethylamino-butylric (0,50g, 2,98mmol; đối với quy trình tham chiếu từ axit 4-aminobutylric xem ấn phẩm: *JACS*, 1963, 85, 1-8) và DIPEA (3,22mL, 18,50mmol) trong DMF (5mL) với dung dịch metylamin (2M trong THF; 5,96mL, 11,93mmol) và sau đó HATU (1,42g, 3,73mmol). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ trước khi được pha loãng bằng MeOH (15mL). Tinh chế dung dịch thu được này qua hộp SCX-2 và cô đặc phân đoạn liên quan trong chân không để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này là chất dầu không màu (0,31g).

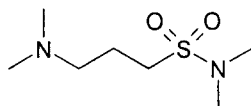
¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 7,66 (1H, bs), 2,54 (3H, d, J = 4,6 Hz), 2,15 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,09 (6H, s), 2,04 (2H, t, J = 7,5 Hz), 1,53-1,65 (2H, m).

Hợp chất trung gian 30**Dimethylamit của axit 3- Dimethylamino-propan-1-sulfonic****a) Dimethylami của axit 3-clo-propan-1-sulfonic**

Làm mát dung dịch được khuấy chứa 3-clopropylsulfonylclorua (6,00g, 33,90mmol) trong THF (35mL) trong bể nước đá đến từ 0 đến 5°C. Thêm nhỏ giọt dimethylamin (2M trong THF; 36mL, 72mmol) vào, duy trì nhiệt độ thấp hơn 10°C, và khuấy huyền phù thu được ở 5°C trong 30 phút sau đó để cho ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau 1 giờ, pha loãng hỗn hợp bằng nước và chiết vào EtOAc và rửa phần chiết

bằng nước, nước muối và sau đó làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô đặc trong chân không để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này là chất dầu màu vàng nhạt (5,19g).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3,70 (2H, t, J 6,2 Hz), 3,06-3,12 (2H, m), 2,90 (6H, s), 2,25 (2H, m).

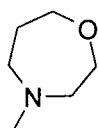


b) Dimethylamit của axit 3-dimethylamino-propan-1-sulfonic

Xử lý dung dịch chứa dimethylamit của axit 3-clo-propan-1-sulfonic (0,55g, 3,00mmol) trong MeCN (5mL) bằng dimethylamin (2M trong THF; 10mL, 20mmol), kali carbonat (455mg, 3,30mmol) và lượng chất xúc tác kali iodua (50mg, 0,03mmol). Gia nhiệt hỗn hợp này trong ống bọc kín ở 65°C trong 18 giờ, sau đó làm mát và pha loãng bằng nước và chiết vào EtOAc. Rửa phần chiết hữu cơ bằng nước muối sau đó làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô đặc trong chân không để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này là chất dầu màu nâu nhạt (0,40g).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3,01-2,95 (2H, m), 2,88 (6H, s), 2,38 (2H, t, J = 6,8 Hz), 2,22 (6H, s), 2,02-1,92 (2H, m).

Hợp chất trung gian 31

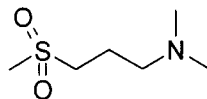


4-Metyl-[1,4]oxazepan

Tạo huyền phù [1,4]-oxazepan hydroclorua (730mg, 5,3mmol), và NaHCO_3 (450mg, 5,3mmol) trong axit formic (2mL) và dung dịch formaldehyt (37% trọng lượng trong nước; 1mL) và gia nhiệt đến hồi lưu trong 5,5 giờ. Làm mát phản ứng, và thêm một cách cẩn thận dung dịch chứa NaOH (2g trong 5mL nước). Sau đó, chiết sản phẩm bằng Et_2O (50mL), làm khô (Na_2SO_4) và loại bỏ dung môi bằng việc chưng cất ở áp suất không khí để thu được chất lỏng màu nâu nhạt mà chứa một số phần còn lại Et_2O (680mg).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3,85-3,78 (2H, m), 3,76-3,70 (2H, m), 2,68-2,59 (4H, m), 2,41-2,37 (3H, m), 1,98-1,88 (2H, m).

Hợp chất trung gian 32

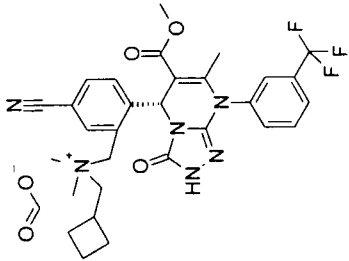


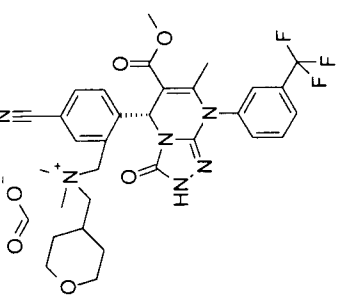
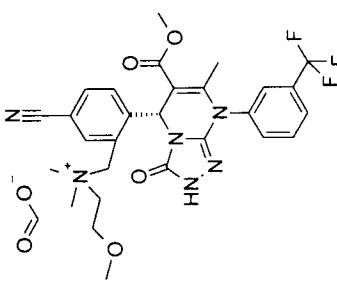
(3-Metansulfonylpropyl)dimethylamin

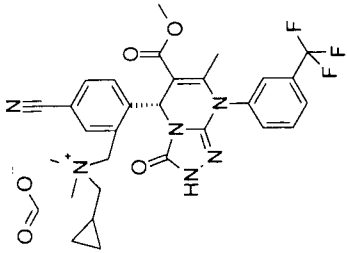
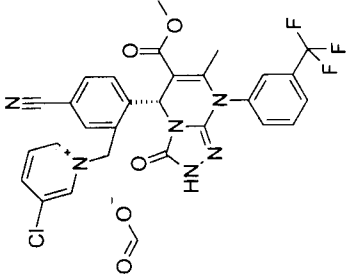
Tạo huyền phù 1-bromo-3-metansulfonylpropan (500mg, 2,5mmol) trong dung dịch dimethylamin (2M trong THF; 10mL, 20mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng, dẫn đến chất rắn dạng tinh thể. Để yên phản ứng qua đêm và sau đó pha loãng phản ứng bằng Et_2O (10mL) và lọc. Cô đặc phần lọc trong chân không dẫn đến chất rắn dạng dầu màu cam mà được hoà tan lại trong Et_2O (10mL), lọc và cô đặc trong chân không để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này là chất dầu màu cam (420mg).

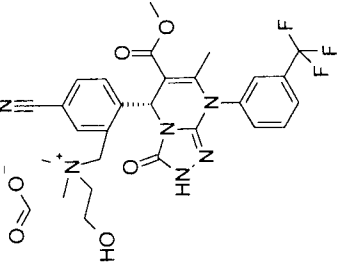
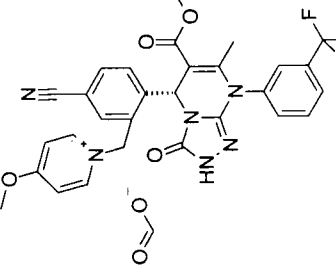
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3,07-2,99 (2H, m), 2,84 (3H, m), 2,34 (2H, t, $J = 6,7$ Hz), 2,16 (6H, s), 2,00-1,88 (2H, m).

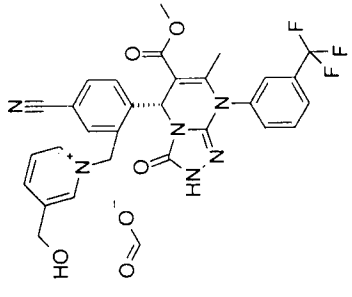
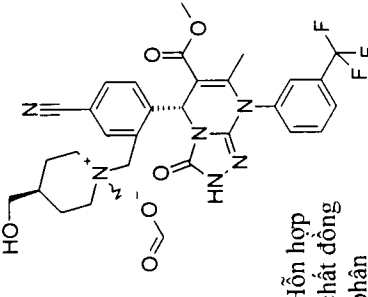
Các ví dụ sau đây được tạo ra từ Hợp chất trung gian 14 và amin bậc ba được thể thích hợp hoặc di vòng bazơ bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được sử dụng trong ví dụ 24 (tất cả amin bậc ba/di vòng bazơ là đã được biết đến hoặc có bán sẵn trên thị trường, trừ phi có chỉ định khác). Khi amin bậc ba được sử dụng bị hạn chế, thì hỗn hợp phản ứng được pha loãng tiếp bằng MeCN. Tiếp theo tinh chế bằng MDAP và làm khô lạnh, hợp chất được nêu ở đề mục này thu được là chất rắn tinh điện màu trắng:

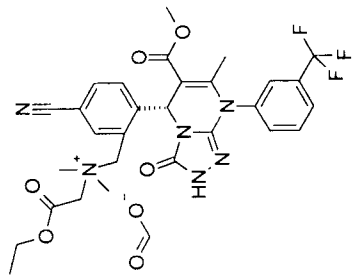
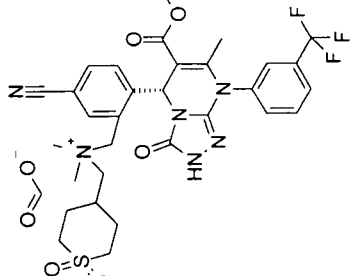
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	LC-MS (phương pháp 3)	NMR
87		{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-methyl-3-oxo-8-(3-trifluoromethyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-xyclobutylmethyl-dimethyl-amoni format	Rt = 3,66 phút, m/z = 581,2 [M] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,63 (1H, bs), 8,46 (1,5H, s, format), 8,10 (2H, m), 8,02 (1H, dd, J = 8,3, 1,5 Hz), 7,95-7,79 (4H, m), 6,45 (1H, s), 5,06 (1H, d, J = 14,3 Hz), 4,91 (1H, d, J = 14,3 Hz), 3,67-3,56 (2H, m, bị mờ), 3,53 (3H, s), 3,16 (3H, s), 3,12 (3H, s), 3,07-2,94 (1H, m), 2,23-2,12 (2H, m), 2,07 (3H, s), 2,02-1,88 (3H, m), 1,86-1,75 (1H, m),

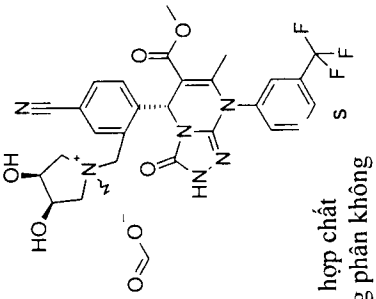
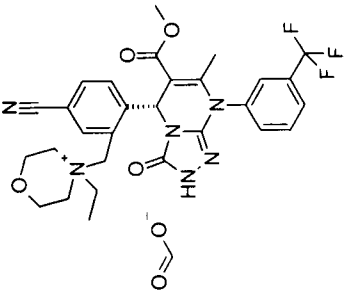
88* 	{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-dimetyl-(tetrahydro-pyran-4-ylmetyl)-amoni format Rt = 3,45 phút, m/z = 611,3 [M]⁺	¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,54 (1H, bs), 8,46 (1,4 H, s, format), 8,13 (1H, d, J = 1,7 Hz), 8,12-8,08 (1H, m), 8,03 (1H, dd, J = 8,2, 1,7 Hz), 7,95-7,79 (4H, m), 6,49 (1H, s), 5,15 (1H, d, J = 14,2 Hz), 4,97 (1H, d, J = 14,2 Hz), 3,90-3,82 (2H, m, bị mờ), 3,53 (3H, s, bị mờ), 3,57-3,35 (4H, m, bị mờ), 3,25 (3H, s), 3,18 (3H, s), 2,45-2,35 (1H, m), 2,07 (3H, s), 1,82-1,73 (2H, m), 1,51-1,38 (2H, m),
89 	{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-dimetyl-amoni format Rt = 3,45 phút, m/z = 571,2 [M]⁺	¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,58 (1H, bs), 8,41 (1,7 H, s, format), 8,14 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,11 (1H, bs), 8,02 (1H, dd, J = 8,3, 1,6 Hz), 7,95-7,79 (4H, m), 6,48 (1H, s), 5,15-5,05 (2H, m), 3,91-3,77 (4H, m), 3,53 (3H, s), 3,36 (3H, s), 3,25 (3H, s), 3,23 (3H, s), 2,06 (3H, s),

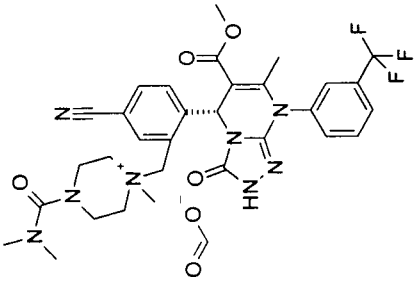
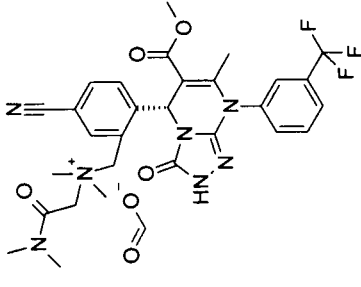
90		{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-xyclopropylmetyl-dimetyl-amoni format	Rt = 3,52 phút, m/z = 567,3 [M]⁺	¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,60 (1H, bs), 8,43 (1,6 H, s, format), 8,13 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,10 (1H, bs), 8,02 (1H, dd, J = 8,3, 1,6 Hz), 7,95-7,79 (4H, m), 6,45 (1H, s), 5,15 (1H, d, J = 14,2 Hz), 5,01 (1H, d, J = 14,2 Hz), 3,54 (3H, s), 3,52-3,46 (2H, m), 3,27 (3H, s), 3,22 (3H, s), 2,07 (3H, s), 1,33-1,21 (1H, m), 0,79-0,72 (2H, m), 0,54-0,45 (2H, m),
91		3-Cllo-1-{5-xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-pyridini format	Rt = 3,50 phút, m/z = 581,1 [M]⁺	¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,63 (1H, bs), 9,74 (1H, s), 9,33 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,86 (1H, dd, J = 8,5, 1,3 Hz), 8,44 (1,5 H, s, format), 8,31-8,24 (1H, m), 8,23-8,10 (1H, bm), 7,98-7,89 (4H, m), 7,87-7,79 (2H, m), 6,56 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,42 (1H, s), 6,11 (1H, d, J = 15,4 Hz), 3,57 (3H, s), 2,18 (3H, s),

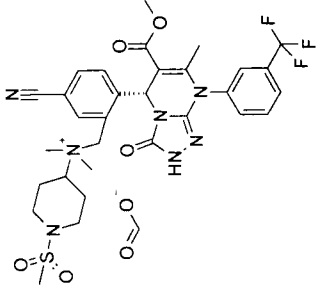
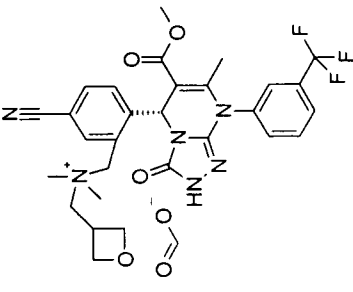
92 	{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-(2-hydroxy-ethyl)-dimetyl-amoni format	Rt = 3,28 phút, m/z = 557,2 [M]⁺	¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,55 (1H, bs), 8,46 (1,3 H, s, format), 8,16 (1H, d, J = 1,63 Hz), 8,11 (1H, bs), 8,02 (1H, dd, J = 8,3, 1,6 Hz), 7,96-7,79 (4H, m), 6,50 (1H, s), 5,19-5,07 (2H, m), 3,99 (2H, t, J = 4,7 Hz), 3,72-3,65 (2H, m, bị mờ), 3,53 (3H, s, bị mờ), 3,27 (3H, s), 3,25 (3H, s), 2,06 (3H, s),
93 	1-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-4-metoxypyridini format	Rt = 3,49 phút, m/z = 577,2 [M]⁺	¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,72 (1H, bs), 9,16-9,11 (2H, m), 8,46 (1,3H, s, format), 8,17 (1H, bs), 7,98-7,79 (5H, m), 7,76-7,71 (2H, m), 7,60 (1H, d, J = 1,1 Hz), 6,47-6,40 (2H, m), 5,92 (1H, d, J = 15,4 Hz), 4,14 (3H, s), 3,57 (3H, s), 2,19 (3H, s),

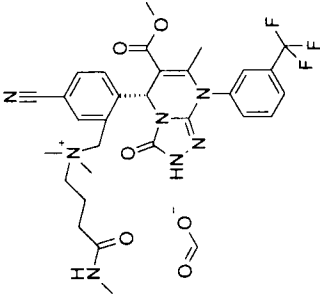
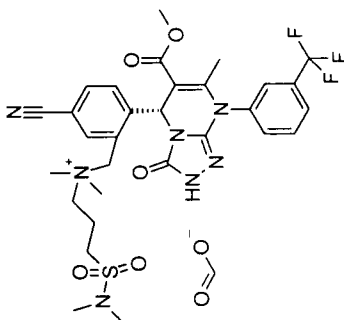
94	 1-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-methyl-3-oxo-8-(3-trifluoromethyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-3-hydroxymethyl-pyridini format	Rt = 3,34 phút, m/z = 577,2 [M]⁺	¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,62 (1H, bs), 9,35 (1H, s), 9,24 (1H, d, J = 6,0 Hz), 8,60 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,44 (1,4 H, s, format), 8,23-8,16 (2H, m), 7,98-7,79 (5H, m), 7,70 (1H, d, J = 1,2 Hz), 6,59 (1H, d, J = 15,2 Hz), 6,43 (1H, s), 6,14 (1H, d, J = 15,2 Hz), 4,76 (2H, s), 3,55 (3H, s, bị mờ 2,19 (3H, s),
95	 Hỗn hợp chất đồng phân exo/endo	Rt = 3,30 phút, m/z = 597,2 [M]⁺	¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,44 (1H, bs), 8,37 (1,4H, s, format), 8,15-8,08 (1,6H, m), 8,05-7,99 (1,4H, m), 7,96-7,99 (4H, m), 6,52, 6,38 (1H, 2 x s), 5,17-4,96 (2H, m), 4,01-3,81 (2H, m), 3,73-3,23 (4H, m), 3,56, 3,53 (3H, 2 x s), 3,14, 3,06 (3H, 2 x s), 2,08, 2,06 (3H, 2 x s), 2,03-1,57 (5H, m),

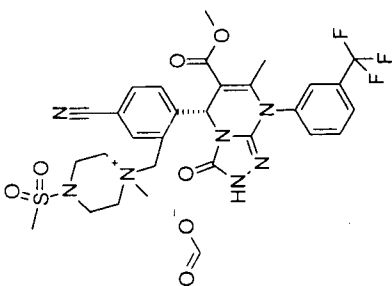
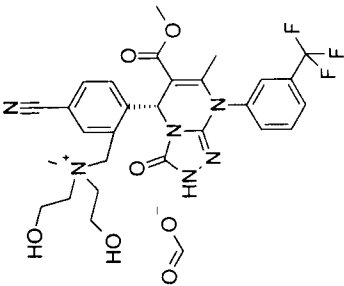
96		{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-etoxycarbonylmetyl-dimetyl-amoni format	Rt = 3,61 phút, m/z = 599,4 [M]⁺	¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,56 (1H, bs), 8,41 (1,5 H, s, format), 8,14 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,12 (1H, bs), 8,04 (1H, dd, J = 8,4, 1,6 Hz), 7,96-7,79 (4H, m), 6,42 (1H, s), 5,33-5,24 (2H, m), 4,64-4,56 (2H, m), 4,29 (2H, q, J = 7,1 Hz), 3,54 (3H, s, bñ m) 3,41 (3H, s), 3,36 (3H, s), 2,08 (3H, s), 1,28 (3H, t, J = 7,2 Hz),
97*		{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-hexahydro-1 lambda*6*-thiopyran-4-ylmetyl)-dimetyl-amoni format	Rt = 3,38 phút, m/z = 659,3 [M]⁺	¹H NMR (400 MHz, DMSO TFA-D added) δ 8,14 (1,2H, s), 8,12 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,10 (1H, bs), 8,04 (1H, dd, J = 8,3, 1,6 Hz), 7,95-7,80 (4H, m), 6,51 (1H, s), 5,18 (1H, d, J = 14,0 Hz), 5,02 (1H, d, J = 14,0 Hz), 3,64-3,52 (2H, m), 3,56 (3H, s), 3,27 (3H, s), 3,23 (3H, s), 3,21-3,10 (4H, m), 2,56-2,51 (1H, m, bñ m) 2,24-2,14 (2H, m), 2,10 (3H, s), 2,05-1,91 (2H, m),

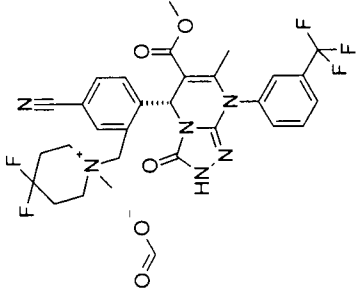
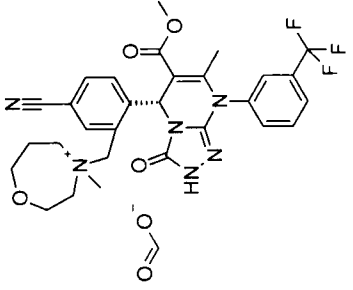
98	 Hỗn hợp chất đồng phân không đối quang	1-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-methyl-3-oxo-8-(3-triflormethyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-3,4-dihydroxy-1-methyl-pyrrolidini format	Rt = 3,28 phút, m/z = 585,3 [M] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,38 (1H, bs), 8,47 (1,1H, s, format), 8,19-8,06 (2H, m), 8,02-7,78 (5H, m), 6,49-6,45 (1H, 2 x s), 5,95 (1H, bs), 5,25, 5,10 (2H, 2 x d, J = 14,5 Hz, 1 x s), 4,49-4,37 (2H, m), 4,19-4,06 (2H, m), 3,90 (1H, d, J = 5,7 Hz), 3,81-3,64 (2H, m), 3,53 (3H, s), 3,37, 3,17 (3H, 2 x s), 2,09, 2,08 (3H, 2 x s),
99		4-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-methyl-3-oxo-8-(3-triflormethyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-4-ethyl-morpholin-4-ium format	Rt = 3,42 phút, m/z = 583,3 [M] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,59 (1H, bs), 8,49 (1,2 H, s, format), 8,14-7,99 (3H, m), 7,97-7,76 (4H, m), 6,40 (1H, s), 5,23-4,97 (2H, m), 4,12-3,75 (7H, m), 3,69-3,57 (3H, m), 3,56 (3H, s), 2,07 (3H, s), 1,45-1,34 (3H, m),

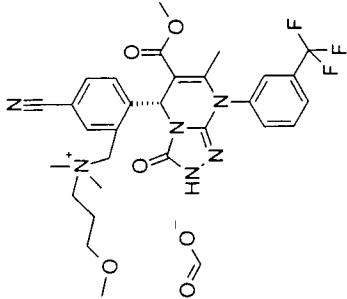
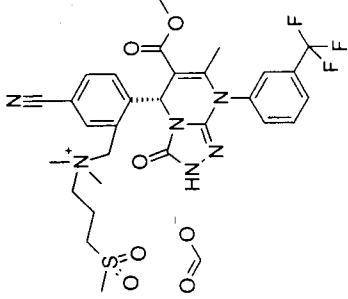
100		1-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-methyl-3-oxo-8-(3-trifluoromethyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-4-dimethylcarbamoyl-1-methylpiperazin-1-ium format	Rt = 3,38 phút, m/z = 639,3 [M]⁺	¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,69 (1H, bs), 8,48 (1,3 H, s, format), 8,16-8,06 (2H, m), 8,04-7,99 (1H, m), 7,95-7,79 (4H, m), 6,48 (1H, s), 5,24-4,95 (2H, m), 3,80-3,60 (7H, m), 3,44-3,18 (10H, m), 2,67 (3H, s), 2,07 (3H, s),
101		{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-methyl-3-oxo-8-(3-trifluoromethyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-dimethylcarbamoylmethyl-dimethyl-amoni format	Rt = 3,44 phút, m/z = 598,2 [M]⁺	¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,57 (1H, bs), 8,39 (1,8 H, s, format), 8,16-8,08 (2H, m), 8,04-7,99 (1H, m), 7,96-7,78 (4H, m), 6,42 (1H, s), 5,51-5,23 (2H, m), 4,79-4,56 (2H, m), 3,53 (3H, s), 3,41 (3H, s), 3,34 (3H, s), 3,00 (3H, s), 2,94 (3H, s), 2,06 (3H, s),

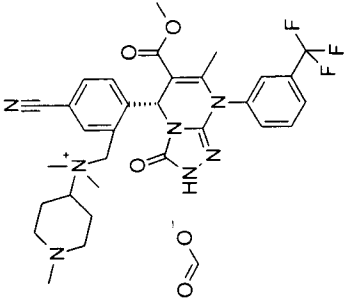
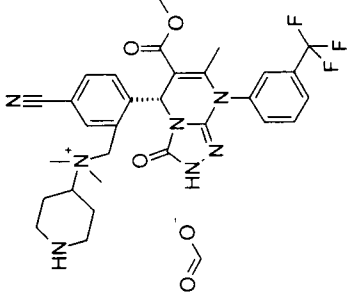
102		{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}- (1-metansulfonyl-piperidin-4-yl)-dimetyl-amoni format	Rt = 3,46 phút, m/z = 674,3 [M]⁺	¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,58 (1H, bs), 8,45 (1,5 H, s, format), 8,15-8,06 (2H, m), 8,05-7,99 (1H, m), 7,96-7,79 (4H, m), 6,37 (1H, s), 5,27-4,81 (2H, m), 3,98-3,79 (3H, m), 3,54 (3H, s, bị mờ), 3,22 (3H, s), 3,09 (3H, s), 2,91 (3H, s), 2,92-2,80 (2H, m), 2,48-2,39 (2H, m), 2,09 (3H, s), 2,07-1,91 (2H, m),
103*		{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-dimetyl-oxetan-3-ylmetyl-amoni format	Rt = 3,32 phút, m/z = 583,3 [M]⁺	¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,60 (1H, bs), 8,50 (1,2 H, s, format), 8,14-8,06 (2H, m), 8,04-7,99 (1H, m), 7,95-7,78 (4H, m), 6,50 (1H, s), 5,13-4,87 (2H, m), 4,77-4,66 (2H, m), 4,59-4,50 (2H, m), 3,98-3,74 (3H, s), 3,54 (3H, s), 3,15 (3H, s), 3,11 (3H, s), 2,07 (3H, s),

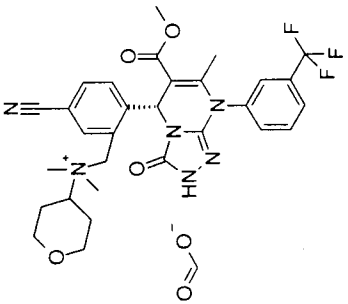
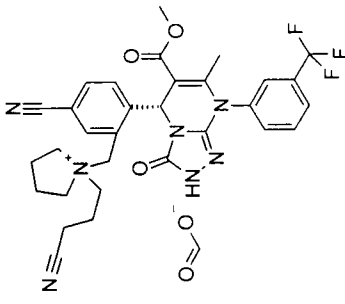
104*		{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl]-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-dimetyl-(3-metylcarbamoil-propyl)-amoni format	Rt = 3,28 phút, m/z = 612,3 [M]⁺	¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,42 (1H, bs), 8,38 (1,5H, s, format), 8,09-8,07 (1H, m), 8,05 (1H, bs), 7,99-7,94 (1H, m), 7,90-7,74 (5H, m), 6,42 (1H, s), 5,08-4,88 (2H, m), 3,52-3,46 (5H, m, bi m), 3,16 (3H, s), 3,11 (3H, s), 2,55 (3H, d, J 4,5 Hz), 2,20-2,14 (2H, m), 2,08-1,99 (5H, m),
105*		{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl]-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-dimetyl-sulfamoyl-propyl)-dimetyl-amoni format	Rt = 3,52 phút, m/z = 662,2 [M]⁺	¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,50 (1H, bs), 8,44 (1,5H, s, format), 8,13-8,08 (2H, m), 8,05-8,00 (1H, m), 7,95-7,79 (4H, m), 6,48 (1H, s), 5,18-4,98 (2H, m), 3,68-3,60 (2H, m), 3,54 (3H, s), 3,25 (3H, s), 3,22 (3H, s), 3,15 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,81 (6H, s), 2,28-2,17 (2H, m), 2,07 (3H, s),

106		1-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-4-metansulfonyl-1-metyl-piperazin-1-ium format	Rt = 3,40 phút, m/z = 646,2 [M]⁺	¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,62 (1H, bs), 8,45 (1,4H, s, format), 8,14-8,07 (2H, m), 8,06-8,01 (1H, m), 7,95-7,79 (4H, m), 6,55 (1H, s), 5,28-5,09 (2H, m), 3,96-3,84 (2H, m), 3,80-3,66 (4H, m, bị mờ), 3,57-3,43 (2H, m, bị mờ), 3,54 (3H, s), 3,27 (3H, s), 3,05 (3H, s), 2,07 (3H, s),
107		5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-bis-(2-hydroxy-etyl)-metyl-amoni format	Rt = 3,26 phút, m/z = 587,3 [M]⁺	¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,52 (1H, bs), 8,49 (1,2H, s, format), 8,24-8,18 (1H, m), 8,11 (1H, bs), 8,03-7,98 (1H, m), 7,95-7,78 (4H, m), 6,50 (1H, s), 5,31-5,16 (2H, m), 4,06-3,79 (6H, m), 3,72-3,62 (2H, m), 3,53 (3H, s), 3,23 (3H, s), 2,05 (3H, s),

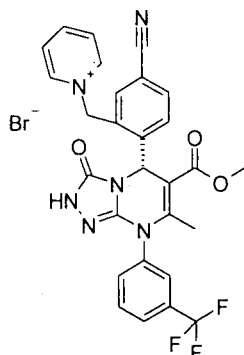
108		1-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-4,4-diflo-1-metyl-piperidini format	Rt = 3,52 phút, m/z = 603,2 [M] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,59 (1H, bs), 8,41 (1,7H, s, format), 8,14-8,08 (2H, m), 8,06-8,01 (1H, m), 7,95-7,79 (4H, m), 6,55 (1H, s), 5,28-5,11 (2H, m), 3,94-3,73 (5H, m, b _i m _ò), 3,54 (3H, s), 3,27 (3H, s), 2,67-2,54 (1H, m), 2,46-2,35 (2H, m), 2,06 (3H, s), (98007)
109*		4-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-4-metyl-[1,4]oxazepan-4-ium format	Rt = 3,37 phút, m/z = 583,4 [M] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,25 (1H, very bs), 8,43 (1,4H, s, format), 8,14 (1H, d, J = 1,3 Hz), 8,11 (1H, bs), 8,05-8,01 (1H, m), 7,95-7,79 (4H, m), 6,46 (1H, s), 5,22-5,05 (2H, m), 4,09-3,87 (4H, m), 3,82-3,63 (4H, m), 3,54 (3H, d, J = 2,8 Hz), 3,25 (3H, m), 2,31-2,19 (1H, m), 2,15-2,10 (1H, m), 2,06 (3H, d, J 1,9),

110		{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-methyl-3-oxo-8-(3-trifluoromethyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-(3-metoxopropyl)-dimethyl-amoni format	Rt = 3,49 phút, m/z = 585,3 [M]⁺	¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,61 (1H, bs), 8,44 (1,4H, s, format), 8,12 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,11 (1H, bs), 8,02 (1H, dd, J = 8,3, 1,8 Hz), 7,95-7,78 (4H, m), 6,47 (1H, s), 5,13 (1H, d, J = 14,2 Hz), 4,96 (1H, d, J = 14,2 Hz), 3,66-3,59 (2H, m), 3,53 (3H, s), 3,47 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,30 (3H, s), 3,21 (3H, s), 3,16 (3H, s), 2,19-2,09 (2H, m), 2,07 (3H, s),
111*		{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-methyl-3-oxo-8-(3-trifluoromethyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-(3-metansulfonyl-propyl)-dimethyl-amoni format	Rt = 3,36 phút, m/z = 633,2 [M]⁺	¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,63 (1H, bs), 8,53 (1H, s, format), 8,12 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,11 (1H, bs), 8,03 (1H, dd, J = 8,2, 1,6 Hz), 7,95-7,79 (4H, m), 6,49 (1H, s), 5,15 (1H, d, J = 14 Hz), 5,04 (1H, d, J = 14 Hz), 3,69-3,61 (2H, m), 3,55 (3H, s), 3,28-3,19 (8H, m), 3,06 (3H, s), 2,35-2,22 (2H, m), 2,07 (3H, s),

112		{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-dimetyl-(1-metyl-piperidin-4-yl)-amoni format	Rt = 2,76 phút, m/z = 610,2 [M]⁺	¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,47 (1H, bs), 8,37 (2H, s, format), 8,11 (1H, d, J = 1,7 Hz), 8,09 (1H, bs), 8,02 (1H, dd, J = 8,2, 1,7 Hz), 7,95-7,91 (1H, m), 7,90-7,74 (3H, m), 6,36 (1H, s), 5,18 (1H, d, J = 14,2 Hz), 4,86 (1H, d, J = 14,2 Hz), 3,76-3,66 (2H, m), 3,53 (3H, s), 3,18 (3H, s), 3,09-2,99 (2H, m), 3,05 (3H, s), 2,31-2,24 (2H, m), 2,22 (3H, s), 2,09 (3H, s), 2,04-1,87 (3H, m),
113		{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-dimetyl-piperidin-4-yl)-amoni format	Rt = 2,79 phút, m/z = 596,2 [M]⁺	¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,48 (1H, bs), 8,35 (2H, s, format), 8,12 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,09 (1H, bs), 8,02 (1H, dd, J = 8,2, 1,7 Hz), 7,95-7,91 (1H, m), 7,90-7,79 (3H, m), 6,36 (1H, s), 5,13 (1H, d, J = 14,3 Hz), 4,85 (1H, d, J = 14,3 Hz), 3,85-3,75 (3H, m, bị mờ), 3,53 (2H, s, bị mờ), 3,24-3,17 (2H, m), 3,15 (3H, s), 3,03 (3H, s), 2,60-2,53 (2H, m, bị mờ), 2,29-2,20 (2H, m), 2,09 (3H, s), 1,82-1,65 (2H, m),

114		{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-methyl-3-oxo-8-(3-trifluoromethyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-dimethyl-(tetrahydro-pyran-4-yl)-amoni format Rt = 3,41 phút, m/z = 597,2 [M]⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,56 (1H, bs), 8,42 (1,5H, s, format), 8,13 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,09 (1H, bs), 8,03 (1H, dd, J = 8,4, 1,8 Hz), 7,95-7,91 (1H, m), 7,90-7,79 (3H, m), 6,37 (1H, s), 5,18 (1H, d, J = 14,2 Hz), 4,87 (1H, d, J = 14,0 Hz), 4,17-4,09 (2H, m), 4,06-3,97 (1H, m), 3,54 (3H, s), 3,42 (2H, t, J = 11,6 Hz), 3,19 (3H, s), 3,05 (3H, s), 2,25 (2H, t, J = 11 Hz), 2,09 (3H, s), 2,05-1,89 (2H, m),
115		1-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-methyl-3-oxo-8-(3-trifluoromethyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-1-(3-xyanopropyl)-pyrrolidini format Rt = 3,52 phút, m/z = 606,3 [M]⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,50 (1H, bs), 8,44 (1,4H, s, format), 8,14-8,06 (2H, m), 8,02-7,97 (1H, m), 7,95-7,79 (4H, m), 6,35 (1H, s), 5,21-5,07 (2H, m), 3,93-3,75 (4H, m), 3,62-3,53 (5H, m, bị mờ), 2,66 (2H, t, J 7,3 Hz), 2,29-2,14 (2H, m), 2,12-2,02 (7H, s),

* = đối với việc tạo ra amin bậc ba xem Hợp chất trung gian từ 27 đến 32.

Ví dụ 116

1-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-pyridini bromua

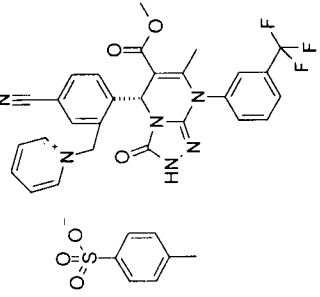
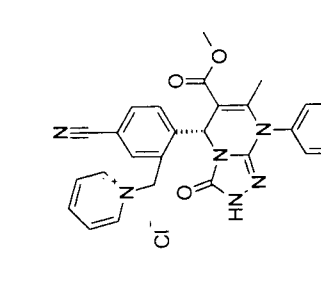
Xử lý dung dịch chứa Hợp chất trung gian 14 (1,30g, 2,37mmol) trong MeCN (10mL) bằng pyridin (1,91mL, 23,72mmol) và làm ấm đến 50°C trong 3 giờ. Cô đặc hỗn hợp thu được trong chân không và phân chia sản phẩm thô giữa nước (30mL) và EtOAc (25mL) và tách lớp trong nước và làm khô lạnh để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn tinh thể màu trắng.

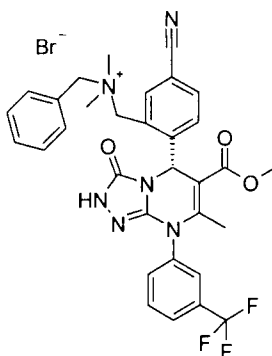
LC-MS (phương pháp 3): Rt = 3,42 phút, m/z = 547,2 [M]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,39 (1H, bs), 9,35 (2H, d, J = 6,4 Hz), 8,69 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,24 (2H, m), 8,18 (1H, bs), 8,04-7,89 (3H, m), 7,88-7,79 (2H, m), 7,79-7,75 (1H, m), 6,56 (1H, d, J = 15,3 Hz), 6,42 (1H, s), 6,14 (1H, d, J = 15,1 Hz), 3,55 (3H, s) và 2,18 (3H, s).

Các hợp chất sau đây được tạo ra từ Hợp chất trung gian 14 bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được sử dụng trong ví dụ 116, sử dụng axit thích hợp để tạo ra nhựa IRA-458 mong muốn (xem ví dụ 42 đối với phương pháp trao đổi quat), và thu được hợp chất mong muốn là chất rắn tinh diện màu trắng:

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	LC-MS (phương pháp 3)	NMR
117		1-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-trifluorometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-pyridini benzensulphonat	Rt = 3,40 phút, m/z = 547,2 [M] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,40 (1H, bs), 9,35 (2H, d, J = 6,6 Hz), 8,69 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,26-8,21 (2H, m), 8,17 (1H, bs), 8,00-7,89 (3H, m), 7,88-7,79 (2H, m), 7,78-7,74 (1H, m), 7,62-7,57 (2H, m, besylat), 7,34-7,27 (3H, m, besylat), 6,56 (1H, d, J = 15,1 Hz), 6,42 (1H, s), 6,13 (1H, d, J = 15,1 Hz), 3,54 (3H, s) và 2,18 (3H, s),

118		1-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-methyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-pyridini tosylat	Rt = 3,43 phút, m/z = 547,2 [M]⁺	¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,39 (1H, bs), 9,34 (2H, d, J = 6,7 Hz), 8,69 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,26-8,20 (2H, m), 8,17 (1H, bs), 8,00-7,89 (3H, m), 7,88-7,79 (2H, m), 7,78-7,74 (1H, m), 7,47 (2H, d, J = 8,1 Hz, tosylat), 7,11 (2H, d, J = 8,1 Hz, tosylat), 6,56 (1H, d, J = 15,2 Hz), 6,42 (1H, s), 6,13 (1H, d, J = 15,2 Hz), 3,54 (3H, s), 2,29 (3H, s) và 2,18 (3H, s),
119		1-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-methyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-pyridini clorua	Rt = 3,42 phút, m/z = 547,2 [M]⁺	¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,41 (1H, bs), 9,36 (2H, d, J = 6,3 Hz), 8,68 (1H, tt, J = 7,8, 1,3 Hz), 8,24 (2H, dd, J = 7,6, 6,7 Hz), 8,16 (1H, bs), 7,96-7,90 (3H, m), 7,83 (2H, t, J = 7,8 Hz), 7,70 (1H, d, J = 1,5 Hz), 6,56 (1H, d, AB-hệ, J = 15,2 Hz), 6,42 (1H, s), 6,15 (1H, d, AB-hệ, J = 15,1 Hz), 3,54 (3H, s), 2,18 (3H, s),

Ví dụ 120

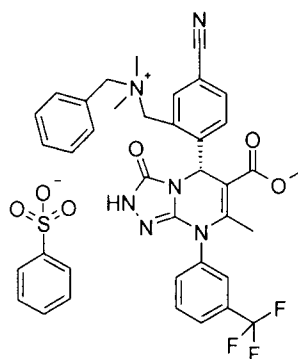
**Benzyl-{5-cyano-2-[(R)-6-methoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-dimetyl-
amoni bromua**

Thêm *N*-benzyl dimetylamin (1,80mL, 12,0mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 14 (1,26g, 2,36mmol) trong MeCN (8mL) và toluen (4mL) được chứa trong lọ vi sóng lớn. Bọc kín lọ này và gia nhiệt ở 50°C kèm khuấy trong 21 giờ. Loại bỏ dung môi trong chân không và nghiền phần còn lại màu xanh thu được bằng Et₂O. Gạn phần hữu cơ và tạo bùn phần còn lại trong EtOAc (50mL) trong 1 giờ sau đó lọc và làm khô trong chân không để thu được chất rắn màu trắng nhạt. Phân chia chất rắn thu được giữa nước và hỗn hợp [1:1] gồm EtOAc/Et₂O và tách pha trong nước mờ, làm sạch bằng dòng khí để loại bỏ phần còn lại dung môi bay hơi. Thêm MeCN (25mL) vào và làm khô lạnh dung dịch thu được để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này là chất rắn tinh điện màu kem (0,66g).

LC-MS (phương pháp 3): Rt = 3,72 phút, m/z = 603,4 [M]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,36 (1H, bs), 8,17 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,11 (1H, bs), 8,04 (1H, dd, J = 1,6, 8,3 Hz), 7,95-7,85 (3H, m), 7,84-7,78 (1H, m), 7,66-7,60 (2H, m), 7,58-7,51 (3H, m), 6,50 (1H, s), 5,27 (1H, d, J = 14,5 Hz), 5,03 (1H, d, J = 14,1 Hz), 4,87 (1H, d, J = 12,4 Hz), 4,75 (1H, d, J = 12,4 Hz), 3,50 (3H, s) 3,14 (3H, s), 3,12 (3H, s) và 2,08 (3H, s).

Ví dụ 121



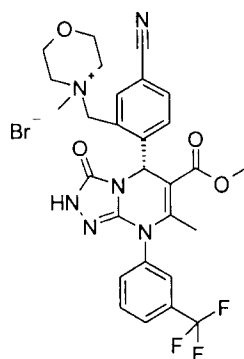
Benzyl-{5-cyano-2-[(R)-6-methoxycarbonyl-7-methyl-3-oxo-8-(3-trifluoromethyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-dimethylamoni benzensulfonat

Hợp chất được nêu ở đề mục này được tạo ra từ ví dụ 120 (0,53g, 0,77mmol) bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được sử dụng trong ví dụ 42 và thu được hợp chất mong muốn là chất rắn tinh thể màu trắng. Tạo huyền phù sản phẩm này trong nước (5,0mL) kèm làm ấm ở 45°C, sau đó làm mát đến nhiệt độ trong phòng, lọc và làm khô trong chân không để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này là chất rắn màu trắng (0,32g).

LC-MS (phương pháp 3): Rt = 3,69 phút, m/z = 603.2 [M]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,36 (1H, bs), 8,17 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,10 (1H, bs), 8,04 (1H, dd, J = 1,6, 8,3 Hz), 7,95-7,85 (3H, m), 7,84-7,78 (1H, m), 7,66-7,51 (7H, m), 7,34-7,26 (3H, m), 6,49 (1H, s), 5,26 (1H, d, J = 14,5 Hz), 5,02 (1H, d, J = 14,1 Hz), 4,86 (1H, d, J = 12,4 Hz), 4,74 (1H, d, J = 12,4 Hz), 3,50 (3H, s), 3,14 (3H, s), 3,11 (3H, s) và 2,08 (3H, s).

Ví dụ 122



4-{5-Cyano-2-[(R)-6-methoxycarbonyl-7-methyl-3-oxo-8-(3-trifluoromethyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-dimethylamoni benzensulfonat

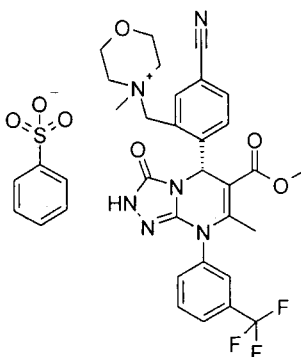
phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-4-methyl-morpholin-4-ium bromua

Hợp chất được nêu ở đề mục này được tạo ra từ Hợp chất trung gian 14 (1,20g, 2,19mmol) bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được sử dụng trong ví dụ 120. Khuấy tiếp sản phẩm bán rắn tinh khiết trong EtOAc (30mL) ở 40°C trong 2 giờ và tạo nhấp nháy trong 5 phút. Lọc chất rắn thu được để thu được bánh màu be, mà được hoà tan trong MeCN/H₂O (10mL) và làm khô lạnh để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này là chất rắn tinh điện màu trắng nhạt (0,43g).

LC-MS (phương pháp 3): Rt = 3,33 phút, m/z = 569,2 [M]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 11,36 (1H, s), 8,15-8,08 (2H, m), 8,04 (1H, dd, J = 8,2, 1,7 Hz), 7,95-7,79 (4H, m), 6,55 (1H, s), 5,24 (1H, d J = 14,1 Hz), 5,11 (1H, d, J = 14,1 Hz), 4,10-3,92 (4H, m), 3,91-3,79 (2H, m), 3,64-3,54 (2H, m, bị mờ), 3,54 (3H, s), 3,28 (3H, s) và 2,07 (3H, s).

Ví dụ 123



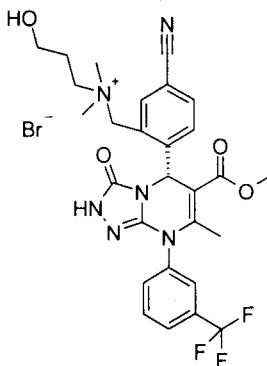
4-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-4-methyl-morpholin-4-ium bromua

Hợp chất được nêu ở đề mục này được tạo ra từ ví dụ 122 (0,47g, 0,72mmol) bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được sử dụng trong ví dụ 42. Tinh chế tiếp sản phẩm bán rắn tinh khiết bằng HPLC (Hệ 1) và sau đó làm khô lạnh để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này là chất rắn tinh điện màu trắng (0,23g).

LC-MS (phương pháp 3): Rt = 3,33 phút, m/z = 569,2 [M]⁺

^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ 11,36 (1H, s), 8,14-8,08 (2H, m), 8,03 (1H, dd, J = 8,2, 1,8 Hz), 7,95-7,78 (4H, m), 7,62-7,57 (2H, m, besylat), 7,34-7,27 (3H, m, besylat), 6,54 (1H, s), 5,22 (1H, d J = 14,2 Hz), 5,10 (1H, d, J = 14,2 Hz), 4,09-3,91 (4H, m), 3,91-3,79 (2H, m), 3,64-3,54 (2H, m, bị mờ), 3,54 (3H, s), 3,27 (3H, s) và 2,07 (3H, s).

Ví dụ 124

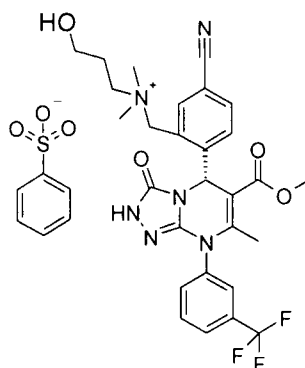


4-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-4-metyl-morpholin-4-ium bromua

Hợp chất được nêu ở đề mục này được tạo ra từ Hợp chất trung gian 14 (0,76g, 1,38mmol) bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được sử dụng trong ví dụ 120. Tạo điều kiện sơ bộ hộp tuyệt đối C_{18} (50g) bằng việc tách rửa bằng MeCN (150mL) tiếp theo từ 75% đến 0,5% MeCN trong 0,01M HBr trong nước (100mL). Hoà tan sản phẩm thô (650mg) trong 0,5% MeCN: 0,01M HBr (10mL), nạp vào hộp và tách rửa từ 0,5% đến 40% MeCN trong 0,01M HBr trong nước. Hợp chất được nêu ở đề mục này thu được là chất rắn tinh điện sau khi làm khô lạnh (0,42g).

LC-MS (phương pháp 3): R_t = 3,26 phút, m/z = 571,2 $[\text{M}]^+$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ 11,36 (1H, bs), 8,14 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,11 (1H, bs), 8,02 (1H, dd, J = 8,1, 1,5 Hz), 7,95-7,78 (4H, m), 6,49 (1H, s), 5,12 (1H, d, J = 14,0 Hz), 4,97 (1H, d, J = 14,0 Hz), 3,68-3,60 (2H, m), 3,59-3,53 (2H, m, bị mờ), 3,53 (3H, s), 3,22 (3H, s), 3,17 (3H, s), 2,07 (3H, s) và 2,07-1,97 (2H, m), OH không quan sát được.

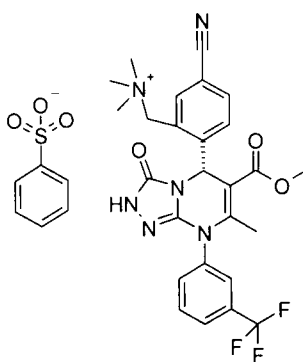
Ví dụ 125

4-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-4-metyl-morpholin-4-ium bromua

Hợp chất được nêu ở đề mục này được tạo ra từ ví dụ 124 (0,72g, 1,31mmol) bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được sử dụng trong ví dụ 42. Tinh chế tiếp sản phẩm bán rắn tinh khiết bằng HPLC (Hệ 1) và sau đó làm khô lạnh để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này là chất rắn tinh thể màu trắng (0,23g).

LC-MS (phương pháp 3): Rt = 3,27 phút, m/z = 571,3 [M]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 11,36 (1H, bs), 8,12 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,10 (1H, bs), 8,02 (1H, dd, J = 8,2, 1,6 Hz), 7,95-7,78 (4H, m), 7,62-7,57 (2H, m, besylat), 7,34-7,27 (3H, m, besylat), 6,48 (1H, s), 5,11 (1H, d, J = 14,0 Hz), 4,96 (1H, d, J = 14,0 Hz), 4,85 (1H, bs), 3,68-3,60 (2H, m), 3,59-3,53 (2H, m, bị mờ), 3,53 (3H, s), 3,21 (3H, s), 3,16 (3H, s), 2,07 (3H, s) và 2,07-1,97 (2H, m).

Ví dụ 126

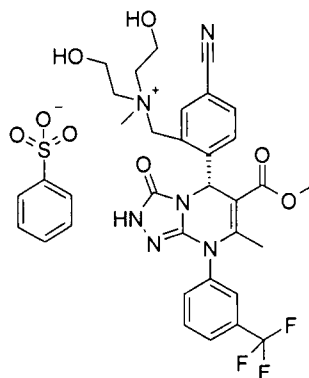
{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-trimetyl-amoni benzensulfonat

Hợp chất được nêu ở đề mục này được tạo ra từ ví dụ 9 (0,85g, 1,37mmol) bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được sử dụng trong ví dụ 42. Tinh chế tiếp sản phẩm bán rắn tinh khiết bằng HPLC (Hệ 1) và sau đó làm khô lạnh để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này là chất rắn tinh thể màu trắng (0,90g).

LC-MS (phương pháp 3): Rt = 3,27 phút, m/z = 571,3 [M]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 11,36 (1H, bs), 8,12 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,10 (1H, bs), 8,02 (1H, dd, J = 8,2, 1,6 Hz), 7,95-7,78 (4H, m), 7,62-7,57 (2H, m, besylat), 7,34-7,27 (3H, m, besylat), 6,48 (1H, s), 5,11 (1H, d, J = 14,0 Hz), 4,96 (1H, d, J = 14,0 Hz), 4,85 (1H, bs), 3,68-3,60 (2H, m), 3,59-3,53 (2H, m, bị mờ), 3,53 (3H, s), 3,21 (3H, s), 3,16 (3H, s), 2,07 (3H, s) và 2,07-1,97 (2H, m).

Ví dụ 127



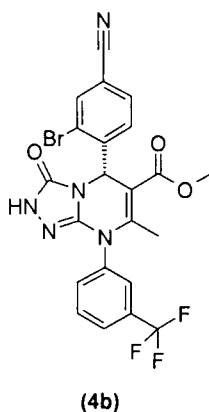
{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-bis-(2-hydroxy-etyl)-metyl-amoni benzensulfonat

Hợp chất được nêu ở đề mục này được tạo ra từ ví dụ 107 (0,60g, 0,95mmol) bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được sử dụng trong ví dụ 42 và thu được hợp chất được nêu ở đề mục này là chất rắn tinh thể màu trắng (0,54g).

LC-MS (phương pháp 3): Rt = 3,28 phút, m/z = 587,2 [M]⁺

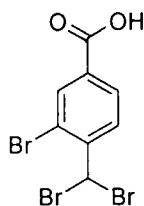
¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 11,36 (1H, bs), 8,23-8,18 (1H, m), 8,11 (1H, bs), 8,03-7,98 (1H, m), 7,95-7,78 (4H, m), 7,61-7,56 (2H, m, besylat), 7,34-7,27 (3H, m, besylat), 6,50 (1H, s), 5,47-5,39 (2H, m, 2 x OH), 5,30-5,13 (2H, m), 4,06-3,79 (6H, m), 3,72-3,62 (2H, m), 3,53 (3H, s), 3,23 (3H, s), 2,05 (3H, s).

Đường B với Hợp chất trung gian 4b



Metil este của axit (S)-5-(2-Bromo-4-xyanophenyl)-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometylphenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-6-carboxylic

Hợp chất trung gian 33



Axit 3-Bromo-4-dibromometylbenzoic

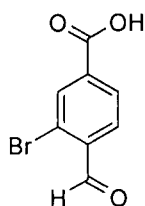
Hoà tan axit 3-Bromo-4-metylbenzoic (910g, 4,23mol, 1,0 đương lượng) và NBS (2010g, 11,29mol, 2,67 đương lượng) trong DCM (8,5L) trong bình thót cổ mép bích 20L được khớp với bộ khuấy cơ học. Sau đó, thêm bùn AIBN (50g, 0,3mol, 0,07 đương lượng) trong DCM (1L) vào và chiếu bức xạ hỗn hợp dưới ánh sáng mạnh (500W) trong bình ngưng tụ hồi lưu trong khí N₂. Nhiệt độ bên trong của phản ứng tăng từ 17°C đến 41°C và huyền phù màu trắng ban đầu trở thành huyền phù màu cam nhạt khi nó đạt đến hồi lưu nhẹ. Sau tổng cộng 72 giờ, phản ứng hoàn thành và thêm

nước (5L) vào dung dịch màu cam đục, mà khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau đó, để yên hỗn hợp hai pha hữu cơ qua đêm và sau đó cô đặc trong chân không để thu được phần chung cất màu cam và chất rắn được tạo huyền phù màu vàng nhạt. Sau đó, gom chất rắn bằng việc lọc, rửa bằng nước (2L) và hút khô trong 2 giờ để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này là chất rắn ướt màu vàng nhạt (1860g).

LCMS (phương pháp 1): $R_t = 3,39$ phút, m/z 369, 371, 373, 375 [M-H]

^1H NMR (300 MHz, DMSO): δ 8,14-8,03 (3H, m), 7,36 (1H, s).

Hợp chất trung gian 34



Axit 3-Bromo-4-formylbenzoic

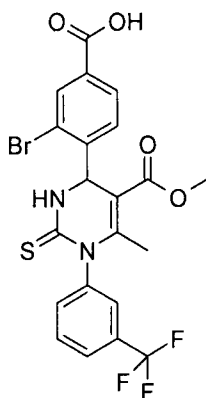
Tạo huyền phù hợp chất trung gian 33 (1860g, 4,23mol, 1,0 đương lượng) trong nước (5L) và gia nhiệt bùn nhão đến nhiệt độ bên trong 40°C. Sau đó, thêm chất rắn Na_2CO_3 (1460g, 13,77mol, 3,25 đương lượng) với các phần nhỏ vào trong khoảng thời gian 20 phút. Bọt được tạo thành khi bổ sung ban đầu, do đó thêm EtOAc (0,2L) vào để phá vỡ bọt và ngăn chặn việc tạo bọt hơn nữa. Khi việc bổ sung hoàn thành, gia nhiệt huyền phù màu nâu đến 90°C trong 40 phút, sau đó khuấy ở 90°C trong 90 phút, sau đó làm mát đến 40°C trong 90 phút. Thêm EtOAc (1,5L) vào, tiếp theo thêm HCl đậm đặc trong nước vào qua phễu nhỏ giọt (0,7L), dẫn đến việc thoát khí mạnh CO_2 và bay hơi hầu hết EtOAc. Thêm tiếp EtOAc (1L) vào để rửa sản phẩm tạo bọt từ bình ngưng tụ và thành của bình phản ứng, sau đó thêm tiếp EtOAc (0,3L) vào và khuấy bùn đặc ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó, gia nhiệt bùn đến 40°C và thêm tiếp HCl đậm đặc trong nước vào qua phễu nhỏ giọt kèm khuấy mạnh trong 45 phút, dẫn đến sự thoát khí CO_2 , bay hơi hầu hết EtOAc và hình thành chất rắn. Việc khuấy được ngừng và chất rắn được nổi lên đỉnh của hỗn hợp trong nước (độ pH=1). Thêm phần lớn lớp trong nước được tách (khoảng 5L) và sau đó 2-MeTHF (5L) vào. Sau đó, loại bỏ lớp trong nước trong và pha loãng lớp hữu cơ đến 10L bằng 2-MeTHF bổ sung và làm ấm đến 50°C để thu được dung dịch màu cam đậm. Sau đó, rửa lớp hữu cơ bằng

1M HCl (0,5L), làm bay hơi và tạo đồng sôi với toluen để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này là chất rắn màu vàng nhạt (960,3g).

LCMS (phương pháp 4): Rt 2,73 phút, m/z 227, 229 [M-H]

^1H NMR (300 MHz, DMSO): δ 10,26 (1H, d, $J = 0,8$ Hz), 8,20 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 8,08-8,04 (1H, m), 7,95 (1H, d, $J = 8,0$ Hz).

Hợp chất trung gian 35



Metyl este của axit 4-(2-Bromo-4-carboxyphenyl)-6-metyl-2-thioxo-1-(3-triflometylphenyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic

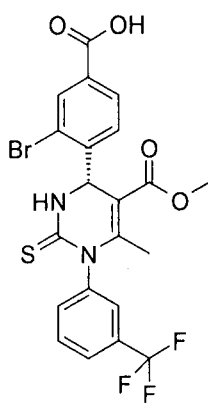
Nạp hợp chất trung gian 34 (458g, 2mol, 1,0 đương lượng), metyl axetoaxetat (274,4g, 255mL, 2,36mol, 1,18 đương lượng) và 3-triflometylphenyl thioure (519g, 2,36mol, 1,18 đương lượng) vào bình phản ứng được phủ 10L trong khí N_2 và tạo huyền phù trong THF (4,6L) và trong khi khuấy, làm mát đến -10°C (nhiệt độ bên trong -3°C). Làm ấm sơ bộ axit polyphosphoric (1650g, 3,6 trọng lượng đương lượng), trong bể nước ở 50°C , sau đó thêm vào theo một phần, dẫn đến sự toả nhiệt ngay và nhiệt độ bên trong tăng đến 19°C . Sau đó, làm ấm hỗn hợp màu cam thu được đến 75°C với sự tăng 10°C đến hồi lưu nhẹ và khuấy nhẹ phản ứng ở nhiệt độ này trong 20 giờ. Sau đó, làm mát phản ứng đến 20°C và loại bỏ khối THF trong chân không để thu được dầu nhớt màu cam đậm, mà sau đó pha loãng bằng nước (5L) và Et_2O (5L). Tách lớp trong nước và chiết một lần nữa bằng Et_2O (2 x 2L) và tiếp theo rửa phần hữu cơ gom lại bằng nước (1L), nước muối (1L) và làm khô (Na_2SO_4) và lọc qua xelit để loại bỏ hạt mịn bất kỳ. Sau đó, cô đặc dung dịch được lọc trong chân không để thu được gôm màu cam nhớt mà được tạo huyền phù lại trong Et_2O (khoảng 1,5L) và để yên

qua đêm. Lọc huyền phù thu được và rửa chất rắn gom lại bằng Et₂O (0,5L) và làm khô trong lò chân không ở 50°C (8mbar) trong 4 ngày để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (754g).

LCMS (phương pháp 1): Rt 3,52 phút, m/z 529, 531 [M+H]⁺

¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 10,15 (1H, d, J = 3,5 Hz), 8,11 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,05 (1H, dd, J = 8,1, 1,7 Hz), 7,92-7,64 (5H, m), 5,80 (1H, d, J = 2,9 Hz), 3,53 (3H, s), 2,07 (3H, s).

Hợp chất trung gian 36



Metyl este của axit (S)-4-(2-Bromo-4-carboxy-phenyl)-6-metyl-2-thioxo-1-(3-triflometyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidin-5-carboxylic

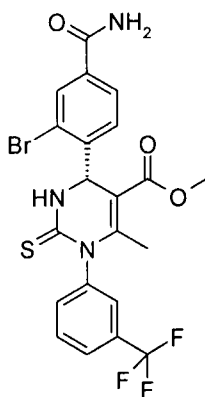
Hoà tan hợp chất trung gian 35 (151,7g, 0,29mol, 1,0 đương lượng) trong dioxan (2L) và gia nhiệt đến 80°C. Lọc huyền phù thu được để loại bỏ phần còn lại vô cơ bất kỳ và gia nhiệt một lần nữa dung dịch trong đến 80°C và thêm (+)-Cinchonin (88g, 0,29mol, 1,0 đương lượng) vào, dẫn đến dung dịch trong. Cho phép hỗn hợp thu được mát từ từ và kết tinh. Sau 3 giờ, lọc chất rắn thu được và rửa bằng dioxan lạnh. Tạo huyền phù lại chất rắn trong dioxan nóng (85°C) và cho phép làm mát và kết tinh qua đêm. Lọc tinh thể thu được, rửa bằng dioxan mát và kết tinh lại chất rắn một lần nữa từ dioxan nóng. Lọc bỏ chất rắn kết tinh lại cuối cùng và làm khô trong không khí để thu được hợp chất trung gian muối (+)-Cinchonin là chất rắn màu trắng 83,2g (68%).

Xác định độ tinh khiết quang học của muối (+)-Cinchonin được phân giải bằng cách phân chia giữa 1M HCl và EtOAc; tách lớp hữu cơ, cô đặc trong chân không và

sau đó hoà tan lại trong 20% IPA / n-heptan với 0,1% TFA và cho vào HPLC phân tích không đối xứng (ChiralPak IA, 5 μ M 4,6 x 250mm), tách rửa bằng 20% IPA/n-heptan (+ 0,1% TFA) ở 1mL/ phút và bước sóng 254nm. Cũng kiểm tra sản phẩm raxemic bằng HPLC khoogn đối xứng; thời gian duy trì 14,8 và 42,5 phút được quan sát đối với mẫu raxemic và tách rửa chất đồng phân đối ảnh mong muốn ở 42,5 phút và được tìm thấy lớn hơn 99,5ee%.

Giải phóng hợp chất trung gian muối (+)-Cinchonin (83,2g, 101,75mmol) bằng việc phân chia giữa EtOAc (1 L) và 1 M HCl (1L). Chiết lớp trong nước một lần nữa bằng EtOAc (2 x 0,5L) và rửa lớp hữu cơ gom lại bằng 1M HCl (0,5L), sau đó nước muối (0,25L), làm khô (Na₂SO₄) và cô đặc trong chân không để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này là chất rắn màu trắng (45,45g).

Hợp chất trung gian 37



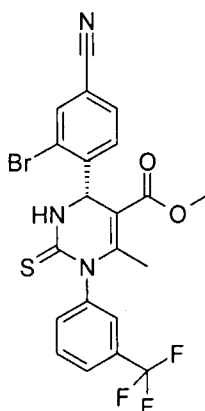
Metyl este của axit (S)-4-(2-Bromo-4-carbamoyl-phenyl)-6-metyl-2-thioxo-1-(3-triflometyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidin-5-carboxylic

Hoà tan hợp chất trung gian 36 (93,8g, 0,18mol) trong THF (1L) và thêm từng phần 1,1'-carbonyldiimidazol (57,5g, 0,35mol, 2,0 đương lượng) vào và cho phép khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi ngừng thoát khí. Sau đó, thêm nhỏ giọt dung dịch amoniac trong nước (33%, 330mL), bảo đảm nhiệt độ bên trong không vượt quá 10°C (việc toả nhiệt được quan sát khi bổ sung ban đầu). Cho phép phản ứng khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, sau đó thêm nước muối vào và tách các lớp. Rửa pha hữu cơ bằng 1M HCl trong nước (2 x) và chiết tiếp lớp axit bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô (Na₂SO₄), lọc và cô đặc trong chân không để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này là bột không màu (87,3g).

LCMS (phương pháp 2): Rt 3,44 phút, m/z 528, 530 [M+H]⁺

¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 10,12 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,12 (1H, s), 8,11 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,96 (1H, dd, J = 8,1, 1,7 Hz), 7,88-7,77 (2H, m), 7,75-7,63 (3H, m), 7,54 (1H, s), 5,78 (1H, s), 3,54 (3H, s), 2,07 (3H, s).

Hợp chất trung gian 38



Metyl este của axit (S)-4-(2-Bromo-4-xyanophenyl)-6-metyl-2-thioxo-1-(3-triflometylphenyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic

Hoà tan hợp chất trung gian 37 (87,3g, 0,165mol) trong DMF (400mL) và làm mát đến từ 0 đến 5°C trong bể nước đá. Sau đó, thêm nhỏ giọt phospho oxyclorua (62,0g, 37,0mL, 2,5 đương lượng) vào, bảo đảm nhiệt độ bên trong không vượt quá 10°C. Khi kết thúc việc bổ sung, khuấy dung dịch màu vàng ở từ 0 đến 5°C trong 15 phút, sau đó rót vào hỗn hợp gồm chất rắn 2M Na₂CO₃ và nước đá. Chất kết tủa màu vàng được tạo thành và hoá giả bùn trong 1 giờ, sau đó lọc chất rắn, rửa bằng nước và làm khô trong lò chân không qua P₂O₅ ở từ 40 đến 45°C. Phân tích NMR của sản phẩm thu được vẫn thể hiện vật liệu ban đầu còn lại sao cho phản ứng được lặp lại một lần nữa bằng cách sử dụng tiếp 20mL phospho oxyclorua. NMR của chất rắn thu được thể hiện sản phẩm là sản phẩm cộng với POCl₃. Do đó, chất rắn được hoà tan trong EtOH tuyệt đối (1000mL) và làm ấm huyền phù để trợ giúp cho việc hoà tan. Sau đó, thêm dung dịch NaHCO₃ trong nước bão hoà (250mL) vào và gia nhiệt hỗn hợp đến 40°C và khuấy trong 2 giờ. Sau đó, giót hỗn hợp thu được vào trong nước (500mL) và lọc bỏ chất rắn màu trắng thu được, rửa bằng nước và làm khô trong không khí để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (77,5g).

LCMS (phương pháp 2): Rt 3,94 phút, m/z 510, 512 [M+H]⁺

¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 10,18 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,24 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,96 (1H, dd, J = 8,0, 1,6 Hz), 7,89-7,76 (3H, m), 7,74-7,64 (2H, m), 5,8 (1H, s), 3,53 (3H, s), 2,06 (3H, s).

Metyl este của axit (S)-5-(2-Bromo-4-xyanophenyl)-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometylphenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-6-carboxylic (Hợp chất trung gian 4b)

Hoà tan hợp chất trung gian 38 (49,8g, 98mmol) trong DCM (830mL), thêm 2,6-lutidin (32,4mL, 278mmol, 2,85 đương lượng) vào và làm mát dung dịch đến 2°C. Trong khi khuấy, sau đó thêm từ từ triphosgen (9,17g, 30,9mmol, 0,32 đương lượng) vào trong khoảng thời gian 3 phút. Sau 5 phút, làm ấm phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 25 phút. Làm mát phản ứng đến 8°C và sau đó chuyển dung dịch qua ống thông vào hỗn hợp được làm mát (7°C) gồm dung dịch hydrazin (1M trong THF, 278mL) và MeCN (250mL). Khuấy phản ứng ở 7°C trong 10 phút nữa và sau đó để cho ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau 2,25 giờ, rửa hỗn hợp phản ứng bằng nước, sau đó bằng 50% nước muối bão hoà và làm khô pha hữu cơ (Na₂SO₄), lọc và cô đặc trong chân không. Tạo đồng sôi gồm thu được bằng toluen và nghiền bằng Et₂O (200mL) để thu được chất rắn mà được lọc bỏ, rửa bằng Et₂O và làm khô để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này là chất rắn màu kem (31,75g).

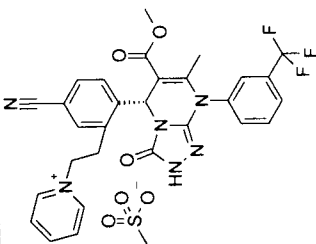
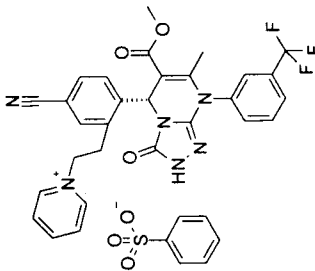
LCMS (phương pháp 5): Rt 3,51 phút, m/z 534, 536 [M+H]⁺

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8,36 (1H, s), 7,88 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,83-7,79 (1H, m), 7,73 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,65-7,60 (2H, m), 7,59-7,50 (2H, m), 6,39 (1H, d, J = 1,0 Hz), 3,62 (3H, s), 2,25 (3H, d, J = 1,0 Hz).

Phân tích độ tinh khiết không đối xứng bằng cột HPLC không đối xứng Chiralpak IC (kích cỡ hạt 5μm, 5% MeOH/DCM, tốc độ dòng 5mL/phút) và thu được Rt = 5,83 phút. (100%ee). Mẫu raxemic (Hợp chất trung gian 4) thu được Rt đối với các chất đồng phân đối ảnh tách rửa thứ nhất và thứ hai lần lượt là 3,58 và 5,85 phút.

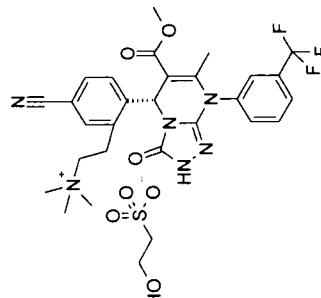
Các hợp chất sau đây được tạo ra từ ví dụ 49 bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được sử dụng trong ví dụ 42, sử dụng axit thích hợp để tạo ra nhựa IRA-458 mong muốn và thu được hợp chất mong muốn là chất rắn tinh điện màu trắng:

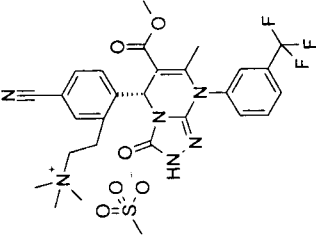
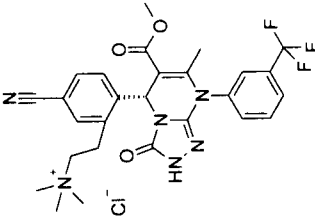
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	LC-MS (phương pháp 3)	NMR
128		1-(2-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl]-7-methyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-ethyl)-pyridini 2-hydroxy-etansulfonat	Rt = 3,48 phút, m/z = 561,2 [M] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,38 (1H, bs), 9,10 (2H, d, J = 5,6 Hz), 8,67 (1H, t, J = 7,7 Hz), 8,23 (2H, t, J = 7,2 Hz), 8,15 (1H, bs), 7,97-7,87 (2H, m), 7,86-7,80 (1H, m), 7,79-7,70 (2H, m), 7,61 (1H, m), 6,43 (1H, s), 5,26-5,07 (2H, m), 4,45 (1H, t, J = 5,7 Hz), 3,97-3,84 (1H, m), 3,62 (2H, q, J = 6,6 Hz), 3,65-3,52 (1H, m, bị mờ), 3,49 (3H, s), 2,60 (2H, t, J = 6,8 Hz), 2,16 (3H, s),

129		1-(2-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-etyl)-pyridini metansulfonat	Rt = 3,48 phút, m/z = 561,2 [M] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,39 (1H, bs), 9,10 (2H, d, J = 5,5 Hz), 8,67 (1H, t, J = 7,9 Hz), 8,23 (2H, t, J = 7,2 Hz), 8,15 (1H, bs), 7,97-7,87 (2H, m), 7,86-7,80 (1H, m), 7,79-7,70 (2H, m), 7,62 (1H, m), 6,43 (1H, s), 5,25-5,09 (2H, m), 3,97-3,84 (1H, m), 3,65-3,52 (1H, m), 3,49 (3H, s), 2,30 (3H, s), 2,16 (3H, s),
130		1-(2-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-etyl)-pyridini benzensulfonat	Rt = 3,50 phút, m/z = 561,3 [M] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,39 (1H, bs), 9,10 (2H, d, J = 5,5 Hz), 8,67 (1H, t, J = 7,9 Hz), 8,23 (2H, t, J = 7,2 Hz), 8,15 (1H, bs), 7,97-7,87 (2H, m), 7,86-7,80 (1H, m), 7,79-7,70 (2H, m), 7,62 (1H, m), 7,60-7,55 (2H, m, besylat), 7,35-7,27 (3H, m, besylat), 6,43 (1H, s), 5,25-5,09 (2H, m), 3,97-3,84 (1H, m), 3,65-3,52 (1H, m),

				3,49 (3H, s), 2,30 (3H, s), 2,16 (3H, s),
--	--	--	--	---

Các ví dụ sau đây (ví dụ 131 và 132) được tạo ra từ ví dụ 47 và ví dụ 133 được tạo ra từ ví dụ 48, bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được sử dụng trong ví dụ 42, sử dụng axit thích hợp để tạo ra nhựa IRA-458 mong muốn và thu được hợp chất mong muốn là chất rắn tinh diện màu trắng:

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	LC-MS (phương pháp 3)	NMR
131		(2-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-methyl-3-oxo-8-(3-trifluoromethyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-ethyl)-trimethyl-amoni 2-hydroxy-etansulfonat	Rt = 3,48 phút, m/z = 561,2 [M] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,30 (1H, bs), 8,13 (1H, bs), 7,95-7,88 (2H, m), 7,85-7,80 (2H, m), 7,76 (1H, dd, J = 8,1, 1,7 Hz), 7,71 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,26 (1H, s), 4,44 (1H, t, J = 5,7 Hz, isoethionat), 4,01-3,93 (1H, m), 3,78-3,64 (2H, m), 3,62 (2H, dt, J = 6,7, 5,7 Hz, isoethionat), 3,53 (3H, s), 3,45-3,34 (1H, m), 3,21 (9H, s), 2,59 (2H, t, J = 6,7 Hz, isoethionat), 2,16 (3H, s),

132		(2-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-etyl)-trimetyl-amoni metansulfonat	Rt = 3,48 phút, m/z = 561,2 [M] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,30 (1H, bs), 8,13 (1H, bs), 7,95-7,88 (2H, m), 7,85-7,80 (2H, m), 7,76 (1H, dd, J = 8,1, 1,7 Hz), 7,71 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,26 (1H, s), 4,01-3,93 (1H, m), 3,78-3,63 (2H, m), 3,53 (3H, s), 3,43-3,34 (1H, m), 3,21 (9H, s), 2,29, (3H, s, mesylat), 2,16 (3H, s),
133		(2-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-etyl)-trimetyl-amoni clorua	Rt = 3,50 phút, m/z = 561,3 [M] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,32 (1H, bs), 8,13 (1H, bs), 7,95-7,88 (2H, m), 7,85-7,80 (2H, m), 7,76 (1H, dd, J = 8,1, 1,7 Hz), 7,71 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,26 (1H, s), 4,02-3,94 (1H, m), 3,79-3,63 (2H, m), 3,53 (3H, s), 3,43-3,36 (1H, m), 3,21 (9H, s), 2,16 (3H, s),

Thử nghiệm sinh học

Các hợp chất của sáng chế được thử nghiệm đối với hiệu lực trong thử nghiệm hoạt tính enzym elastaza bạch cầu ưa nhân của người (HNE).

Thử nghiệm enzym HNE

Thử nghiệm được thực hiện trong đĩa 96 giếng với tổng thể tích thử nghiệm bằng 100 μ L. Nồng độ cuối cùng của enzym elastaza (elastaza bạch cầu của người, Sigma E8140) bằng 0,00072U/mL. Chất nền peptit (MeOSuc-Ala-Ala-Pro-Val-AMC, Calbiochem #324740) được sử dụng ở nồng độ cuối cùng 100 μ M. Nồng độ cuối cùng của DMSO bằng 1% trong chất đệm thử nghiệm (0,05M Tris.HCl, 0,1M NaCl, 0,1M CaCl₂, 0,0005% brij-35, độ pH=7,5). Phản ứng enzym được bắt đầu bằng việc bổ sung enzym và ủ ở 25°C trong 30 phút. Sau khi ủ, làm ngừng phản ứng bằng việc bổ sung chất ức chế trypsin đầu tương (Sigma T9003) ở nồng độ cuối cùng bằng 50 μ g/giếng. Đo huỳnh quang bằng cách sử dụng bộ đọc đĩa huỳnh quang thiết bị phân tử bằng cách sử dụng bước sóng kích thích 380nm và phát ra 460nm.

Sự đáp ứng liều đối với mỗi hợp chất được thực hiện và hiệu quả của hợp chất trong mỗi thử nghiệm được biểu diễn như tỷ lệ phần trăm ức chế của huỳnh quang enzym đối chứng. Các đường cong đáp ứng liều được tạo biểu đồ và hiệu lực của hợp chất (IC₅₀) được xác định. Các hợp chất được thử nghiệm trong ít nhất hai thử nghiệm riêng biệt.

IC₅₀ đối với các ví dụ được thử nghiệm, đại diện của sáng chế, được thể hiện trong bảng sau đây:

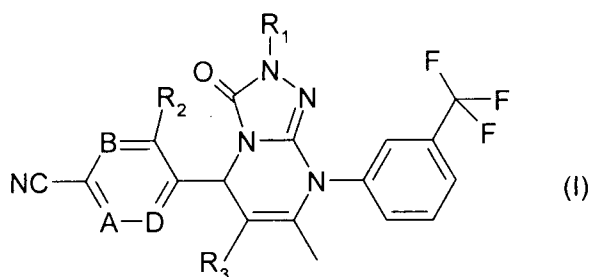
Ví dụ	Sự ức chế HNE
1-15, 17-20, 22, 24-40, 42-133	++++

Các ví dụ 1-3, 5, 6, 10 và 12 không phải là một phần của sáng chế.

Trong bản trên đây, việc ức chế enzym HNE (trị số IC₅₀) được biểu thị như sau: > 500nM '+'; từ 100 đến 500nM '++'; từ 20 đến 100nM '+++'; <20nM '++++'.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó:



trong đó:

A là CH;

B là CH;

D là CH;

R₁ được chọn từ danh mục gồm có:

- hydro;
- (C₁-C₆)alkyl;
- NR₇R₈(C₁-C₆)alkyl;
- (C₁-C₄)alkenyl;
- phenyl(C₁-C₆)alkyl, trong đó vòng phenyl này tùy ý được thế bằng nhóm NR₁₅R₁₆(C₁-C₆)alkyl hoặc bằng N⁺R₁₅R₁₆R₁₇(C₁-C₆)alkyl;
- nhóm -CH₂(CH₂)_nOH;
- nhóm -(CH₂)_nCONR₅R₆;
- nhóm -(CH₂)_nSO₂NR₅R₆;
- nhóm -CH₂-(CH₂)_nNR₅SO₂R₆;
- nhóm -(CH₂)_t-(C₆H₄)-SO₂(C₁-C₄)alkyl;
- nhóm -(CH₂)_rSO₂(C₁-C₄)alkyl, trong đó (C₁-C₄)alkyl tùy ý được thế bằng nhóm -NR₁₅R₁₆ hoặc -N⁺R₁₅R₁₆R₁₇;
- nhóm -SO₂-phenyl, trong đó vòng phenyl này tùy ý được thế bằng NR₇R₈(C₁-

C_6)alkyl; và

- nhóm $-(CH_2)_n-W$, trong đó **W** là vòng heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh mà tùy ý được thế bằng nhóm $-SO_2(C_1-C_4)alkyl$;

n là 1, 2 hoặc 3;

t là 0, 1, 2 hoặc 3;

r là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

R₅ được chọn từ nhóm gồm có: hydro, $(C_1-C_6)alkyl$, $NR_{16}R_{15}(C_1-C_6)alkyl$ và $N^+R_{17}R_{15}R_{16}(C_1-C_6)alkyl$;

R₆ là hydro hoặc $(C_1-C_6)alkyl$;

R₇ được chọn từ nhóm gồm có: hydro, $(C_1-C_6)alkyl$, $(C_1-C_6)alkylcarbonyl$, $-SO_2(C_1-C_4)alkyl$ và $NR_{16}R_{15}(C_1-C_6)alkyl$;

R₈ là hydro hoặc $(C_1-C_6)alkyl$;

theo cách khác, **R₇** và **R₈** cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào có thể tạo thành hệ vòng $(C_5-C_7)heteroxycloalkyl$ mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm $(C_1-C_6)alkyl$ và oxo;

R₁₆ là hydro hoặc $(C_1-C_6)alkyl$;

R₁₅ là hydro hoặc $(C_1-C_6)alkyl$;

R₁₇ là hydro hoặc $(C_1-C_6)alkyl$;

R₃ là nhóm $-C(O)-XR_4$;

X là nhóm hoá trị hai $-O-$;

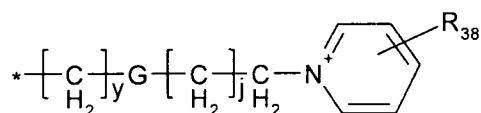
R₄ là nhóm được chọn từ danh mục gồm có:

- hydro;

- $(C_1-C_6)alkyl$;

R₂ là nhóm $-[CH_2]_y-G-[CH_2]_j-CH_2-N^+R_{22}R_{23}R_{24}$

hoặc **R₂** là nhóm:



R₁₈ là hydro hoặc (C₁-C₆)alkyl;

R₁₉ là hydro hoặc (C₁-C₆)alkyl;

R₂₀ được chọn từ nhóm gồm có: hydro, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylNR₁₈R₁₉;

R₂₁ là hydro hoặc (C₁-C₆)alkyl;

j nằm trong khoảng từ 0 đến 4;

y nằm trong khoảng từ 0 đến 4;

G là cầu liên kết có hoá trị hai được chọn từ nhóm gồm có: một liên kết, C₂-C₆-alkynylen, -[CONR₂₅]-;

R₂₅ là hydro hoặc (C₁-C₆)alkyl;

R₂₂ được chọn từ nhóm gồm có: (C₁-C₆)alkyl, mà (C₁-C₆)alkyl tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm (C₃-C₆)xycloalkyl, phenyl, benzyl, CN, -OR₂₆, -SO₂R₂₆, -CO₂R₂₆, -CONR₂₆R₂₇ hoặc -SO₂NR₂₆R₂₇; (C₃-C₁₀)xycloalkyl mà tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm -OR₂₆; và (C₄-C₇)heteroxycloalkyl mà tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm SO₂R₂₆;

R₂₆ là hydro hoặc (C₁-C₆)alkyl;

R₂₇ là hydro hoặc (C₁-C₆)alkyl;

R₂₃ là hydro hoặc (C₁-C₆)alkyl, mà (C₁-C₆)alkyl tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm -OR₂₉, -SO₂R₂₉, -CONR₂₉R₃₀;

R₂₄ là hydro hoặc (C₁-C₆)alkyl, mà (C₁-C₆)alkyl tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm -OR₃₁;

theo cách khác, **R₂₃** và **R₂₄** cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào có thể tạo thành hệ vòng dị vòng một vòng hoặc hai vòng no có từ 5 đến 11 cạnh mà tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm -OR₂₈, halo, C₁-C₆ alkyl, -SO₂R₃₃, -CONR₃₃R₃₄ hoặc -SO₂NR₃₃R₃₄; và vòng một vòng hoặc hai vòng no có từ 5 đến 11 cạnh này tuỳ ý

còn chứa nguyên tử khác loại khác mà là oxy hoặc nitơ hoặc nhóm $-\text{SO}_2-$;

hoặc R_{22} cùng với R_{23} , R_{24} và nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào, có thể tạo thành hệ vòng dị vòng hai vòng được tạo cầu;

R_{28} là hydro hoặc $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$;

R_{29} là hydro hoặc $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$;

R_{30} là hydro hoặc $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$;

R_{31} là hydro hoặc $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$;

R_{32} là hydro hoặc $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$;

R_{33} là hydro hoặc $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$;

R_{34} là hydro hoặc $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$;

R_{38} là một hoặc hai phần tử thế tùy ý ở mỗi trường hợp được chọn từ danh mục gồm có: $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkoxyl}$, hydroxyl- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$, halo;

trong đó, nếu một hoặc nhiều nhóm $\text{N}^+\text{R}_{15}\text{R}_{16}\text{R}_{17}-$ có mặt, chúng tạo thành muối bậc bốn với ion trái dấu được dụng;

và trong đó các nhóm từ R_5 đến R_{38} , và n có thể có cùng nghĩa hoặc các nghĩa khác nhau ở mỗi trường hợp, nếu có mặt trong nhiều hơn một nhóm.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_2 là nhóm $-\text{[CH}_2\text{]}_y\text{-G-[CH}_2\text{]}_j\text{-CH}_2\text{-N}^+\text{R}_{22}\text{R}_{23}\text{R}_{24}$.

3. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 2, trong đó R_4 là $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$.

4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó R_1 là hydro hoặc nhóm $-(\text{CH}_2)_r\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkyl}$.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, hợp chất này được chọn từ nhóm gồm:

(3-{5-Xyano-2-[2-(3-metansulfonyl-propyl)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-m-tolyl-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-prop-2-ynyl)-trimetyl-amoni format;

{5-Xyano-2-[6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-trimetyl-amoni

bromua;

(2-{5-Xyano-2-[6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzoylamino}-etyl)-trimetyl-amoni clorua;

{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-trimetyl-amoni format;

(3-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-prop-2-ynyl)-trimetyl-amoni iodua;

(3-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-propyl)-trimetyl-amoni iodua;

(3-{5-Xyano-2-[2-(3-metansulfonyl-propyl)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-m-tolyl-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-prop-2-ynyl)-trimetyl-amoni format;

{5-Xyano-2-[6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-trimetyl-amoni bromua;

(2-{5-Xyano-2-[6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzoylamino}-etyl)-trimetyl-amoni clorua;

{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-trimetyl-amoni format;

(3-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-prop-2-ynyl)-

trimetyl-amoni iodua;

(3-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-propyl)-trimetyl-amoni iodua;

(3-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-propyl)-trimetyl-amoni iodua;

(3-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-propyl)-(3-metansulfonyl-propyl)-dimetyl-amoni format;

(3-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-propyl)-xyclopropylmetyl-dimetyl-amoni format;

(3-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-propyl)-(3-hydroxy-propyl)-dimetyl-amoni format;

(3-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-propyl)-(3-metoxypropyl)-dimetyl-amoni format;

(3-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-propyl)-dimetylcarbamoilmetyl-dimetyl-amoni format;

1-(3-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-propyl)-1-azonia-bixyclo[2.2.2]octan format;

1-(3-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-propyl)-4-aza-1-azonia-bixyclo[2.2.2]octan format;

(3-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-propyl)-(4-hydroxy-xyclohexyl)-dimetyl-amoni format;

4-(3-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-propyl)-4-metyl-morpholin-4-ium format;

Adamantan-1-yl-(3-{5-xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-propyl)-amoni format;

4-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-4-metyl-morpholin-4-ium format;

{5-xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-(3-hydroxy-propyl)-dimetyl-amoni format;

{5-xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-etyl-dimetyl-amoni format;

1-{5-xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-pyridini format;

1-{5-xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-1-azonia-bixyclo[2.2.2]octan format;

1-{5-xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-1,4-dimetyl-piperazin-1-ium format;

{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-(4-hydroxy-xyclohexyl)-dimetyl-amoni format;

1-{5-xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-4-aza-1-azonia-bixyclo[2.2.2]octan format;

1-{2-[(R)-6-carboxy-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-5-xyano-benzyl}-4-aza-1-azonia-bixyclo[2.2.2]octan format;

Butyl-{5-xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-dimetyl-amoni format;

1-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-4-hydroxy-1-metyl-piperidini format;

1-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-1-metyl-pyrrolidini format;

1-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-1-metyl-piperidini format;

1-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-1-(2-hydroxy-etyl)-pyrrolidini format;

{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-(3-dimetylcarbamoil-propyl)-dimetyl-amoni format;

Benzyl-{5-xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-dimetyl-amoni format;

(3-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-propyl)-trimetyl-

amoni bromua;

(3-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-propyl)-trimetyl-amoni benzensulfonat;

(5-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-pentyl)-trimetyl-amoni format;

(4-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-butyl)-trimetyl-amoni format;

1-(4-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-butyl)-1-azonia-bixyclo[2.2.2]octan format;

1-(4-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-butyl)-1-azonia-bixyclo[2.2.2]octan format;

(2-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-etyl)-trimetyl-amoni bromua;

(2-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-etyl)-trimetyl-amoni bromua;

1-(2-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-etyl)-pyridini bromua;

1-(2-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-etyl)-pyridinini format;

1-(3-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-propyl)-pyridini bromua;

1-(3-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-propyl)-pyridini format;

1-(3-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-propyl)-pyridini benzensulfonat;

1-(3-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-propyl)-pyridini clorua;

1-(3-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-propyl)-pyridini 2-hydroxy-etansulfonat;

1-(3-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-propyl)-pyridini metansulfonat;

1-(3-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-propyl)-3-hydroxymetyl-pyridini tosylat;

1-(3-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-propyl)-3-metyl-pyridini format;

1-(3-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-propyl)-2-metyl-pyridini format;

1-(3-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-propyl)-3-

hydroxymetyl-pyridini format;

3-Clo-1-(3-{5-xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-propyl)-pyridini format;

Butyl-(3-{5-xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-etyl)-dimetyl-amoni format;

(3-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-etyl)-xyclohexyl-dimetyl-amoni format;

1-(3-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-etyl)-1-metyl-pyrrolidini format;

1-(3-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-etyl)-1-metyl-piperidini format;

1-(3-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-etyl)-4-hydroxy-1-metyl-piperidini format;

(3-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-etyl)-dimetyl-oxetan-3-yl-amoni format;

(3-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-etyl)-dimetyl-(tetrahydro-pyran-4-yl)-amoni format;

4-(2-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-etyl)-4-metyl-morpholin-4-ium format;

(2-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-etyl)-dimetylcarbamoymetyl-dimetyl-amoni format;

(2-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-etyl)-(3-metoxi-propyl)-dimetyl-amoni format;

(2-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-etyl)-xyclobutylmetyl-dimetyl-amoni format;

(2-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-etyl)-dimetyl-(tetrahydro-pyran-4-ylmetyl)-amoni format;

1-(2-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-etyl)-1-(2-hidroxi-etyl)-pyrrolidini format;

(2-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-etyl)-[2-(2-hidroxi-etoksi)-etyl]-dimetyl-amoni format;

(2-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-etyl)-bis-(2-hidroxi-etyl)-metyl-amoni format;

(2-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-etyl)-(2-hidroxi-etyl)-dimetyl-amoni format;

(2-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-etyl)-etyl-dimetyl-amoni format;

Benzyl-(2-{5-xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-etyl)-

dimetyl-amoni format;

(2-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-etyl)-xyclohexylmetyl-dimetyl-amoni format;

(2-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-etyl)-(3-hydroxy-propyl)-dimetyl-amoni format;

(2-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-etyl)-dietyl-metyl-amoni format;

(2-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-etyl)-xyclopropylmetyl-dimetyl-amoni format;

1-(2-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-etyl)-1-azonia-bixyclo[2.2.2]octan format;

1-(2-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-etyl)-3-hydroxymetyl-pyridini format;

1-(2-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-etyl)-3-metyl-pyridini format;

{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-xyclobutylmetyl-dimetyl-amoni format;

{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-dimetyl-(tetrahydro-pyran-4-ylmetyl)-amoni format;

{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-(2-metoxy-etyl)-dimetyl-amoni format;

{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-xyclopropylmetyl-dimetyl-amoni format;

3-Clo-1-{5-xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-pyridini format;

{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-(2-hydroxy-etyl)-dimetyl-amoni format;

1-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-4-metoxy-pyridini format;

1-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-3-hydroxymetyl-pyridini format;

{1-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-4-hydroxymetyl-1-metyl-piperidini format;

{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-etoxycarbonylmetyl-dimetyl-amoni format;

{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-(1,1-dioxo-hexahydro-1 λ 6*-thiopyran-4-ylmetyl)-dimetyl-amoni format;

1-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-3,4-dihydroxy-1-

metyl-pyrrolidini format;

4-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-4-etyl-morpholin-4-ium format;

1-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-4-dimetylcarbamoyl-1-metyl-piperazin-1-ium format;

{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-dimetylcarbamoylmetyl-dimetyl-amoni format;

{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-(1-metansulfonyl-piperidin-4-yl)-dimetyl-amoni format;

{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-dimetyl-oxetan-3-ylmetyl-amoni format;

{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-dimetyl-(3-metylcarbamoyl-propyl)-amoni format;

{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-(3-dimetylsulfamoyl-propyl)-dimetyl-amoni format

1-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-4-metansulfonyl-1-metyl-piperazin-1-ium format;

{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-bis-(2-hydroxy-etyl)-metyl-amoni format;

1-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-4,4-diflo-1-metyl-piperidini format;

4-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-4-metyl-[1,4]oxazepan-4-ium format;

{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-(3-metoxy-propyl)-dimetyl-amoni format;

{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-(3-metansulfonyl-propyl)-dimetyl-amoni format;

{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-dimetyl-(1-metyl-piperidin-4-yl)-amoni format;

{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-dimetyl-piperidin-4-yl-amoni format;

{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-dimetyl-(tetrahydro-pyran-4-yl)-amoni format;

1-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-pyridini bromua;

1-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-pyridini benzensulphonat;

1-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-pyridini tosylat;

Benzyl-{5-xiano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-dimetyl-
amoni bromua;

Benzyl-{5-xiano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-dimetyl-
amoni benzensulfonat;

4-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-4-metyl-morpholin-4-
ium bromua;

4-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-4-metyl-morpholin-4-
ium bromua;

4-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-4-metyl-morpholin-4-
ium bromua;

4-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-4-metyl-morpholin-4-
ium bromua;

{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-trimetyl-amoni
benzensulfonat;

1-(2-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-etyl)-pyridini
2-hydroxy-etansulfonat;

1-(2-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-etyl)-pyridini
metansulfonat

1-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-pyridini clorua

{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-benzyl}-bis-(2-hydroxy-etyl)-metyl-amoni benzensulfonat

1-(2-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-etyl)-pyridini benzensulfonat

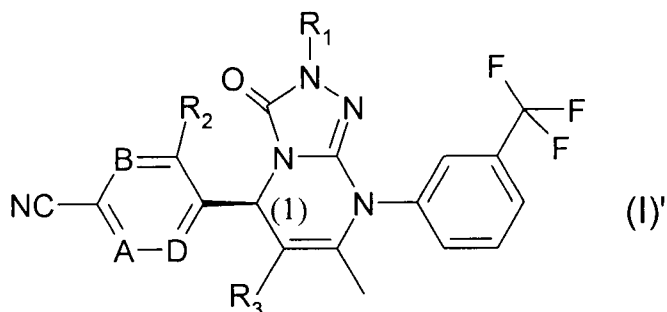
(2-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-etyl)-trimetyl-amoni 2-hydroxy-etansulfonat

(2-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-etyl)-trimetyl-amoni metansulfonat

(2-{5-Xyano-2-[(R)-6-metoxycarbonyl-7-metyl-3-oxo-8-(3-triflometyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl]-phenyl}-etyl)-trimetyl-amoni clorua

và muối được dùng của nó.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, hợp chất này là hợp chất có công thức (I)', trong đó cấu hình tuyệt đối của cacbon (1) là cấu hình được thể hiện dưới đây:



và trong đó R_1 , R_2 , R_3 , B và A là như được xác định đối với hợp chất có công thức (I).

7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, hợp chất này ở dạng muối được dùng.

8. Dược phẩm bao gồm hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7 và chất

mang hoặc tá dược được dụng.

9. Dược phẩm theo điểm 8, trong đó dược phẩm này ở dạng hỗn dịch để phân phối từ dụng cụ phun xịt hoặc ở dạng sol khí trong tác nhân đẩy dạng lỏng.

10. Dược phẩm theo điểm 8, trong đó dược phẩm này ở dạng bột khô.