



(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

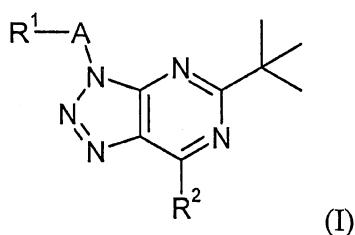
(11) 
1-0021491

(51)⁷ **C07D 487/04, A61K 31/519, A61P 3/10, (13) B**
9/10, 27/06

-
- | | | | | | |
|------|--|------------|------------|---------------|------------|
| (21) | 1-2014-01468 | (22) | 05.11.2012 | | |
| (86) | PCT/EP2012/071788 | 05.11.2012 | (87) | WO2013/068306 | 16.05.2013 |
| (30) | 11188333.6 | 08.11.2011 | EP | | |
| (45) | 26.08.2019 | 377 | (43) | 27.10.2014 | 319 |
| (73) | F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)
Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel, Switzerland | | | | |
| (72) | Jean-Michel Adam (BE), Caterina Bissantz (DE), Uwe Grether (DE), Atsushi Kimbara (JP), Matthias Nettekoven (DE), Stephan Roeber (DE), Mark Rogers-Evans (GB) | | | | |
| (74) | Công ty TNHH Tâm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.) | | | | |
-

(54) **HỢP CHẤT [1,2,3]TRIAZOLO[4,5-D]PYRIMIDIN DÙNG LÀM CHẤT CHỦ VẬN CỦA THỤ THỂ CANABINOIT 2, QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY**

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



trong đó A, R¹ và R² là như được xác định trong bản mô tả và trong yêu cầu bảo hộ. Hợp chất có công thức (I) có thể được dùng làm thuốc.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất hữu cơ có tác dụng để điều trị và/hoặc phòng bệnh cho động vật có vú, và cụ thể các hợp chất là các chất chủ vận ưu tiên của thụ thể Canabinoit 2. Hợp chất có công thức (I) là đặc biệt hữu ích trong việc điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh như chứng đau, bệnh xơ vữa động mạch, bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi tác, bệnh thận do đái tháo đường, bệnh glôcôm, bệnh đái tháo đường, viêm, bệnh viêm ruột, tổn thương do thiếu máu khu trú - tái tưới máu, suy gan cấp, bệnh xơ hóa gan, bệnh xơ hóa phổi, xơ hóa thận, bệnh xơ hóa toàn thân, thải bỏ mảnh ghép cấp, bệnh thận ghép mạn tính, bệnh thận do đái tháo đường, bệnh viêm cầu thận, bệnh cơ tim, suy tim, bệnh thiếu máu cơ tim, bệnh nhồi máu cơ tim, xơ cứng toàn thân, tổn thương do nhiệt, bỏng, sẹo phì đại, u sùi, sốt viêm lợi, xơ gan hoặc u gan, điều chỉnh khối lượng xương, thoái hóa thần kinh, đột quỵ, cơn thiếu máu khu trú thoáng qua hoặc viêm màng mạch nhỏ.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

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

Các chất chủ vận thụ thể CB2 vẫn tiếp tục thu hút sự quan tâm trong thập kỷ qua (hiện nay có từ 30 đến 40 đơn xin cấp patent/năm) do trên thực tế, một vài hợp

chất gần đây đã được chỉ ra là có nhiều lợi ích trên các mô hình tiền lâm sàng đối với nhiều bệnh ở người bao gồm chứng đau mạn tính (Beltramo, M. *Mini Rev Med Chem* 2009, 9(1), 11-25), bệnh xơ vữa động mạch (Mach, F. et al. *J Neuroendocrinol* 2008, 20 Suppl 1, 53-7), điều chỉnh khối lượng xương (Bab, I. et al. *Br J Pharmacol* 2008, 153(2), 182-8), viêm thần kinh (Cabral, G. A. et al. *J Leukoc Biol* 2005, 78(6), 1192-7), tổn thương do thiếu máu khu trú/tái tưới máu (Pacher, P. et al. *Br J Pharmacol* 2008, 153(2), 252-62), bệnh xơ hóa toàn thân (Akhmetshina, A. et al. *Arthritis Rheum* 2009, 60(4), 1129-36; Garcia-Gonzalez, E. et al. *Rheumatology (Oxford)* 2009, 48(9), 1050-6), bệnh xơ hóa gan (Julien, B. et al. *Gastroenterology* 2005, 128(3), 742-55; Munoz-Luque, J. et al. *J Pharmacol Exp Ther* 2008, 324(2), 475-83).

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

Hiện tượng tiền thích nghi trong chứng thiếu máu khu trú từ xa (RIPC) là cơ chế bảo vệ nội tại của cơ thể chống lại tổn thương do chứng thiếu máu khu trú và sự tái tưới máu gây ra. Nó mô tả hiện tượng đáng quan tâm trong đó chứng thiếu máu khu trú và tái tưới máu thoáng qua không gây chết xảy ra trong một cơ quan hoặc một mô, tạo ra tính đề kháng với các thương tổn do tái tưới máu và thiếu máu khu

trú “gây chết” trong cơ quan hoặc mô từ cách xa nơi xảy ra hiện tượng này. Cơ chế thực sự mà thông qua đó chứng thiếu máu khu trú và tái tưới máu thoáng qua diễn ra ở cơ quan hoặc mô tạo ra khả năng bảo vệ hiện chưa được biết đến mặc dù một vài giả thuyết đã được đưa ra.

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

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

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

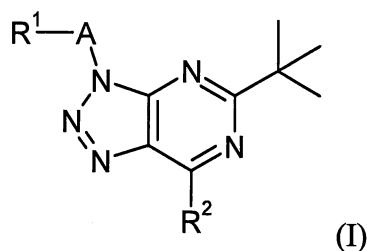
Trên thực tế, việc hoạt hóa thụ thể CB2 bằng chất chủ vận CB2 chọn lọc đã được chỉ ra là tạo ra tác dụng chống xơ hóa ở bệnh xơ cứng toàn thân lan tỏa (Garcia-Gonzalez, E. et al. Rheumatology (Oxford) 2009, 48(9), 1050-6) và thụ thể CB2 đóng vai trò như đích quan trọng trong chứng xơ hóa da thử nghiệm (Akhmetshina, A. et al. Arthritis Rheum 2009, 60(4), 1129-36) và trong sinh lý

bệnh ở gan, bao gồm chứng xơ hóa gắn với các bệnh gan mạn tính (Lotersztajn, S. et al. Gastroenterol Clin Biol 2007, 31(3), 255-8; Mallat, A. et al. Expert Opin Ther Targets 2007, 11(3), 403-9; Lotersztajn, S. et al. Br J Pharmacol 2008, 153(2), 286-9).

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất các hợp chất liên kết và có tác dụng điều biến thụ thể CB2 và có hoạt tính trên thụ thể CB1 thấp hơn.

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



trong đó

A là alkyl, hydroxyalkyl, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{SO}_2-$ hoặc không có mặt;

R^1 là hydro, alkyl, haloalkyl, hydroxyl, alkoxy, haloalkoxy, phenyl, halophenyl, alkoxyphenyl, haloalkylphenyl, haloalkoxyphenyl, (halo)(haloalkyl)phenyl, xyanophenyl, hydroxyalkoxyphenyl, alkylsulfonylphenyl, alkylsulfonylaminophenyl, xyano, xycloalkyl, xycloalkylalkoxy, amino, (alkylsulfonyl)(alkyl)[1,2,4]triazolyl, (halo)(dialkylamino)pyridinyl, (alkyl)(oxy)pyridinyl, nitro-benzo[1,2,5]oxadiazolylaminopyridinyl, heteroxycyl, alkylheteroxycyl, hydroxyheteroxycyl, alkylheteroxycyl, heteroaryl, haloheteroaryl, alkylheteroaryl, xycloalkylheteroaryl hoặc haloalkylheteroaryl, trong đó heteroxycyl là vòng cacbon có từ ba đến tám cạnh chứa ít nhất một nguyên tử nitơ hoặc oxy, và trong đó heteroaryl là pyridinyl, pyrazolyl, oxadiazolyl, furazanyl, tetrazolyl hoặc triazolyl;

R^2 là halogen hoặc $-\text{NR}^3\text{R}^4$ hoặc $-\text{OR}^5$;

một trong nhóm R^3 và R^4 là hydro hoặc alkyl và nhóm còn lại là alkyl hoặc xycloalkyl;

hoặc R^3 và R^4 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành heteroxyclyl hoặc heteroxyclyl được thế, trong đó heteroxyclyl là morpholinyl, piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptyl, azetidiny, thiazolidinyl, thiomorpholinyl, dioxothiomorpholinyl, oxazepanyl, 2-oxa-6-azaspiro[3.4]octyl, 6-oxa-1-azaspiro[3.3]heptyl, 2-oxa-5-aza-spiro[3.4]octyl, isoxazolidinyl, aziridinyl, dioxoisothiazolidinyl hoặc oxopyrrolidinyl và trong đó heteroxyclyl được thế là heteroxyclyl được thế bằng một đến bốn phần tử thế độc lập được chọn từ alkyl, halogen, hydroxyl, alkoxy, hydroxyalkyl, carboxyl, alkoxyalkyl, xyano, alkylamino, dialkylamino, alkylcarbonylamino, alkylcarbonyl(alkylamino), phenyl, alkoxycarbonyl, aminoalkyl, alkylpyrazolyl hoặc alkylisoxazolyl;

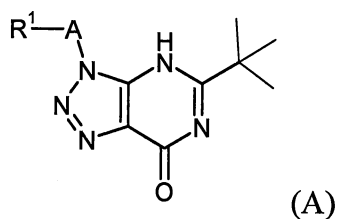
R^5 là alkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, haloalkyl hoặc oxetanyl;

hoặc muối được dụng hoặc este của nó;

với điều kiện không bao gồm hợp chất 3-[(2-clophenyl)metyl]-5-(1,1-dimetyletyl)-7-(4-morpholinyl)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin và N-xyclopropyl-5-(1,1-dimetyletyl)-3-(phenylmetyl)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-amin.

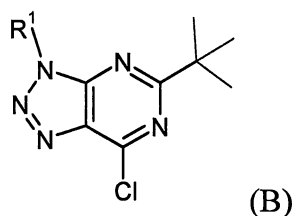
Sáng chế đề xuất quy trình điều chế quy trình điều chế các hợp chất này, quy trình này bao gồm bước:

(a) phản ứng của hợp chất có công thức (A), tautome của nó hoặc hỗn hợp của các tautome của nó:



với sự có mặt của thuốc thử halogen hóa và tùy ý với bazơ; hoặc

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



với sự có mặt của NHR^3R^4 và tùy ý với một bazơ;

trong đó A, R^1 , R^3 và R^4 được xác định ở trên.

Ngoài ra, sáng chế còn đề xuất được phẩm chứa hợp chất nêu trên.

Mô tả chi tiết sáng chế

Trong bản mô tả sáng chế, thuật ngữ “alkyl”, một mình hoặc kết hợp với nhóm khác, dùng để chỉ nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 8 nguyên tử cacbon, cụ thể là nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon và cụ thể hơn nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Các ví dụ về nhóm $\text{C}_1\text{-C}_8$ alkyl mạch thẳng và mạch nhánh là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert.-butyl, các pentyl đồng phân, các hexyl đồng phân, các heptyl đồng phân và các octyl đồng phân, cụ thể là metyl, etyl, propyl, butyl và pentyl, cụ thể hơn là metyl, etyl, propyl, isopropyl, isobutyl, tert.-butyl và isopentyl. Các ví dụ cụ thể về alkyl là metyl, etyl và pentyl, cụ thể là metyl và etyl.

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

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

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

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

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

Thuật ngữ “haloalkoxy”, một mình hoặc kết hợp với nhóm khác, dùng để chỉ nhóm alkoxy được thế bằng ít nhất một halogen, cụ thể là được thế bằng một đến năm halogen, cụ thể là từ một đến ba halogen. Cụ thể “haloalkoxy” là triflometoxy.

Thuật ngữ “halophenyl”, một mình hoặc kết hợp với nhóm khác, dùng để chỉ nhóm phenyl được thế bằng ít nhất một halogen, cụ thể là được thế bằng một đến ba halogen. Cụ thể “halophenyl” là clophenyl, cloflophenyl, diclophenyl, bromophenyl và clodiflophenyl.

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

Thuật ngữ “carbonyl”, một mình hoặc kết hợp với nhóm khác, dùng để chỉ nhóm -C(O)-.

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

Thuật ngữ “sulfonyl”, một mình hoặc kết hợp với nhóm khác, dùng để chỉ nhóm -SO₂-.

Thuật ngữ “các muối được dụng” đề cập đến các muối mà giữ được hiệu quả và các đặc tính sinh học của các bazơ tự do và các axit tự do, mà không mong muốn về mặt sinh học hoặc về mặt khác. Các muối được tạo thành với các axit vô cơ như axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric, cụ thể là axit clohydric, và các axit hữu cơ như axit axetic, axit propionic, axit glycolic, axit

pyruvic, axit oxalic, axit maleic, axit malonic, axit suxinic, axit fumaric, axit tarttric, axit xitric, axit benzoic, axit xinnamic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit p-toluensulfonic, axit salixylic, N-axetylksystein. Ngoài ra, các muối này có thể được điều chế bằng cách bổ sung bazơ vô cơ hoặc bazơ hữu cơ vào axit tự do. Các muối thu được từ bazơ vô cơ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các muối natri, kali, lithi, amoni, canxi, magie. Các muối thu được từ các bazơ hữu cơ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các muối của các amin bậc một, bậc hai và bậc ba, các amin được thể bao gồm các amin được thể có trong tự nhiên, các amin vòng và nhựa trao đổi ion bazơ, như nhựa isopropylamin, trimetylamin, dietylamin, trietylamin, tripropylamin, etanolamin, lysin, arginin, N-etylpiiperidin, piiperidin, polyamin. Hợp chất có công thức (I) cũng có thể có mặt ở dạng ion lưỡng tính. Các muối được dụng được ưu tiên đặc biệt của các hợp chất có công thức (I) là các muối của axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit phosphoric và axit metansulfonic.

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

Nếu một trong các nguyên liệu ban đầu hoặc các hợp chất có công thức (I) chứa một hoặc nhiều nhóm chức mà không ổn định hoặc dễ phản ứng trong các điều kiện phản ứng của một hoặc nhiều bước phản ứng, thì các nhóm bảo vệ thích hợp (như được mô tả ví dụ trong "Protective Groups in Organic Chemistry" theo T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd Ed., 1999, Wiley, New York) có thể được đưa vào trước bước quyết định áp dụng các phương pháp đã được biết rõ trong lĩnh vực. Các nhóm bảo vệ này có thể được loại bỏ ở giai đoạn sau của quá trình tổng hợp bằng cách sử dụng các phương pháp chuẩn được mô tả trong tài liệu. Các ví dụ về các nhóm bảo vệ là tert-butoxycarbonyl (Boc), 9-fluorenylmetyl carbamat (Fmoc), 2-trimetylsilyletyl carbamat (Teoc), carbobenzyloxy (Cbz) và p-metoxybenzyloxycarbonyl (Moz).

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

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

Trong định nghĩa của R^1 , các ví dụ về vòng cacbon có ba đến tám cạnh chứa ít nhất một nguyên tử nitơ hoặc oxy là morpholiny, piperidiny, piperaziny, pyrrolidiny, 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptyl, azetidiny, 3,3-difloazetidiny, 3-hydroxyazetidiny, 3-metoxiazetidiny, thiazolidiny, thiomorpholiny, dioxothiomorpholiny, oxazepany, 2-oxa-6-azaspiro[3.4]octyl, 6-oxa-1-azaspiro[3.3]heptyl, 2-oxa-5-aza-spiro[3.4]octyl, aziridiny, dioxoisothiazolidiny, oxetany, 3-alkyl-oxetany, 3-flooxetany, tetrahydrofurany, tetrahydropyrany, azetidin-2-onyl, pyrrolidin-2-onyl, piperidin-2-onyl, dioxothiazetidiny, dioxothiazetidiny, dioxothiazinany, hydroxypyrrolidiny và difluorpyrrolidiny;

Trong định nghĩa của R^1 , các ví dụ cụ thể về vòng cacbon có ba đến tám cạnh chứa ít nhất một nguyên tử nitơ hoặc oxy là morpholiny, piperidiny, piperaziny, pyrrolidiny, azetidiny, 3,3-difloazetidiny, 3-hydroxyazetidiny, 3-metoxiazetidiny, thiomorpholiny, dioxothiomorpholiny, dioxoisothiazolidiny, oxetany, 3-alkyl-oxetany, 3-flooxetany, tetrahydrofurany và pyrrolidin-2-onyl;

Trong định nghĩa của R^1 , các ví dụ cụ thể về vòng cacbon có ba đến tám cạnh chứa ít nhất một nguyên tử nitơ hoặc oxy là morpholiny, piperidiny, azetidiny, 3,3-difloazetidiny, 3-metoxiazetidiny, thiomorpholiny, dioxothiomorpholiny, oxetany, 3-alkyl-oxetany và pyrrolidin-2-onyl;

Trong định nghĩa của R^1 , các ví dụ cụ thể khác về vòng cacbon có ba đến tám cạnh chứa ít nhất một nguyên tử nitơ hoặc oxy là morpholiny và 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptyl.

Trong định nghĩa của R^1 , heterocyclyl có lợi là oxetany, tetrahydrofurany, 1,1-dioxo-thietany hoặc 1,1-dioxo-tetrahydrothiophenyl.

Trong định nghĩa của R⁵: alkyl có lợi là metyl, etyl, isopropyl hoặc pentyl; xycloalkyl có lợi là xyclopropyl, xyclobutyl hoặc xyclopentyl, cụ thể là xyclobutyl hoặc xyclopentyl; xycloalkylalkyl có lợi là xyclopropylalkyl hoặc xyclopropyletyl; haloalkyl có lợi là triflopropyl.

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

A là alkyl, hydroxyalkyl, -CH₂C(O)-, -C(O)-, -SO₂- hoặc không có mặt;

R¹ là hydro, alkyl, haloalkyl, hydroxyl, alkoxy, haloalkoxy, phenyl, halophenyl, alkoxyphenyl, haloalkylphenyl, haloalkoxyphenyl, xyanophenyl, hydroxyalkoxyphenyl, alkylsulfonylphenyl, alkylsulfonylaminophenyl, xyano, xycloalkyl, xycloalkylalkoxy, amino, heteroxyclyl, alkylheteroxyclyl, hydroxyheteroxyclyl, alkylheteroxyclyl, heteroaryl hoặc haloheteroaryl, trong đó heteroxyclyl là vòng cacbon có từ ba đến tám cạnh chứa ít nhất một nguyên tử nitơ hoặc oxy, và trong đó heteroaryl là pyridinyl, pyrazolyl, oxadiazolyl hoặc furazanyl;

R² là halogen hoặc -NR³R⁴;

một trong nhóm R³ và R⁴ là hydro hoặc alkyl và nhóm còn lại là alkyl hoặc xycloalkyl;

hoặc R³ và R⁴ cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành heteroxyclyl hoặc heteroxyclyl được thế, trong đó heteroxyclyl là morpholinyl, piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptyl, azetidiny, thiazolidinyl, thiomorpholinyl, dioxothiomorpholinyl, oxazepanyl, 2-oxa-6-azaspiro[3.4]octyl, 6-oxa-1-azaspiro[3.3]heptyl, 2-oxa-5-aza-spiro[3.4]octyl, isoxazolidinyl, aziridinyl hoặc dioxoisothiazolidinyl và trong đó heteroxyclyl được thế là heteroxyclyl được thế bằng một đến bốn phần tử thế độc lập được chọn từ alkyl, halogen, hydroxyl, alkoxy, hydroxyalkyl, carboxyl, alkoxyalkyl và xyano;

hoặc muối được dụng hoặc este của nó;

với điều kiện không bao gồm hợp chất 3-[(2-clophenyl)metyl]-5-(1,1-dimetyletyl)-7-(4-morpholinyl)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin và N-

xyclopropyl-5-(1,1-dimetyletyl)-3-(phenylmetyl)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-amin.

Cụ thể, sáng chế đề cập đến các hợp chất sau:

Hợp chất có công thức (I), trong đó A là $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{SO}_2-$ hoặc không có mặt;

Hợp chất có công thức (I), trong đó A là alkyl hoặc hydroxyalkyl;

Hợp chất có công thức (I), trong đó A là $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ hoặc $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$;

Hợp chất có công thức (I), trong đó R^1 là hydro, alkyl, haloalkyl, hydroxyl, alkoxy, phenyl, halophenyl, alkoxyphenyl, haloalkylphenyl, haloalkoxyphenyl, alkylsulfonylphenyl, xyanophenyl, xycloalkyl, alkylheteroxycyl, hydroxyheteroxycyl, heteroaryl, xycloalkylheteroaryl, haloheteroaryl hoặc alkylheteroaryl, trong đó heteroxycyl là vòng cacbon chứa ít nhất một nguyên tử nitơ và trong đó heteroaryl là pyridinyl, pyrazolyl, oxadiazolyl, tetrazolyl hoặc furazanyl;

Hợp chất có công thức (I), trong đó R^1 là hydro, alkyl, haloalkyl, hydroxyl, alkoxy, phenyl, halophenyl, alkoxyphenyl, haloalkylphenyl, haloalkoxyphenyl, xyanophenyl, xycloalkyl, alkylheteroxycyl, hydroxyheteroxycyl, heteroaryl hoặc haloheteroaryl, trong đó heteroxycyl là morpholinyl hoặc 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptyl, và trong đó heteroaryl là pyridinyl, pyrazolyl hoặc oxadiazolyl;

Hợp chất có công thức (I), trong đó R^1 là haloalkyl, phenyl, halophenyl, haloalkylphenyl, xyanophenyl, alkylsulfonylphenyl, xycloalkyl, heteroaryl, xycloalkylheteroaryl, haloheteroaryl hoặc alkylheteroaryl, trong đó heteroaryl là pyridinyl, pyrazolyl, oxadiazolyl, tetrazolyl hoặc furazanyl. Hợp chất có công thức (I), trong đó R^1 là haloalkyl, phenyl, halophenyl, haloalkylphenyl, xyanophenyl, xycloalkyl hoặc heteroaryl, trong đó heteroaryl là pyridinyl, pyrazolyl hoặc oxadiazolyl;

Hợp chất có công thức (I), trong đó R^1 là hydro, metyl, metoxy, hydroxyl, clophenyl, bromophenyl, metoxyphenyl, triflometoxyphenyl, cloflophenyl, xyclohexyl, diclophenyl, triclophenyl, hydroxyetoxypheyl, dicloflophenyl,

(clo)(triflometyl)phenyl, (diclo)(triflometyl)phenyl, metylsulfonylphenyl, metylsulfonylaminophenyl, pyridinyl, clopyridinyl, diclopyridinyl, metylpyrolidinyl, oxetanyl, metyloxetanyl, (metylsulfonyl)(metyl)[1,2,4]triazolyl, (clo)(dimethylamino)pyridinyl, (metyl)(oxy)pyridinyl, nitro-benzo[1,2,5]oxadiazolylaminopyridinyl, pyrazolyl, metylpiperidinyl, morpholinyl, 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptyl, hydroxypyrolidinyl, triflometyl, clodiflophenyl, triflometylphenyl, xyanophenyl, phenyl, tetrahydrofuranyl, metyl-[1,2,4]oxadiazolyl, furazanyl, metylfurazanyl, metyl-[1,3,4]oxadiazolyl, metyl-[1,3,4]oxadiazolyl, metyltetrazolyl, metyl-[1,2,4]triazolyl, dimetyl-[1,2,4]triazolyl, triflometylpyrazolyl, dimetylpyrazolyl, metyl-[1,2,3]triazolyl, triflometyl-[1,2,4]oxadiazolyl, xyclopropyltetrazolyl hoặc metylfurazanyl;

Hợp chất có công thức (I), trong đó R^1 là hydro, metyl, metoxy, hydroxyl, clophenyl, bromophenyl, metoxyphenyl, triflometoxyphenyl, cloflophenyl, xyclohexyl, diclophenyl, hydroxyetoxyphephenyl, dicloflophenyl, metylsulfonylphenyl, metylsulfonylaminophenyl, pyridinyl, clopyridinyl, diclopyridinyl, metylpyrolidinyl, oxetanyl, metyloxetanyl, pyrazolyl, metylpiperidinyl, morpholinyl, 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptyl, hydroxypyrolidinyl, triflometyl, clodiflophenyl, triflometylphenyl, xyanophenyl, phenyl, tetrahydrofuranyl, metyl-[1,2,4]oxadiazolyl hoặc furazanyl;

Hợp chất có công thức (I), trong đó R^1 là hydro, metyl, metoxy, hydroxyl, clophenyl, bromophenyl, metoxyphenyl, triflometoxyphenyl, cloflophenyl, xyclohexyl, diclophenyl, pyridinyl, clopyridinyl, pyrazolyl, furazanyl, metylpiperidinyl, morpholinyl, 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptyl, hydroxypyrolidinyl, triflometyl, clodiflophenyl, triflometylphenyl, xyanophenyl hoặc phenyl;

Hợp chất có công thức (I), trong đó R^1 là haloalkyl, phenyl, halophenyl, haloalkylphenyl, xyanophenyl, alkylsulfonylphenyl, xycloalkyl, heteroaryl, xycloalkylheteroaryl, haloheteroaryl hoặc alkylheteroaryl, trong đó heteroaryl là pyridinyl, pyrazolyl, oxadiazolyl, tetrazolyl hoặc furazanyl;

Hợp chất có công thức (I), trong đó R^1 là clophenyl, xyclohexyl, diclophenyl, pyridinyl, clopyridinyl, diclopyridinyl, triflometyl, clodiflophenyl,

triflometylphenyl, xyanophenyl, phenyl, metylsulfonylphenyl, metyltetrazolyl, metylfurazanyl hoặc xyclopropyltetrazolyl;

Hợp chất có công thức (I), trong đó R^1 là clophenyl, xyclohexyl, diclophenyl, pyridinyl, triflometyl, clodiflophenyl, triflometylphenyl, xyanophenyl hoặc phenyl;

Hợp chất có công thức (I), trong đó R^1 là clophenyl, metylfurazanyl, cloyridinyl, metylsulfonylphenyl hoặc metyltetrazolyl;

Hợp chất có công thức (I), trong đó R^2 là $-NR^3R^4$;

Hợp chất có công thức (I), trong đó một trong nhóm R^3 và R^4 là hydro hoặc etyl và nhóm còn lại là etyl hoặc xyclohexyl;

Hợp chất có công thức (I), trong đó R^3 và R^4 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành heteroxyclyl hoặc heteroxyclyl được thế, trong đó heteroxyclyl là piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, thiazolidinyl, thiomorpholinyl, dioxo-thiomorpholinyl, oxazepanyl, 2-azetidiny, 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptyl, oxopyrrolidinyl, 2-oxa-6-azaspiro[3.4]octyl, 6-oxa-1-azaspiro[3.3]heptyl, isoxazolidinyl, aziridinyl, dioxoisothiazolidinyl, 2-oxa-5-or azaspiro[3.4]octyl, và trong đó heteroxyclyl được thế là heteroxyclyl được thế bằng một đến bốn phần tử thế độc lập được chọn từ alkyl, halogen, hydroxyl, hydroxyalkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, xyano, alkylamino, dialkylamino, alkylcarbonylamino, alkylcarbonyl(alkylamino), phenyl, aminoalkyl, metylpyrazolyl và metylisoxazolyl;

Hợp chất có công thức (I), trong đó R^3 và R^4 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành heteroxyclyl hoặc heteroxyclyl được thế, trong đó heteroxyclyl là piperidinyl, pyrrolidinyl hoặc azetidiny, và trong đó heteroxyclyl được thế là heteroxyclyl được thế bằng một đến bốn phần tử thế độc lập được chọn từ alkyl, halogen, hydroxyl, hydroxyalkyl và alkoxyalkyl;

Hợp chất có công thức (I), trong đó R^3 và R^4 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành piperidinyl, pyrrolidinyl, diflopiperidinyl, diflopyrrolidinyl, difloazetidiny, (metyl)(hydroxyl)azetidiny, hydroxypyrrolidinyl, hydroxymetylpyrrolidinyl, (hydroxymetyl)(diflo)pyrrolidinyl, (hydroxyl)(diflo)pyrrolidinyl, (hydroxyl)(hydroxymetyl)pyrrolidinyl, tetraflopyrrolidinyl, 2-oxa-6-

azaspiro[3.3]heptyl, metoxymetylpyrolidinyl, metylpiperazinyl, morpholinyl, azetidiny, hydroxyazetidiny, metoxyazetidiny, dimetylmorpholinyl, metylmorpholinyl, hydroxymetylmorpholinyl, thiazolidinyl, thiomorpholinyl, dioxothiomorpholinyl, oxazepanyl, dimetylpyrolidinyl, metoxyppyrolidinyl, metylpyrolidinyl, hydroxypiperidinyl, (hydroxyl)(hydroxymetyl) pyrolidinyl, (metyl)(hydroxyl)pyrolidinyl, 2-oxa-6-azaspiro[3.4]octyl, 6-oxa-1-azaspiro[3.3]heptyl, flopyrolidinyl, isoxazolidinyl, aziridinyl, (xyano)(flo)pyrolidinyl, dioxo-isothiazolidinyl, xyanopyrolidinyl, 2-oxa-5-azaspiro[3.4]octyl, dihydroxypyrolidinyl, oxopyrolidinyl, metylaminopyrolidinyl, dimetylamino-pyrolidinyl, metylcarbonylaminopyrolidinyl, metylcarbonyl(metylaminopyrolidinyl), phenylpyrolidinyl, metylcarbonyl(etylaminopyrolidinyl), metoxycarbonylazetidiny, aminometylpyrolidinyl, metylpyrazolyl-pyrolidinyl, metylisoxazolyl-pyrolidinyl hoặc metyl[1,2,4]oxadiazolyl-pyrolidinyl;

Hợp chất có công thức (I), trong đó R^3 và R^4 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành piperidinyl, pyrolidinyl, diflopiperidinyl, diflopyrolidinyl, difloazetidiny, (metyl)(hydroxyl)azetidiny, hydroxypyrolidinyl, hydroxymetylpyrolidinyl, (hydroxymethyl)(diflo)pyrolidinyl, (hydroxyl)(diflo)pyrolidinyl, (hydroxyl)(hydroxymetyl)pyrolidinyl, tetraflopyrolidinyl, 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptyl, metoxymetylpyrolidinyl, metylpiperazinyl, morpholinyl, azetidiny, hydroxyazetidiny, metoxyazetidiny, dimetylmorpholinyl, metylmorpholinyl, hydroxymetylmorpholinyl, thiazolidinyl, thiomorpholinyl, dioxothiomorpholinyl, oxazepanyl, dimetylpyrolidinyl, metoxyppyrolidinyl, metylpyrolidinyl, hydroxypiperidinyl, (hydroxyl)(hydroxymetyl) pyrolidinyl, (metyl)(hydroxyl)pyrolidinyl, 2-oxa-6-azaspiro[3.4]octyl, 6-oxa-1-azaspiro[3.3]heptyl, flopyrolidinyl, isoxazolidinyl, aziridinyl, (xyano)(flo)pyrolidinyl, dioxo-isothiazolidinyl, xyanopyrolidinyl, 2-oxa-5-azaspiro[3.4]octyl hoặc dihydroxypyrolidinyl;

Hợp chất có công thức (I), trong đó R^3 và R^4 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành piperidinyl, pyrolidinyl, diflopiperidinyl, diflopyrolidinyl, difloazetidiny, (metyl)(hydroxyl)azetidiny, hydroxypyrolidinyl, hydroxymetylpyrolidinyl, tetraflopyrolidinyl, 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptyl, metoxymetylpyrolidinyl, metylpiperazinyl, morpholinyl, azetidiny,

hydroxyazetidiny, metoxyazetidiny, dimetylmorpholiny, metylmorpholiny, hydroxymetylmorpholiny, thiazolidiny, thiomorpholiny, dioxothiomorpholiny, oxazepany, dimetylpyrolidiny, metoxypyrolidiny, metylpyrolidiny, hydroxypiperidiny, (hydroxyl)(hydroxymetyl) pyrolidiny, (metyl)(hydroxyl) pyrolidiny, 2-oxa-6-azaspiro[3.4]octyl, 6-oxa-1-azaspiro[3.3]heptyl, flopyrolidiny, isoxazolidiny, aziridiny, (xyano)(flo)pyrolidiny, dioxo-isothiazolidiny, xyanopyrolidiny, (hydroxyl)(hydroxymetyl)pyrolidiny, 2-oxa-5-azaspiro[3.4]octyl hoặc dihydroxypyrolidiny;

Hợp chất có công thức (I), trong đó R^3 và R^4 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành diflopiperidiny, diflopyrolidiny, difloazetidiny, (metyl)(hydroxyl) azetidiny, hydroxypyrolidiny, hydroxymetylpyrolidiny, tetraflopyrolidiny, metoxymetylpyrolidiny, (hydroxyl)(hydroxymetyl)pyrolidiny hoặc (metyl)(hydroxyl) pyrolidiny;

Hợp chất có công thức (I), trong đó R^3 và R^4 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành heteroxyclyl hoặc heteroxyclyl được thế, trong đó heteroxyclyl là piperidiny, pyrolidiny, azetidiny hoặc 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptyl, và trong đó heteroxyclyl được thế là heteroxyclyl được thế bằng một đến bốn phần tử thế độc lập được chọn từ alkyl, halogen, hydroxyl, hydroxyalkyl và alkoxyalkyl;

Hợp chất có công thức (I), trong đó R^3 và R^4 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành diflopiperidiny, diflopyrolidiny, difloazetidiny, (metyl)(hydroxyl) azetidiny, hydroxypyrolidiny, hydroxymetylpyrolidiny, tetraflopyrolidiny, metoxymetylpyrolidiny, (hydroxyl)(hydroxymetyl)pyrolidiny, (metyl)(hydroxyl) pyrolidiny hoặc 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptyl;

Hợp chất có công thức (I), trong đó R^2 là hydroxypyrolidiny hoặc metylhydroxypyrolidiny, cụ thể là hydroxypyrolidiny; và

Hợp chất có công thức (I), trong đó R^5 là metyl, etyl, isopropyl, pentyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclopropylmethyl, xyclopropyletyl, triflopropyl hoặc oxetanyl.

Trong định nghĩa của R^1 , halophenyl, alkylfurazanyl, halopyridinyl, alkylsulfonylphenyl và alkyltetrazolyl là có lợi đặc biệt, và halophenyl và alkyltetrazolyl là có lợi hơn.

Trong định nghĩa của R^1 , clophenyl, metylfurazanyl, clopyridinyl, metylsulfonylphenyl và metyltetrazolyl là có lợi đặc biệt, và clophenyl và metyltetrazolyl là có lợi hơn.

Có lợi đặc biệt nếu R^2 là $-NR^3R^4$ và R^3 và R^4 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành hydroxypyrolidinyl.

Có lợi đặc biệt nếu A là alkyl, cụ thể hơn là $-CH_2-$.

Do đó, sáng chế còn đề cập đến phương án có lợi sau:

Hợp chất có công thức (I), trong đó:

A là alkyl;

R^1 là halophenyl, alkylfurazanyl, halopyridinyl, alkylsulfonylphenyl hoặc alkyltetrazolyl; và

R^2 là $-NR^3R^4$ và R^3 và R^4 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành hydroxypyrolidinyl.

Sáng chế còn đề cập đến phương án có lợi sau:

Hợp chất có công thức (I), trong đó:

A là $-CH_2-$;

R^1 là clophenyl, metylfurazanyl, clopyridinyl, metylsulfonylphenyl hoặc metyltetrazolyl; và

R^2 là $-NR^3R^4$ và R^3 và R^4 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành hydroxypyrolidinyl.

Sáng chế còn đề cập đến phương án có lợi sau:

Hợp chất có công thức (I), trong đó:

A là alkyl;

R^1 là halophenyl hoặc alkyltetrazolyl; và

R^2 là $-NR^3R^4$ và R^3 và R^4 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành hydroxypyrolidinyl.

Sáng chế còn đề cập đến phương án có lợi sau:

Hợp chất có công thức (I), trong đó:

A là $-CH_2-$;

R^1 là clophenyl hoặc metyltetrazolyl; và

R^2 là $-NR^3R^4$ và R^3 và R^4 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành hydroxypyrolidinyl.

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

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

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

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

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

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

5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-N-etyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-amin;

5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-N-xyclohexyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-amin;

5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-N,N-dietyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-amin;

6-(5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan;

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

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

1-(5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)azetidin-3-ol;

1-(5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-3-metylazetidin-3-ol;

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

(2S,6R)-4-(5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-2,6-dimetylmorpholin;

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

(4-(5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)morpholin-2-yl)metanol;

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

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

5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-(1,1-dioxo-1λ6-thiomorpholin-4-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

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

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

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

5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-7-((2R,5R)-2,5-dimetylpyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

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

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

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

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

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

6-(5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-2-oxa-6-azaspiro[3.4]octan;

1-(5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)piperidin-4-ol;

(S)-1-(5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)piperidin-3-ol;

(R)-1-(5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)piperidin-3-ol;

1-(5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-6-oxa-1-azaspiro[3.3]heptan;

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

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

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

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

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

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

(R)-5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-7-(3-flopyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

- 5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-7-(3,3,4,4-tetraflopyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;
- (R)-5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-7-(2-(metoxymetyl)pyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;
- (S)-5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-7-(2-(metoxymetyl)pyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;
- (2S,4S)-1-(5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-4-flopyrolidin-2-carbonitril;
- 5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-(1,1-dioxo-1λ6-isothiazolidin-2-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;
- (4-(5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)morpholin-3-yl)metanol;
- (R)-1-(5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrolidin-2-carbonitril;
- (S)-1-(5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrolidin-2-carbonitril;
- (2S,3S)-1-(5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-2-(hydroxymetyl)pyrolidin-3-ol;
- (2S,3R)-1-(5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-2-(hydroxymetyl)pyrolidin-3-ol;
- 5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-(2-oxa-5-aza-spiro[3.4]oct-5-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;
- 1-[5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-3-metylpyrolidin-3-ol;
- (3R,4R)-1-[5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrolidin-3,4-diol;
- (3S,4R)-1-[5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrolidin-3,4-diol;

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

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

5-tert-butyl-3-(2-clo-4-flo-benzyl)-7-morpholin-4-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d] pyrimidin;

5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3-(4-methoxy-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3-ethyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3-(2-methoxy-ethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5- d]pyrimidin;

2-[5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]- ethanol;

5-tert-butyl-3-cyclohexylmethyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5- d]pyrimidin;

5-tert-butyl-3-(3-clo-benzyl)-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5- d]pyrimidin;

5-tert-butyl-3-(4-clo-benzyl)-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5- d]pyrimidin;

5-tert-butyl-3-(2,3-diclo-benzyl)-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-3-(2,4-diclo-benzyl)-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-3-(2,5-diclo-benzyl)-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-3-(2,6-diclo-benzyl)-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-3-(2-clo-4-flo-benzyl)-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-3-(2-clo-6-flo-benzyl)-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo
[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3-pyridin-2-ylmetyl-3H-[1,2,3]triazolo
[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3-pyridin-3-ylmetyl-3H-[1,2,3]triazolo
[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3-pyridin-4-ylmetyl-3H-[1,2,3]triazolo
[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3-(2,2,2-triflo-etyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-
d]pyrimidin;

5-tert-butyl-3-(2-clo-4,5-diflo-benzyl)-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]
triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-3-(2-clo-3,6-diflo-benzyl)-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]
triazolo[4,5-d]pyrimidin;

3-(2-Bromo-benzyl)-5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo
[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3-(2-triflometyl-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo
[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3-(2-metoxo-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo
[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3-(2-triflometoxy-benzyl)-3H-[1,2,3]
triazolo[4,5-d]pyrimidin;

2-[5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-
ylmetyl]-benzonitril;

5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3-phenetyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]
pyrimidin;

2-[5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-1-
phenyl-etanon;

5-tert-butyl-3-[(R)-1-(2-clo-phenyl)-etyl]-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-3-[(S)-1-(2-clo-phenyl)-etyl]-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-d]pyrimidin;

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

5-tert-butyl-3-(2-clo-3-flo-benzyl)-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-3-(2-clo-5-flo-benzyl)-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3-oxetan-3-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d] pyrimidin; và

[5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-(2-clo-phenyl)-metanon.

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

(3S,5R)-1-[5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-5-hydroxymetyl-pyrolidin-3-ol;

{(R)-1-[5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-4,4-diflo-pyrolidin-2-yl}-metanol;

(R)-1-[5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-4,4-diflo-pyrolidin-3-ol;

5-tert-butyl-3-(2,6-diclo-3-flo-benzyl)-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-3-(2-clo-pyridin-3-ylmetyl)-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-3-(3-clo-pyridin-2-ylmetyl)-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-3-(2,5-diclo-pyridin-3-ylmetyl)-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-3-(3,6-diclo-pyridin-2-ylmetyl)-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3-(4-metyl-furazan-3-ylmetyl)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-d]pyrimidin;

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

5-tert-butyl-3-[2-(2-clo-phenyl)-etyl]-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-3-[2-(3-clo-phenyl)-etyl]-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-3-[2-(4-clo-phenyl)-etyl]-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

(S)-1-[5-tert-butyl-3-(4-metoxi-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrolidin-3-ol;

5-tert-butyl-3-(2-clo-benzensulfonyl)-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3-(R)-tetrahydro-furan-3-yl-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3-(S)-tetrahydro-furan-3-yl-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-d]pyrimidin;

2-[5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-1-(2-clo-phenyl)-etanon;

5-tert-butyl-3-(2,3-diclo-6-flo-benzyl)-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3-(2-metansulfonyl-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3-(3-methyl-oxetan-3-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-d]pyrimidin;

2-[5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-1-(3-clo-phenyl)-etanon;

2-[5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-1-(4-clo-phenyl)-etanon;

2-[5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-1-pyridin-3-yl-etanon;

2-[5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-1-pyridin-4-yl-etanon;

5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3-(2,3,6-triclo-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-3-(2-clo-3-triflomethyl-benzyl)-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3-(2-pyridin-3-yl-ethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3-(2-pyridin-4-yl-ethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-3-(2,3-diclo-6-triflomethyl-benzyl)-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-3-(3,4-diclo-pyridin-2-ylmethyl)-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3-(1,1-dioxo-1λ6-thietan-3-yl)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3-(1,1-dioxo-tetrahydro-1λ6-thiophen-3-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

2-[5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-1-pyridin-2-yl-etonon;

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

5-tert-butyl-3-(3-clo-pyridin-4-ylmetyl)-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-d]pyrimidin;

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

5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3-(1-metyl-1H-tetrazol-5-ylmetyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3-(2-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-ylmetyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3-(5-metansulfonyl-4-metyl-4H-[1,2,4]triazol-3-ylmetyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

{3-[5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-ylmetyl]-5-clo-pyridin-4-yl}-dimetyl-amin;

5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3-(3-triflometyl-1H-pyrazol-4-ylmetyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

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

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

(S)-1-[5-tert-butyl-3-(3-clo-pyridin-2-ylmetyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrolidin-3-ol;

(S)-1-[5-tert-butyl-3-(3,6-diclo-pyridin-2-ylmetyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrolidin-3-ol;

(S)-1-[5-tert-butyl-3-(2-clo-pyridin-3-ylmetyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrolidin-3-ol;

- (S)-1-[5-tert-butyl-3-(2,3-diclo-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-ol;
- (S)-1-[5-tert-butyl-3-(2-triflometyl-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-ol;
- (S)-1-[5-tert-butyl-3-(2-metansulfonyl-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-ol;
- 5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-3-(2,5-dimetyl-2H-pyrazol-3-ylmetyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;
- 5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-3-(3-metyl-3H-[1,2,3]triazol-4-ylmetyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;
- 5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-3-(4,5-dimetyl-4H-[1,2,4]triazol-3-ylmetyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;
- 5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-3-(2-metyl-1-oxy-pyridin-3-ylmetyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;
- (S)-1-[5-tert-butyl-3-(3,4-diclo-pyridin-2-ylmetyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-ol;
- (S)-1-[5-tert-butyl-3-(5-metyl-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmetyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-ol;
- (S)-1-[5-tert-butyl-3-(5-metyl-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmetyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-ol;
- (S)-1-[5-tert-butyl-3-(1-metyl-1H-tetrazol-5-ylmetyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-ol;
- (S)-1-[5-tert-butyl-3-(2-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-ylmetyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-ol;
- (S)-1-[5-tert-butyl-3-(4,5-dimetyl-4H-[1,2,4]triazol-3-ylmetyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-ol;
- (S)-1-[5-tert-butyl-3-(3-metyl-3H-[1,2,3]triazol-4-ylmetyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-ol;

(S)-1-[5-tert-butyl-3-(2,5-dimethyl-2H-pyrazol-3-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-ol;

5-tert-butyl-7-(3,3-difluoro-pyrrolidin-1-yl)-3-(3-trifluoromethyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-3-(1-cyclopropyl-1H-tetrazol-5-ylmethyl)-7-(3,3-difluoro-pyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

(S)-1-{5-tert-butyl-3-[2-(7-nitro-benzo[1,2,5]oxadiazol-4-ylamino)-pyridin-3-ylmethyl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl}-pyrrolidin-3-ol;

(2S,3S)-1-[5-tert-butyl-3-(4-methoxy-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-2-hydroxymethyl-pyrrolidin-3-ol;

(S)-1-[5-tert-butyl-3-(1-cyclopropyl-1H-tetrazol-5-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-ol;

(S)-1-[5-tert-butyl-3-(2,5-dimethyl-2H-[1,2,4]triazol-3-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-ol;

(S)-1-[5-tert-butyl-3-(2-methyl-1-oxy-pyridin-3-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-ol;

5-tert-butyl-7-(3,3-difluoro-pyrrolidin-1-yl)-3-(2,5-dimethyl-2H-[1,2,4]triazol-3-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

(2S,3S)-1-[5-tert-butyl-3-(4-methyl-furazan-3-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-2-hydroxymethyl-pyrrolidin-3-ol;

(2S,3S)-1-[5-tert-butyl-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-2-hydroxymethyl-pyrrolidin-3-ol;

(2S,3S)-1-[5-tert-butyl-3-(1-cyclopropyl-1H-tetrazol-5-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-2-hydroxymethyl-pyrrolidin-3-ol;

(2S,3S)-1-[5-tert-butyl-3-(3-chloro-pyridin-2-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-2-hydroxymethyl-pyrrolidin-3-ol;

(2S,3S)-1-[5-tert-butyl-3-(2-metansulfonyl-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-2-hydroxymethyl-pyrrolidin-3-ol;

(2S,3S)-1-[5-tert-butyl-3-(2-methyl-2H-[1,2,4]triazol-3-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-2-hydroxymethyl-pyrrolidin-3-ol;

(2S,3S)-1-[5-tert-butyl-3-(4,5-dimethyl-4H-[1,2,4]triazol-3-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-2-hydroxymethyl-pyrrolidin-3-ol;

(2S,3S)-1-[5-tert-butyl-3-(3-methyl-3H-[1,2,3]triazol-4-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-2-hydroxymethyl-pyrrolidin-3-ol;

(2S,3S)-1-[5-tert-butyl-3-(2-clo-pyridin-3-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-2-hydroxymethyl-pyrrolidin-3-ol;

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

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

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

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

5-tert-butyl-3-(4,5-dimethyl-4H-[1,2,4]triazol-3-ylmethyl)-7-(3,3,4,4-tetrafluoropyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

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

5-tert-butyl-3-(4-methyl-furazan-3-ylmethyl)-7-(2-oxa-6-aza-spiro[3.3]hept-6-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-3-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl)-7-(2-oxa-6-aza-spiro[3.3]hept-6-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-3-(5-methyl-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmethyl)-7-(2-oxa-6-aza-spiro[3.3]hept-6-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-ylmethyl)-7-(2-oxa-6-aza-spiro[3.3]hept-6-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-3-(1-cyclopropyl-1H-tetrazol-5-ylmethyl)-7-(2-oxa-6-aza-spiro[3.3]hept-6-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-3-(4,5-dimethyl-4H-[1,2,4]triazol-3-ylmethyl)-7-(2-oxa-6-aza-spiro[3.3]hept-6-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-3-(3-methyl-3H-[1,2,3]triazol-4-ylmethyl)-7-(2-oxa-6-aza-spiro[3.3]hept-6-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-3-(2-metansulfonyl-benzyl)-7-(2-oxa-6-aza-spiro[3.3]hept-6-yl)-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-3-(3-clo-pyridin-2-ylmethyl)-7-(2-oxa-6-aza-spiro[3.3]hept-6-yl)-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-d]pyrimidin;

1-[5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrolidin-3-on;

5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-(3,3-dimethyl-pyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

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

{1-[5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrolidin-3-yl}-dimetyl-amin;

N-{(S)-1-[5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrolidin-3-yl}-axetamit;

N-{(R)-1-[5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrolidin-3-yl}-axetamit;

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

5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-(3-phenyl-pyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

N-{1-[5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrolidin-3-yl}-N-etyl-axetamit;

Metyl este của axit 1-[5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-azetidin-3-carboxylic;

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

C-{(S)-1-[5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrolidin-2-yl}-metylamin;

5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-[2-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-pyrolidin-1-yl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-[2-(2-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-pyrolidin-1-yl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-[2-(3-metyl-isoxazol-5-yl)-pyrolidin-1-yl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

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

1-[5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrolidin-3-ol;

5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-xyclobutoxy-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-(oxetan-3-yloxy)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-metoxo-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-etoxo-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-isopropoxy-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-xyclopropylmetoxy-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-(1-xyclopropyl-etoxo)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-xyclopentyloxy-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-(2,2-dimethyl-propoxy)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-(2,2,2-triflo-1-metyl-etoxy)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-((S)-2,2,2-triflo-1-metyl-etoxy)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-((R)-2,2,2-triflo-1-metyl-etoxy)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

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

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

(R)-1-(5-tert-butyl-3-((1-metyl-1H-tetrazol-5-yl)metyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrolidin-3-ol;

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

(S)-1-(5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-3-metylpyrolidin-3-ol;

(R)-1-(5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-3-metylpyrolidin-3-ol;

(S)-1-(5-tert-butyl-3-(2-(triflometyl)benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-3-metylpyrolidin-3-ol;

(R)-1-(5-tert-butyl-3-(2-(triflometyl)benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-3-metylpyrolidin-3-ol;

(S)-1-(5-tert-butyl-3-(2-(metylsulfonyl)benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-3-metylpyrolidin-3-ol;

(R)-1-(5-tert-butyl-3-(2-(metylsulfonyl)benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-3-metylpyrolidin-3-ol;

(S)-1-(5-tert-butyl-3-((3-clopyridin-2-yl)metyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-3-metylpyrolidin-3-ol;

(R)-1-(5-tert-butyl-3-((3-clopyridin-2-yl)methyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-3-methylpyrrolidin-3-ol;

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

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

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

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

(S)-1-(5-tert-butyl-3-((1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)methyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-3-methylpyrrolidin-3-ol;

(R)-1-(5-tert-butyl-3-((1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)methyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-3-methylpyrrolidin-3-ol;

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

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

(S)-1-(5-tert-butyl-3-(3,3,3-triflopropyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-3-methylpyrrolidin-3-ol;

(R)-1-(5-tert-butyl-3-(3,3,3-triflopropyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-3-methylpyrrolidin-3-ol;

(S)-1-(5-tert-butyl-3-((1-xyclopropyl-1H-tetrazol-5-yl)methyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-3-methylpyrrolidin-3-ol; và

(R)-1-(5-tert-butyl-3-((1-xyclopropyl-1H-tetrazol-5-yl)methyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-3-methylpyrrolidin-3-ol.

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

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

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

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

1-(5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-3-methylazetidin-3-ol;

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

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

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

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

(2S,3S)-1-(5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-2-(hydroxymetyl)pyrolidin-3-ol;

1-[5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-3-methylpyrolidin-3-ol;

5-tert-butyl-3-xyclohexylmetyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-3-(2,6-diclo-benzyl)-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3-pyridin-2-ylmetyl-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3-pyridin-3-ylmetyl-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3-(2,2,2-triflo-etyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-3-(2-clo-3,6-diflo-benzyl)-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3-(2-triflometyl-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

2-[5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-ylmetyl]-benzonitril;

5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3-phenetyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-3-[(R)-1-(2-clo-phenyl)-etyl]-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-d]pyrimidin; và

2-[5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-1-phenyl-etanol.

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

5-tert-butyl-3-(3-clo-pyridin-2-ylmetyl)-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-3-(3,6-diclo-pyridin-2-ylmetyl)-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3-(1-metyl-1H-tetrazol-5-ylmetyl)-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3-(2-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-ylmetyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

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

(S)-1-[5-tert-butyl-3-(3-clo-pyridin-2-ylmetyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrolidin-3-ol;

(S)-1-[5-tert-butyl-3-(2-clo-pyridin-3-ylmetyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrolidin-3-ol;

(S)-1-[5-tert-butyl-3-(2-metansulfonyl-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrolidin-3-ol;

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

(S)-1-[5-tert-butyl-3-(1-xyclopropyl-1H-tetrazol-5-ylmetyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrolidin-3-ol;

5-tert-butyl-3-(4-metyl-furazan-3-ylmetyl)-7-(3,3,4,4-tetraflo-pyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-3-(3-clo-pyridin-2-ylmetyl)-7-(2-oxa-6-aza-spiro[3.3]hept-6-yl)-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-((R)-2,2,2-triflo-1-metyl-etoxy)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

(S)-1-(5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-3-metylpyrolidin-3-ol;

(R)-1-(5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-3-metylpyrolidin-3-ol;

(S)-1-(5-tert-butyl-3-(2-(triflometyl)benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-3-metylpyrolidin-3-ol;

(R)-1-(5-tert-butyl-3-(2-(triflometyl)benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-3-metylpyrolidin-3-ol;

(S)-1-(5-tert-butyl-3-(2-(metylsulfonyl)benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-3-metylpyrolidin-3-ol; và

(R)-1-(5-tert-butyl-3-(2-(metylsulfonyl)benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-3-metylpyrolidin-3-ol.

Các hợp chất có công thức (I) sau đây là có lợi đặc biệt:

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

(S)-1-[5-tert-butyl-3-(4-methyl-furazan-3-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-ol;

(S)-1-[5-tert-butyl-3-(3-clo-pyridin-2-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-ol;

(S)-1-[5-tert-butyl-3-(2-metansulfonyl-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-ol; và

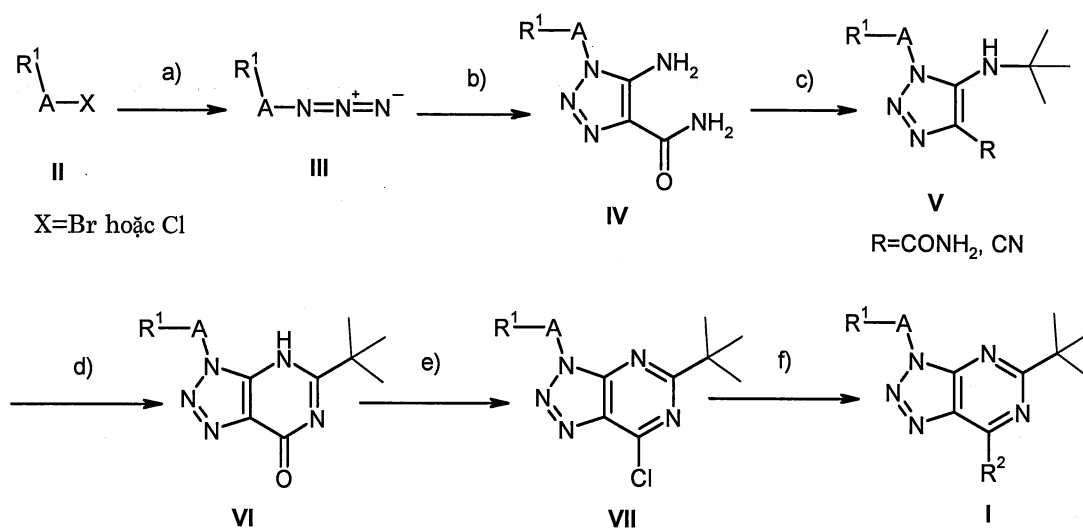
(S)-1-[5-tert-butyl-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-ol.

(S)-1-(5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-3-ol là hợp chất có lợi đặc biệt.

Việc điều chế hợp chất có công thức (I) của sáng chế có thể được thực hiện theo phương pháp tổng hợp lần lượt hoặc đồng thời. Việc tổng hợp các hợp chất theo sáng chế được thể hiện trong các sơ đồ sau. Các kỹ năng cần thiết để tiến hành các phản ứng và tinh chế các sản phẩm tạo ra là đã biết đối với người có kỹ năng trung bình trong lĩnh vực này. Các phần tử thể và các chỉ số được sử dụng trong phần mô tả dưới đây cho các quy trình có nghĩa được nêu trong bản mô tả ở trên trừ khi có quy định khác. Chi tiết hơn, các hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế theo các phương pháp được nêu dưới đây, theo các phương pháp được nêu trong ví dụ thực hiện hoặc theo các phương pháp tương tự. Các điều kiện phản ứng thích hợp cho các bước phản ứng riêng là đã biết đối với người có kỹ năng trung bình trong lĩnh vực này. Ngoài ra, các điều kiện phản ứng ảnh hưởng đến các phản ứng được mô tả trong tài liệu chuyên ngành ví dụ: *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, New York, NY. 1999*). Các tác giả sáng chế phát hiện rằng sẽ thuận tiện để tiến hành phản ứng khi có mặt hoặc không có mặt dung môi. Không có giới hạn cụ thể về bản chất của dung môi được sử dụng, miễn là các dung môi không có tác động xấu đến phản ứng hoặc chất thử liên quan và nó có thể hòa tan các chất thử, ít nhất đến một mức độ nào đó. Các phản ứng được mô tả có thể diễn ra trong khoảng nhiệt độ rộng, và nhiệt độ phản ứng chính xác không phải là yếu tố quyết định đối với sáng chế. Thuận lợi nếu thực hiện phản ứng được mô tả trong khoảng nhiệt độ nằm trong khoảng từ -78°C đến nhiệt độ hồi lưu. Thời gian

cần cho phản ứng cũng có thể thay đổi trong khoảng rộng, tùy thuộc vào nhiều yếu tố, chủ yếu là nhiệt độ phản ứng và bản chất của các chất phản ứng. Tuy nhiên, khoảng thời gian từ 0,5 giờ đến vài ngày thường sẽ đủ để tạo ra các chất trung gian và các hợp chất được mô tả. Trình tự phản ứng không giới hạn ở trình tự được thể hiện trong các sơ đồ, tuy nhiên, tùy thuộc vào nguyên liệu ban đầu và khả năng phản ứng tương ứng của chúng, trình tự của các bước phản ứng có thể được thay đổi tùy ý. Các nguyên liệu ban đầu hoặc có thể được bán trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng các phương pháp tương tự với các phương pháp được nêu dưới đây theo các phương pháp được mô tả trong các tài liệu viện dẫn được nêu trong bản mô tả hoặc trong các ví dụ thực hiện, hoặc theo các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này.

Sơ đồ 1



a) Các halogenua II hoặc có sẵn trên thị trường hoặc có thể được tổng hợp theo các phương pháp đã biết trong lĩnh vực. Các halogenua II này thường được phản ứng dễ dàng với natri azit trong dung môi thích hợp như axetonitril, etanol hoặc DMF tạo ra các dẫn xuất azit III. Các điều kiện được ưu tiên khác liên quan đến việc sử dụng các dung môi như DMA, NMP hoặc DMSO, thậm chí được ưu tiên hơn là NMP và DMSO. Trong các dung môi không proton có cực như NMP và DMSO, sự alkyl hóa thường có thể được tiến hành ở nhiệt độ thấp hơn so với ví dụ trong axetonitril, thường ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến

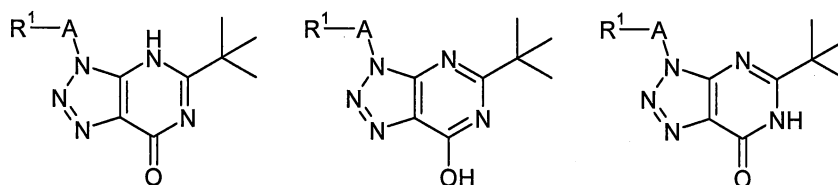
40°C (trong trường hợp này ví dụ đối với BnCl, 1-clo-2-(clometyl)benzen hoặc PMB-Cl; điều này phụ thuộc vào tính phản ứng của các halogenua II) và do vậy tạo ra cửa sổ xử lý an toàn tốt hơn (lưu ý các azit hữu cơ là quá trình được biết là nguy hiểm tiềm tàng và quy trình an toàn luôn luôn được đánh giá một cách cẩn thận). Việc bổ sung nước có thể có lợi vì nó làm tăng độ hòa tan của natri azit và tạo ra profin động học mạnh hơn vì nó giúp hòa tan các khối kết tụ cứng của NaN₃. Ngoài ra, nó có thể tạo ra độ lọc tốt hơn của hỗn hợp phản ứng azit cuối cùng. Việc lọc hỗn hợp phản ứng này có thể là cần thiết ví dụ khi việc cộng vòng sau đây được thực hiện theo kiểu liên tục trong các bình phản ứng máng nhỏ. Azit không được phân tách và dung dịch của nó tốt nhất được đưa vào trong bước tiếp theo. Điều này cũng tránh được sự phân lập mà cũng có thể dẫn đến các vấn đề về an toàn.

b) Các dẫn xuất triazol IV có thể được điều chế bằng cách cộng vòng [3+2] của các dẫn xuất azit III bằng 2-xyanoaxetamit với sự có mặt của bazơ thích hợp như natri metoxit hoặc natri etoxit trong dung môi thích hợp như metanol, etanol hoặc DMF. Các điều kiện được ưu tiên khác liên quan đến phản ứng của azit với 2-xyanoaxetamit trong các dung môi như NMP hoặc DMSO, với sự có mặt của natri hydroxit. Quá trình phân đoạn thường được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến 50°C, tốt hơn là ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến 40°C (lưu ý, quy trình an toàn luôn luôn được đánh giá một cách cẩn thận). Ngoài ra, quá trình cộng vòng cũng có thể sửa đổi theo cách liên tục (đối với tài liệu chuyên ngành liên quan ví dụ, xem *Org. Process Res. Dev.*, 2009, 13 (6), pp 1401–1406) và trong trường hợp này, nhiệt độ phản ứng có thể tăng lên trên 50°C, ví dụ (nhưng không bị giới hạn ở) nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50°C đến 90°C, tốt hơn là ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60°C đến 70°C.

c) Các dẫn xuất triazol V có thể thu được bằng cách axyl hóa hợp chất có công thức IV bằng axyl-halogenua với sự có mặt của bazơ như DIEA, DMAP, pyridin và chất tương tự. Sự axyl hóa kép và sự hình thành của các sản phẩm phụ nitril đã được quan sát. Các sản phẩm này có thể có ý nghĩa khi xử lý ví dụ trong pyridin làm dung môi. Tuy nhiên, các sản phẩm này có thể giảm xuống khi sử dụng DMA hoặc NMP, tốt hơn là DMA làm dung môi thay cho pyridin. Các điều kiện được ưu tiên liên quan đến việc sử dụng 1,0-2 đương lượng của pyridin và pivaloyl clorua, tốt hơn là từ 1,0 đến 1,5 đương lượng, tốt hơn là khoảng 1,5 đương lượng ở nhiệt độ

nằm trong khoảng từ 50 đến 100°C, tốt hơn là ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 75 đến 85°C. Các dung môi phân cực có điểm sôi cao này cũng cho phép lồng bước vòng hóa sau đó làm đơn giản hóa quy trình này.

d) Các dẫn xuất triazolopyrimidin VI có thể được điều chế bằng cách đóng vòng nội phân tử dẫn xuất triazol V với sự có mặt của bazơ như KHCO_3 , Na_2CO_3 và nước có hoặc không có dung môi như metanol, etanol, dioxan và toluen. Các điều kiện được ưu tiên khác liên quan đến việc sử dụng DMA hoặc NMP làm dung môi, tốt hơn là DMA. Phản ứng này có thể được tiến hành với sự có mặt của KHCO_3 ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 130 đến 170°C, tốt hơn là ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 140 đến 160°C. Hợp chất VI có thể tồn tại dưới dạng chất hỗ biến hoặc hỗn hợp của các chất hỗ biến, ví dụ:



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

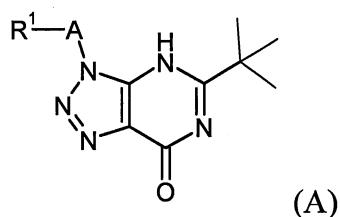
f) Hợp chất có công thức VII thường được phản ứng với các chất ái nhân khác nhau, cụ thể là các amin, với sự có mặt của bazơ thích hợp như triethylamin, DIEA hoặc DBU trong dung môi thích hợp như axetonitril, metanol, toluen hoặc DMF tạo ra các dẫn xuất triazolo-pyrimidin I. Nếu chất ái nhân này là rượu, phản ứng này có thể được tiến hành bằng cách sử dụng bazơ như natri hydrua trong dung môi như DMF ưu tiên là ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 50°C hoặc bằng cách sử dụng các điều kiện khác đã biết đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực, thu được các ete có công thức I.

Các dẫn xuất này có thể là các hợp chất cuối cùng, tuy nhiên, tốt hơn là khi R^1-A = nhóm benzyl được thế như p-metoxi benzyl, các nhóm này có thể được phân cắt bằng TFA, CAN, hydro hóa và chất tương tự để đánh giá các dẫn xuất I ($R^1-A = H$). R^1-A = benzyl là nhóm bảo vệ thay thế thích hợp. Nó tránh việc sử dụng PMB-Cl (để điều chế chất trung gian azit tương ứng có công thức III) mà được biết là có một số vấn đề về ổn định nhiệt (ví dụ xem *Organic Process Research & Development* 2005, 9, 1009-1012) và thay đổi chất lượng tùy thuộc vào nhà cung cấp. Nhóm benzyl có thể được phân cắt trong các điều kiện hydro phân chuẩn ngoài ra, ví dụ với sự có mặt của các axit. Khi sử dụng HCl, các dẫn xuất có công thức I ($R^1-A = H$) có thể được phân tách hiệu nghiệm dưới dạng các muối.

Các dẫn xuất triazol có công thức I ($R^1-A = H$) thường được phản ứng với halogenua (hoặc sulfonat) với sự có mặt của bazơ thích hợp như DIEA, DBU, K_2CO_3 , hoặc Cs_2CO_3 trong dung môi như DMF, dioxan hoặc toluen, hoặc theo cách khác với rượu trong các điều kiện phản ứng Mitsunobu bằng cách sử dụng diazodicarboxylat thích hợp (DEAD, DIAD và chất tương tự) và phosphin như PBu_3 hoặc PPh_3 trong dung môi thích hợp như THF, DCM, toluen để tạo ra các dẫn xuất triazolo-pyrimidin cuối cùng có công thức I.

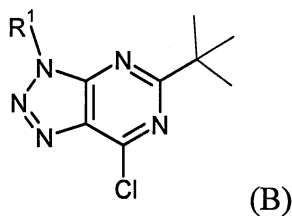
Sáng chế còn đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức (I), quy trình này bao gồm một trong các bước phản ứng sau:

(a) phản ứng của hợp chất có công thức (A), chất hỗ biến của nó hoặc hỗn hợp của các chất hỗ biến của nó, cụ thể là như được xác định ở trên:



với sự có mặt của chất phản ứng halogen hóa và tùy ý với bazơ; hoặc

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



với sự có mặt của NHR^3R^4 và tùy ý với bazơ;

trong đó A, R^1 , R^3 và R^4 là như được xác định ở trên.

Trong bước (a), bazơ này ví dụ là *N,N*-diethyl anilin, lutidin hoặc pyridin.

Các chất phản ứng halogen hóa đã được người có trình độ trung bình trong lĩnh vực biết rõ. Các chất phản ứng halogen hóa cụ thể là các chất phản ứng clo hóa. Các ví dụ về chất phản ứng halogen hóa là POCl_3 , SOCl_2 , $(\text{COCl})_2$ hoặc chất phản ứng Vilsmeier. POCl_3 và chất phản ứng Vilsmeier là các chất phản ứng halogen hóa cụ thể hữu ích trong quy trình của sáng chế.

Trong bước (b), bazơ này ví dụ là triethylamin, DIEA hoặc DBU.

Trong bước (b), dung môi có thể được sử dụng, mà có thể được chọn ví dụ từ axetonitril, metanol, toluen và DMF.

Hợp chất có công thức (I) khi được sản xuất theo quy trình của sáng chế cũng là một đối tượng của sáng chế.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức (I) để dùng làm hoạt chất trị liệu.

Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) và chất mang trợ trị liệu.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức (I) để điều trị hoặc phòng chứng đau, cụ thể là chứng đau mạn tính, vữa xơ động mạch, điều hòa khối lượng xương, bệnh viêm, bệnh thiếu máu cục bộ, tổn thương tái tưới máu, bệnh xơ hóa toàn thân, bệnh xơ hóa gan, bệnh xơ hóa phổi, bệnh xơ hóa thận, bệnh thần kinh ghép dị vật mạn tính, suy tim xung huyết, nhồi máu cơ tim, xơ cứng toàn thân, bệnh tiểu cầu thận, tổn thương do nhiệt, bỏng, sẹo phì đại, u sùi, sốt viêm lợi, xơ hóa gan hoặc u gan.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất 3-[(2-clophenyl)metyl]-5-(1,1-dimetyletyl)-7-(4-morpholiny)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin hoặc N-xyclopropyl-5-(1,1-dimetyletyl)-3-(phenylmetyl)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-amin, cụ thể là 3-[(2-clophenyl)metyl]-5-(1,1-dimetyletyl)-7-(4-morpholiny)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin để điều trị hoặc phòng chứng đau, cụ thể là chứng đau mạn tính, vữa xơ động mạch, điều hòa khối lượng xương, bệnh viêm, bệnh thiếu máu cục bộ, tổn thương tái tưới máu, bệnh xơ hóa toàn thân, bệnh xơ hóa gan, bệnh xơ hóa phổi, bệnh xơ hóa thận, bệnh thần kinh ghép dị vật mạn tính, suy tim xung huyết, nhồi máu cơ tim, xơ cứng toàn thân, bệnh tiểu cầu thận, tổn thương do nhiệt, bỏng, sẹo phì đại, u sùi, sốt viêm lợi, xơ hóa gan hoặc u gan.

Cụ thể, sáng chế đề cập đến:

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

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

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức (I), khi được sản xuất theo quy trình theo sáng chế.

Một phương án khác nữa của sáng chế đề xuất được phẩm hoặc thuốc chứa hợp chất của sáng chế và chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược không có tác dụng điều trị bệnh, cũng như các phương pháp sử dụng các hợp chất của sáng chế để bào chế được phẩm và thuốc này. Trong một ví dụ, các hợp chất có công thức (I) có thể được phối chế bằng cách trộn ở nhiệt độ môi trường ở độ pH thích hợp và ở

độ tinh khiết mong muốn, với các chất mang có thể chấp nhận được về mặt sinh lý, tức là các chất mang không độc cho đối tượng nhận ở các liều lượng và nồng độ được sử dụng thành dạng dùng y lý. Độ pH của chế phẩm chủ yếu phụ thuộc vào việc sử dụng cụ thể và nồng độ của hợp chất, nhưng tốt hơn là nằm trong khoảng bất kỳ trong số các khoảng từ khoảng 3 đến khoảng 8. Trong một ví dụ, hợp chất có công thức (I) được phối chế trong dung dịch đệm axetat, ở độ pH= 5. Theo phương án khác nữa, hợp chất có công thức (I) có tính vô trùng. Hợp chất này có thể được bảo quản, ví dụ, dưới dạng chế phẩm dạng rắn hoặc dạng vô định hình, dưới dạng chế phẩm đông khô hoặc dưới dạng dung dịch nước.

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

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

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

Chế phẩm điển hình được bào chế bằng cách trộn hợp chất theo sáng chế và chất mang hoặc tá dược. Các chất mang và tá dược thích hợp đã được biết rõ đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực và được mô tả chi tiết trong tài liệu, ví dụ, Ansel, Howard C., et al., *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro,

Alfonso R., et al. Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; và Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005. Các chế phẩm này cũng có thể bao gồm một hoặc nhiều chất đệm, chất làm ổn định, chất hoạt động bề mặt, tác nhân làm ẩm, chất bôi trơn, chất nhũ hóa, chất tạo huyền phù, chất bảo quản, chất chống oxi hóa, chất làm mờ, chất gây trượt, chất trợ xử lý, các chất tạo màu, các chất tạo ngọt, chất tạo hương thơm, chất tạo mùi, các chất pha loãng và các chất phụ gia đã biết khác để tạo ra thuốc có vẻ ngoài dễ nhìn (tức là, hợp chất theo sáng chế hoặc dược phẩm chứa nó) hoặc giúp việc bào chế dược phẩm (tức là, thuốc).

Sau đây sáng chế sẽ được minh họa bằng các ví dụ sau mà không tính chức năng giới hạn phạm vi của sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

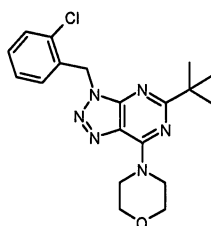
Các chữ viết tắt

MS = trắc phổ khối; CAN = xeri amoni nitrat; Ac = axetyl; DIEA = *N,N*-diisopropyletylamin; DBU = 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en; DMF = dimetylformamit; HPLC = LC = sắc ký lỏng hiệu năng cao; THF = tetrahydrofuran; TFA = axit trifloaxetic; Ph = phenyl; DCM = diclometan. BnN₃ = benzyl azit; CSTR = bình phản ứng dạng thùng khuấy liên tục.

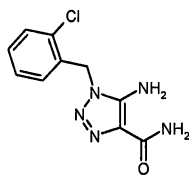
Việc tách không đối xứng của hợp chất 1-(3-benzyl-5-tert-butyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-3-metyl-pyrrolidin-3-ol (ví dụ 221, bước a) tạo ra các dẫn xuất R và S tinh khiết đối hình tương ứng. Tuy nhiên, sự phân bố hóa học lập thể rõ ràng là đang treo. Do đó, sự phân bố hóa học lập thể cho các ví dụ các dẫn xuất lập thể đối hình 221-230 chưa được thực hiện.

Ví dụ 1

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



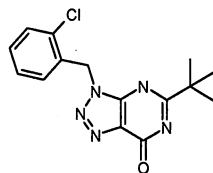
a) 5-Amino-1-(2-clobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit



Hỗn hợp của hợp chất 1-(bromometyl)-2-clobenzen (5g, 24,3mmol) và natri azit (2,37g, 36,5 mmol) trong axetonitril (48,7 mL) được hồi lưu trong 3 giờ trong môi trường N_2 . Sau đó, hỗn hợp này được lọc và được cô đặc trong chân không. Phần cặn được pha loãng trong DCM, được rửa bằng H_2O và nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô đặc trong chân không tạo ra hợp chất 1-(azidometyl)-2-clobenzen thô. Phần cặn được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hỗn hợp của phần cặn thô ở trên, 2-xyanoaxetamit (1,82 g, 21,7 mmol) và natri etanolat (1,47 g, 21,7 mmol) trong etanol (43,3 mL) được hồi lưu trong 3 giờ trong môi trường N_2 . Hỗn hợp này được cô đặc trong chân không, được pha loãng bằng AcOH 4M chứa nước và được lọc. Phần cặn được rửa bằng H_2O và được làm khô trong chân không tạo ra hợp chất 5-amino-1-(2-clobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit dưới dạng chất rắn màu cam nhờ nhờ (5,10 g, 94% trong 2 bước). MS (m/e): 252,1 (MH^+).

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



Hỗn hợp của 5-amino-1-(2-clobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit (2 g, 7,95 mmol) và pivaloyl clorua (1,47 mL, 11,9 mmol) trong pyridin (3,98 mL) được khuấy ở nhiệt độ $80^\circ C$ trong 2 giờ trong môi trường N_2 . Sau đó, bổ sung natri hydroxit 8M chứa nước (2,98 mL, 23,8 mmol) và metanol (3,98 mL) vào hỗn hợp phản ứng này. Sau khi khuấy ở nhiệt độ $80^\circ C$ trong 2 giờ, hỗn hợp phản ứng này được rót vào HCl 1M chứa nước, được chiết bằng diethyl ete, được rửa bằng HCl 2M, nước và nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô đặc trong chân không tạo ra hỗn hợp của hợp chất 1-(2-clobenzyl)-5-pivalamido-1H-1,2,3-triazol-

4-carboxamit và hợp chất N-(1-(2-clobenzyl)-4-xyano-1H-1,2,3-triazol-5-yl)pivalamit thô. Phần cặn được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hỗn hợp của phần cặn thô ở trên và KHCO_3 (3,00 g, 30,0 mmol) trong H_2O (60,0 mL) được hồi lưu trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào HCl 1M chứa nước, được chiết bằng EtOAc, được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô đặc trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh (silicagel, EtOAc 10% đến 70% trong heptan) tạo ra hợp chất 5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7(4H)-on dưới dạng chất rắn màu trắng (1,03 g, 41% cho 2 bước). MS (m/e): 318,2 (MH^+).

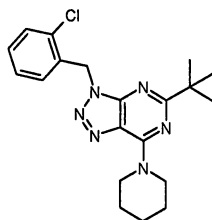
c) 5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-morpholin-4-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin

Hỗn hợp của 5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7(4H)-on (12,3 mg, 38,7 μmol) và N,N-dietylanilin (12,3 μL , 77,4 μmol) trong POCl_3 (250 μL , 2,73 mmol) được hồi lưu trong 3 giờ trong môi trường N_2 . Hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không, được pha loãng bằng EtOAc, được rửa bằng H_2O lạnh và nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô đặc trong chân không tạo ra hợp chất 5-tert-butyl-7-clo-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin thô. Phần cặn được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hỗn hợp của phần cặn thô ở trên, morpholin (6,77 μL , 77,4 μmol) và DIEA (13,5 μL , 77,4 μmol) trong axetonitril (200 μL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế trực tiếp bằng HPLC điều chế (cột: Gemini 5um C18 110A 75 x 30mm. Pha động: nước (Et_3N 0,05%): axetonitril 50:50% đến 5:95%. WL: 254 nm. Dòng chảy: 30 mL/phút) tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (5,8 mg, 39% cho 2 bước). MS (m/e): 387,3 (MH^+).

Ví dụ 2

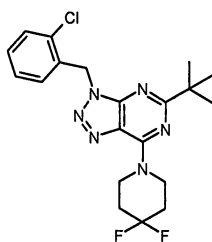
5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-piperidin-1-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d] pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-morpholin-4-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 1, bước c), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-clo-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và piperidin và được phân tách dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (10,0 mg, 55%). MS (m/e): 385,4 (MH⁺).

Ví dụ 3

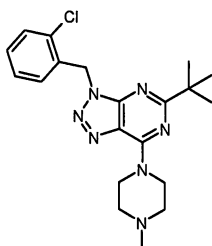
5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-(4,4-diflo-piperidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-morpholin-4-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 1, bước c), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-clo-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và 4,4-diflopiperidin hydroclorua và được phân tách dưới dạng gồm màu vàng nhạt (10,9 mg, 55%). MS (m/e): 421,4 (MH⁺).

Ví dụ 4

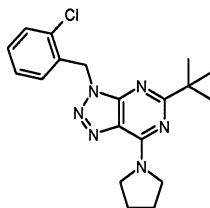
5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-(4-metyl-piperazin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-morpholin-4-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 1, bước c), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-clo-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và 1-methylpiperazin và được phân tách dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (13,4 mg, 71%). MS (m/e): 400,4 (MH⁺).

Ví dụ 5

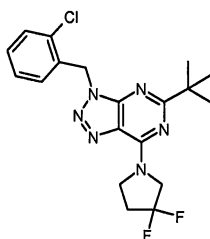
5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-pyrolidin-1-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d] pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-morpholin-4-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 1, bước c), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-clo-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và pyrrolidin và được phân tách dưới dạng chất rắn màu trắng (12,4 mg, 71%). MS (m/e): 371,4 (MH⁺).

Ví dụ 6

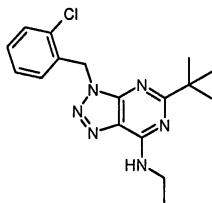
5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-morpholin-4-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 1, bước c), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-clo-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và 3,3-diflopyrrolidin hydroclorua và được phân tách dưới dạng gồm không màu (13,3 mg, 69%). MS (m/e): 407,4 (MH⁺).

Ví dụ 7

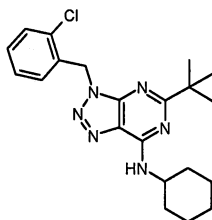
[5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-etyl-amin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-morpholin-4-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 1, bước c), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-clo-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và etanamin hydroclorua và được phân tách dưới dạng chất rắn màu trắng (1,1 mg, 7%). MS (m/e): 345,3 (MH⁺).

Ví dụ 8

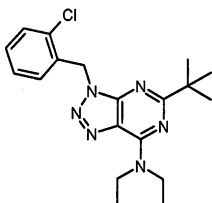
[5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-xyclohexyl-amin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-morpholin-4-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 1, bước c), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-clo-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và xyclohexan-amin và được phân tách dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (3,8 mg, 20%). MS (m/e): 399,4 (MH⁺).

Ví dụ 9

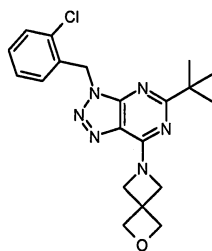
[5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-dietyl-amin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-morpholin-4-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 1, bước c), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-clo-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và diethylamin và được phân tách dưới dạng gồm không màu (11,5 mg, 65%). MS (m/e): 373,4 (MH⁺).

Ví dụ 10

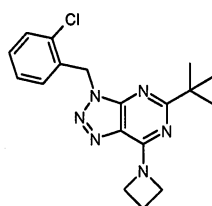
5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-(2-oxa-6-aza-spiro[3.3]hept-6-yl)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-morpholin-4-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 1, bước c), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-clo-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan oxalat và được phân tách dưới dạng chất rắn màu trắng (10,8 mg, 57%). MS (m/e): 399,4 (MH⁺).

Ví dụ 11

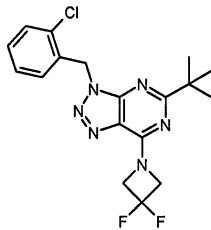
7-Azetidin-1-yl-5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-morpholin-4-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 1, bước c), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-clo-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và azetidin và được phân tách dưới dạng chất rắn màu trắng (9,8 mg, 52%). MS (m/e): 357,3 (MH⁺).

Ví dụ 12

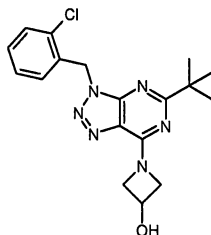
5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-(3,3-diflo-azetidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-morpholin-4-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 1, bước c), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-clo-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và 3,3-difloazetidin hydroclorua và được phân tách dưới dạng gồm màu vàng nhạt (11,9 mg, 64%). MS (m/e): 393,4 (MH⁺).

Ví dụ 13

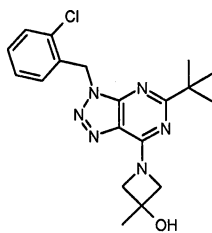
1-[5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-3-metyl-azetidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-morpholin-4-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 1, bước c), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-clo-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và azetidin-3-ol hydroclorua và được phân tách dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (8,0 mg, 46%). MS (m/e): 373,4 (MH⁺).

Ví dụ 14

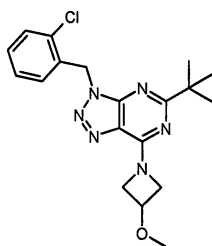
1-[5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-3-metyl-azetidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-morpholin-4-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 1, bước c), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-clo-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và azetidin-3-ol hydroclorua và được phân tách dưới dạng chất rắn màu trắng (10,3 mg, 56%). MS (m/e): 387,4 (MH⁺).

Ví dụ 15

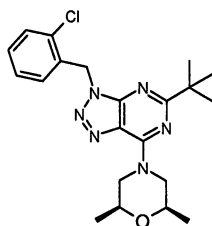
5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-(3-metoxi-azetidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-morpholin-4-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 1, bước c), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-clo-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và 3-metoxiazetidin hydroclorua và được phân tách dưới dạng chất rắn màu trắng (11,0 mg, 60%). MS (m/e): 387,4 (MH⁺).

Ví dụ 16

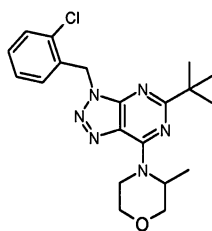
5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-((2R,6S)-2,6-dimetyl-morpholin-4-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-morpholin-4-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 1, bước c), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-clo-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và (2S,6R)-2,6-dimetylmorpholin và được phân tách dưới dạng chất rắn màu trắng (13,1 mg, 67%). MS (m/e): 415,5 (MH⁺).

Ví dụ 17

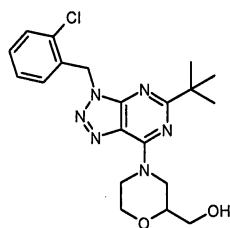
5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-(3-metyl-morpholin-4-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-morpholin-4-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 1, bước c), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-clo-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và 3-metylmorpholin và được phân tách dưới dạng gồm màu vàng nhạt (12,7 mg, 67%). MS (m/e): 401,5 (MH⁺).

Ví dụ 18

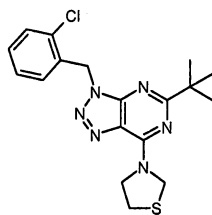
{4-[5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-morpholin-2-yl}-metanol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-morpholin-4-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 1, bước c), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-clo-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và morpholin-2-ylmetanol và được phân tách dưới dạng gồm màu vàng nhạt (11,8 mg, 60%). MS (m/e): 417,5 (MH⁺).

Ví dụ 19

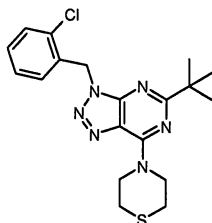
5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-thiazolidin-3-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-morpholin-4-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 1, bước c), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-clo-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và thiazolidin và được phân tách dưới dạng gồm màu vàng nhạt (10,6 mg, 58%). MS (m/e): 389,4 (MH⁺).

Ví dụ 20

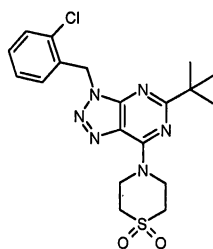
5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-thiomorpholin-4-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-morpholin-4-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 1, bước c), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-clo-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và thiomorpholin và được phân tách dưới dạng gồm màu vàng nhạt (10,2 mg, 54%). MS (m/e): 403,4 (MH⁺).

Ví dụ 21

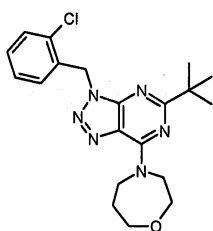
5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-(1,1-dioxo-1λ6-thiomorpholin-4-yl)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-morpholin-4-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 1, bước c), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-clo-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và thiomorpholin 1,1-dioxit và được phân tách dưới dạng chất rắn màu trắng (13,5 mg, 66%). MS (m/e): 435,4 (MH⁺).

Ví dụ 22

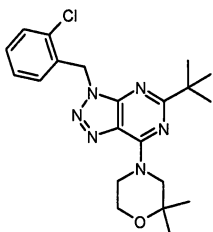
5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-[1,4]oxazepan-4-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-morpholin-4-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 1, bước c), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-clo-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và 1,4-oxazepan hydroclorua và được phân tách dưới dạng gồm màu trắng (12,0 mg, 63%). MS (m/e): 401,5 (MH⁺).

Ví dụ 23

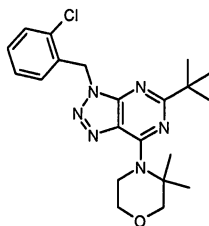
5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-(2,2-dimethyl-morpholin-4-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-morpholin-4-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 1, bước c), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-clo-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và 2,2-dimetylmorpholin và được phân tách dưới dạng gồm không màu (13,7 mg, 70%). MS (m/e): 415,4 (MH^+).

Ví dụ 24

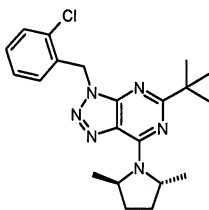
5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-(3,3-dimetyl-morpholin-4-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-morpholin-4-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 1, bước c), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-clo-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và 3,3-dimetylmorpholin và được phân tách dưới dạng gồm không màu (12,5 mg, 64%). MS (m/e): 415,4 (MH^+).

Ví dụ 25

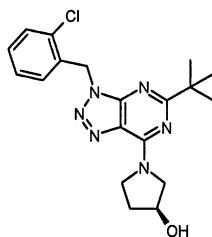
5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-((2R,5R)-2,5-dimetyl-pyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-morpholin-4-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 1, bước c), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-clo-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và (2R,5R)-2,5-dimetylpyrrolidin và được phân tách dưới dạng gồm không màu (11,2 mg, 60%). MS (m/e): 399,4 (MH^+).

Ví dụ 26

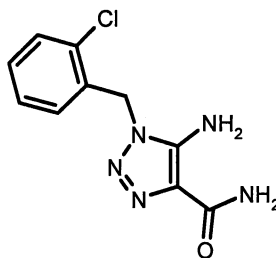
(S)-1-[5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-morpholin-4-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 1, bước c), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-clo-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và (S)-pyrrolidin-3-ol và được phân tách dưới dạng gồm không màu (12,5 mg, 69%). MS (m/e): 387,3 (MH⁺).

Các điều kiện thay thế:

Bước 1: 5-amino-1-[(2-clophenyl)methyl]triazol-4-carboxamit



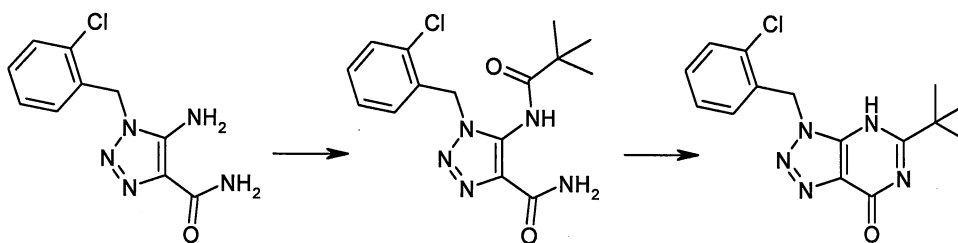
Natri azit (3,36 g, 51,1 mmol, đương lượng: 1,05) được nạp trong bình phản ứng, tiếp theo là DMSO (35,2 g, 32,0 ml) và bazơ Hunig (642 mg, 868 μ l, 4,87 mmol, đương lượng: 0,1). Huyền phù này được khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ 25°C. Sau đó, bổ sung từng giọt hợp chất 1-clo-2-(clometyl)benzen (8 g, 6,29 ml, 48,7 mmol, đương lượng: 1,00) trong hơn 60 phút. (Tr = 25°C) và được khuấy ở nhiệt độ 25°C cho đến khi hoàn thành phản ứng (< 2 giờ). Huyền phù màu trắng tạo ra được xử lý bằng nước (1,6 g, 1,6 ml) và được khuấy trong 45 phút ở nhiệt độ trong phòng. Huyền phù này được lọc và bánh lọc được rửa bằng DMSO (17,6 g, 16,0 ml) tạo ra dung dịch không màu của dung dịch 1-(azidometyl)-2-clo-benzen.

Trong bình phản ứng tách, nạp DMSO (17,6 g, 16,0 ml), tiếp theo là nạp NaOH 32% chứa nước (6,09 g, 4,51 ml, 48,7 mmol, đương lượng: 1,0) và nước (5,00 g,

5,00 ml). Dung dịch bao gồm 2-xyanoaxetamit (6,2 g, 73,0 mmol, đương lượng: 1,50) và bổ sung từng giọt hợp chất DMSO (17,6 g, 16,0 ml) trong hơn 15 phút ở nhiệt độ 25°C.

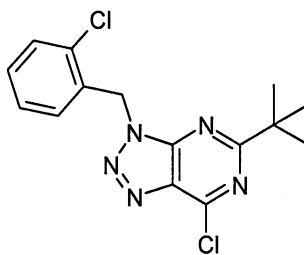
Bổ sung từng giọt dung dịch azit được điều chế trước đây ở nhiệt độ 25°C trong 4 giờ. Sau 15 giờ phản ứng nữa, bổ sung từng giọt nước (120 g, 120 ml) trong hơn 10 phút (tỏa nhiệt). Huyền phù tạo ra được làm lạnh xuống 0°C. Sau 1 giờ 30 phút ở nhiệt độ 0°C, huyền phù này được lọc ra. Bánh lọc được rửa bằng nước (40,0 g, 40,0 ml) và được làm khô dưới áp suất giảm 50°C/5 mbar cho đến khi khối lượng không đổi tạo ra 10,87 g hợp chất ở đề mục dưới dạng bột màu trắng. MS (m/e): 251,9 (MH⁺).

Bước 2: 5-tert-butyl-3-[(2-clophenyl)metyl]-4H-triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-on



5-amino-1-(2-clobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit (10,80 g, 42,9 mmol, đương lượng: 1,00) được tạo huyền phù trong N,N-dimetylaxetamit (50,2 g, 54,0 ml). Bổ sung pyridin (5,1 g, 5,19 ml, 64,4 mmol, đương lượng: 1,5) tiếp theo là pivaloyl clorua (7,84 g, 8,00 ml, 64,4 mmol, đương lượng: 1,5) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến khoảng 80°C. Sau 3 giờ phản ứng, (và chuyển hóa hoàn toàn nguyên liệu ban đầu thành chất trung gian), bổ sung KHCO₃ (21,6 g, 215 mmol, đương lượng: 5,00) và huyền phù này được gia nhiệt đến nhiệt độ Tj = 155°C trong 24 giờ để chuyển hóa chất trung gian 1-[(2-clophenyl)metyl]-5-(2,2-dimetylpropanoylamino)triazol-4-carboxamit thành sản phẩm. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và bổ sung từng giọt nước (254 g, 254 ml) trong hơn 30 phút. Huyền phù màu nâu được làm lạnh xuống 0°C, được khuấy trong 1 giờ 30 phút và được lọc. Bánh lọc được rửa bằng nước (43,2 g, 43,2 ml) và được làm khô ở 50°C/5 mbar để tạo ra 11g hợp chất ở đề mục dưới dạng bột màu trắng nhợt. MS (m/e): 318,0 (MH⁺).

Bước 3: 5-tert-butyl-7-clo-3-[(2-clophenyl)metyl]triazolo[4,5-d]pyrimidin



Nạp DMF (10,1 g, 10,7 ml, 139 mmol, đương lượng: 4,14) và diclometan (113 g, 85,6 ml) trong bình phản ứng và dung dịch này được gia nhiệt đến nhiệt độ 35°C. Bổ sung oxalylclorua (8,66 g, 5,86 ml, 66,9 mmol, đương lượng: 2) trong hơn 1 giờ ở nhiệt độ 35°C. Sau 45 phút ở nhiệt độ 35°C, dung dịch vẫn đục của 5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7(4H)-on (10,7 g, 33,4 mmol, đương lượng: 1,00) trong diclometan (32 ml) và bổ sung DMF (2 ml) trong hơn 15 phút ở nhiệt độ 35°C.

Sau 4 giờ ở nhiệt độ 35°C, hỗn hợp phản ứng này được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được bổ sung từ từ lên trên dung dịch nước lạnh NaHCO₃ bán bão hòa (160 ml) (0-5°C). Pha hữu cơ được tách ra và được rửa bằng nước (119 g, 119 ml) và dung dịch nước NaCl bán bão hòa (119 ml). Pha hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄, được bay hơi quay và được làm khô ở 50°C/10 mbar để tạo ra 10,89g hợp chất ở thể mực dưới dạng chất dầu, chất này được hóa rắn khi để yên tạo ra chất rắn màu vàng nhạt. MS (m/e): 335,9 (MH⁺).

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

5-tert-butyl-7-clo-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (10 g, 29,7 mmol, đương lượng: 1,00) được hòa tan trong axetonitril (54,6 g, 70,0 ml). Bổ sung từng giọt hợp chất N-etyldiisopropylamin (7,84 g, 10,3 ml, 59,5 mmol, đương lượng: 2) trong 5-10 phút. Sau 10 phút ở nhiệt độ trong phòng, bổ sung từng giọt dung dịch của (S)-pyrolidin-3-ol (2,94 g, 2,8 ml, 32,7 mmol, đương lượng: 1,1) trong axetonitril (2,27 g, 2,91 ml) trong hơn 30 phút ở nhiệt độ 20°C. Sau 2 giờ 30 phút phản ứng, bổ sung toluen (86,5 g, 100 ml) và hỗn hợp phản ứng này được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ hầu hết axetonitril. Bổ sung dung dịch nước axit xitric 10% (100 ml). Pha nước được tách ra và được chiết bằng toluen (86,5 g, 100 ml). Các pha hữu cơ được rửa lần lượt bằng dung dịch nước NaHCO₃ bán bão hòa

(50 ml) và dung dịch nước NaCl bão hòa (50 ml). Các pha hữu cơ được thu gom được làm khô bằng MgSO_4 và được bay hơi quay ở nhiệt độ $45^\circ\text{C}/10$ mbar. Sản phẩm thô được hấp phụ trong ethanol (150ml) và được cô đặc dưới áp suất giảm. Quá trình này được lặp lại hai lần để loại bỏ toluen và tạo ra 11,1 g hợp chất thô ở mức dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt/chất bột.

Sản phẩm này có thể được kết tinh, ví dụ, từ toluen/heptan hoặc axeton/nước.

Kết tinh từ toluen / n-Heptan

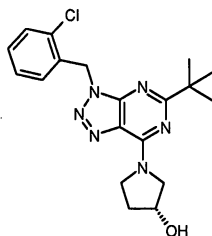
Hòa tan 1,0 g sản phẩm thô ở nhiệt độ trong phòng trong 4ml toluen. Sau đó, bổ sung 8 ml n-Heptan thành một phần. Dung dịch màu vàng nhạt, trong được tạo hạt (các tinh thể hạt thu được từ sự kết tinh ống thử nghiệm trong toluen / n-heptan). Kết tinh bắt đầu từ từ. Sau 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, lọc huyền phù màu trắng. Bánh lọc được rửa bằng n-Heptan và được làm khô dưới áp suất giảm (5-10 mbar) ở 50°C qua đêm sau đó, ở 80°C trong 8 giờ tạo ra 0,9 g hợp chất ở mức.

Kết tinh từ Axeton / Nước

Hòa tan 5,5 g sản phẩm thô ở nhiệt độ trong phòng trong 30 ml axeton. Sau đó, bổ sung 13,6 ml nước thành một phần. Dung dịch màu vàng nhạt, trong được tạo hạt (các tinh thể hạt thu được từ sự kết tinh ống thử nghiệm trong axeton / nước). Kết tinh bắt đầu từ từ. Sau khi khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, huyền phù màu trắng được để nguội xuống nhiệt độ 0°C , được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ 0°C và được lọc. Bánh lọc được rửa bằng axeton lạnh/nước theo tỷ lệ 1:1 và được làm khô ở nhiệt độ 80°C dưới áp suất giảm tạo ra 4,9 g hợp chất ở mức.

Ví dụ 27

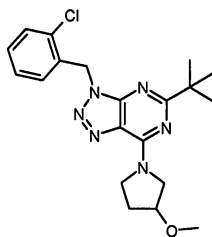
(R)-1-[5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-morpholin-4-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 1, bước c), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-clo-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và (R)-pyrolidin-3-ol và được phân tách dưới dạng gồm không màu (11,6 mg, 64%). MS (m/e): 387,3 (MH^+).

Ví dụ 28

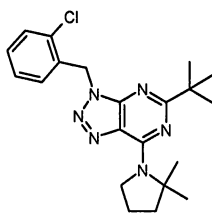
5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-(3-metoxypyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-morpholin-4-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 1, bước c), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-clo-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và 3-metoxypyrolidin hydroclorua và được phân tách dưới dạng gồm không màu (13,2 mg, 70%). MS (m/e): 401,4 (MH^+).

Ví dụ 29

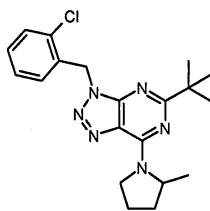
5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-(2,2-dimethylpyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-morpholin-4-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 1, bước c), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-clo-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và 2-methylpyrrolidin và được phân tách dưới dạng chất rắn màu trắng (13,2 mg, 70%). MS (m/e): 399,4 (MH^+).

Ví dụ 30

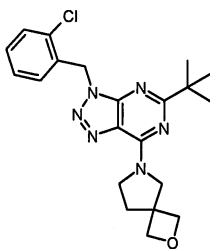
5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-(2-metyl-pyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-morpholin-4-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 1, bước c), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-clo-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và 2-metylpyrolidin và được phân tách dưới dạng chất rắn màu trắng (13,0 mg, 70%). MS (m/e): 385,4 (MH⁺).

Ví dụ 31

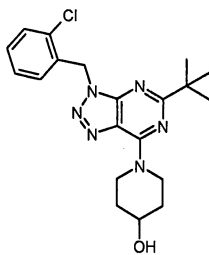
5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-(2-oxa-6-aza-spiro[3.4]oct-6-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-morpholin-4-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 1, bước c), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-clo-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và 2-oxa-6-azaspiro[3.4]octan oxalat và được phân tách dưới dạng gồm không màu (2,6 mg, 13%). MS (m/e): 413,4 (MH⁺).

Ví dụ 32

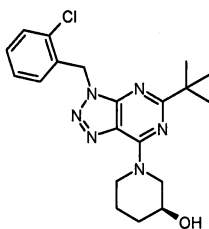
1-[5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-piperidin-4-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-morpholin-4-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 1, bước c), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-clo-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và piperidin-4-ol và được phân tách dưới dạng gồm màu vàng nhạt (12,6 mg, 67%). MS (m/e): 401,4 (MH^+).

Ví dụ 33

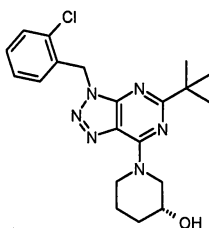
(S)-1-[5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-piperidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-morpholin-4-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 1, bước c), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-clo-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và (S)-piperidin-3-ol hydroclorua và được phân tách dưới dạng gồm màu vàng nhạt (13,3 mg, 70%). MS (m/e): 401,4 (MH^+).

Ví dụ 34

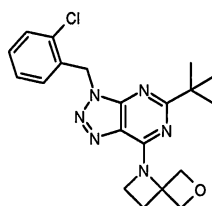
(R)-1-[5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-piperidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-morpholin-4-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 1, bước c), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-clo-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và (R)-piperidin-3-ol hydroclorua và được phân tách dưới dạng gồm không màu (8,3 mg, 44%). MS (m/e): 401,4 (MH⁺).

Ví dụ 35

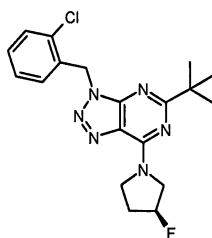
5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-(6-oxa-1-aza-spiro[3.3]hept-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-morpholin-4-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 1, bước c), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-clo-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và 6-oxa-1-azaspiro[3.3]heptan oxalat và được phân tách dưới dạng gồm màu vàng nhạt (12,5 mg, 65%). MS (m/e): 399,4 (MH⁺).

Ví dụ 36

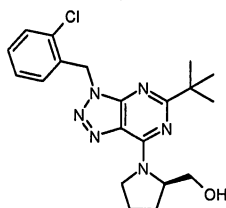
5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-((S)-3-fluopyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-morpholin-4-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 1, bước c), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-clo-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và (S)-3-flopyrrolidin hydroclorua và được phân tách dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (16,5 mg, 90%). MS (m/e): 389,4 (MH⁺).

Ví dụ 37

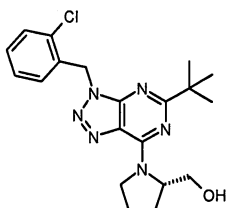
{{(R)-1-[5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-2-yl}-metanol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-morpholin-4-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 1, bước c), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-clo-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và (R)-pyrrolidin-2-ylmetanol và được phân tách dưới dạng gồm màu vàng nhạt (14,2 mg, 75%). MS (m/e): 401,4 (MH⁺).

Ví dụ 38

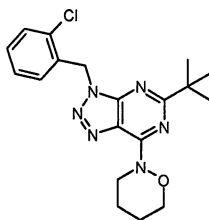
{{(S)-1-[5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-2-yl}-metanol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-morpholin-4-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 1, bước c), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-clo-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và (S)-pyrrolidin-2-ylmetanol và được phân tách dưới dạng gồm màu vàng nhạt (14,6 mg, 77%). MS (m/e): 401,4 (MH⁺).

Ví dụ 39

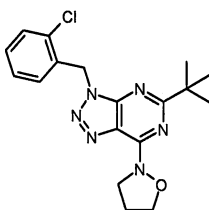
5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-[1,2]oxazinan-2-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-morpholin-4-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 1, bước c), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-clo-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và [1,2]oxazinan và được phân tách dưới dạng gồm màu vàng nhạt (13,6 mg, 75%). MS (m/e): 387,4 (MH^+).

Ví dụ 40

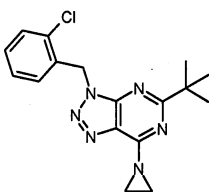
5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-isoxazolidin-2-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-morpholin-4-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 1, bước c), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-clo-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và isoxazolidin hydroclorua và được phân tách dưới dạng chất rắn màu trắng (13,1 mg, 74%). MS (m/e): 373,4 (MH^+).

Ví dụ 41

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

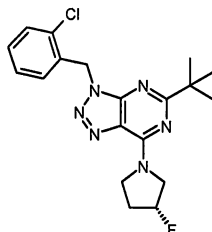


Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-morpholin-4-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 1, bước c), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-clo-3-(2-clobenzyl)-3H-

[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và aziridin và được phân tách dưới dạng chất rắn màu trắng (4,9 mg, 30%). MS (m/e): 343,3 (MH⁺).

Ví dụ 42

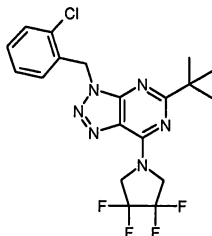
5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-((R)-3-flo-pyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-morpholin-4-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 1, bước c), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-clo-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và (R)-3-flopyrrolidin hydroclorua và được phân tách dưới dạng gồm màu vàng nhạt (9,8 mg, 54%). MS (m/e): 389,4 (MH⁺).

Ví dụ 43

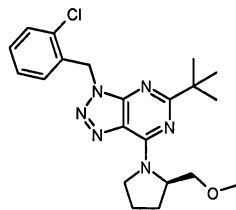
5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-(3,3,4,4-tetraflo-pyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-morpholin-4-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 1, bước c), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-clo-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và 3,3,4,4-tetraflopyrrolidin hydroclorua và được phân tách dưới dạng gồm màu vàng nhạt (12,6 mg, 60%). MS (m/e): 443,4 (MH⁺).

Ví dụ 44

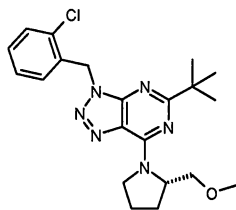
5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-((R)-2-metoxymetyl-pyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-morpholin-4-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 1, bước c), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-clo-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và (R)-2-(metoxymetyl)pyrrolidin và được phân tách dưới dạng gồm không màu (12,4 mg, 64%). MS (m/e): 415,4 (MH⁺).

Ví dụ 45

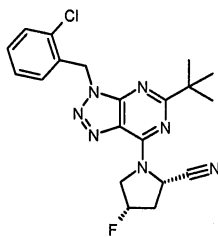
5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-((S)-2-metoxymetyl-pyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-morpholin-4-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 1, bước c), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-clo-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và (S)-2-(metoxymetyl)pyrrolidin và được phân tách dưới dạng gồm màu vàng nhạt (12,0 mg, 61%). MS (m/e): 415,4 (MH⁺).

Ví dụ 46

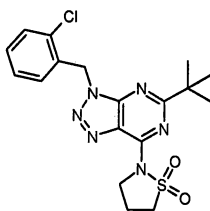
(2S,4S)-1-[5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-4-flo-pyrolidin-2-carbonitril



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-morpholin-4-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 1, bước c), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-clo-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và (2S,4S)-4-flopyrolidin-2-carbonitril và được phân tách dưới dạng gồm màu vàng nhạt (10,6 mg, 54%). MS (m/e): 414,4 (MH⁺).

Ví dụ 47

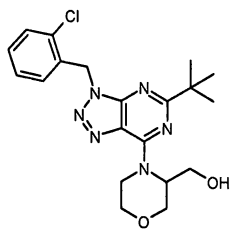
5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-(1,1-dioxo-1λ6-isothiazolidin-2-yl)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-d]pyrimidin



Hỗn hợp của 5-tert-butyl-7-clo-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (15,9 mg, 47,2 μmol), 1,1-dioxo-isothiazolidin (11,4 mg, 94,4 μmol) và DBU (14,2 μL, 94,4 μmol) trong DMF (250 μL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế trực tiếp bằng HPLC điều chế (cột: Gemini 5um C18 110A 75 x 30mm. Pha động: nước (0,05% Et₃N): axetonitril theo tỷ lệ 75:25% đến 5:95%. WL: 230 nm. Dòng chảy: 30 mL/phút) tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (3,10 mg, 16%). MS (m/e): 387,3 (MH⁺).

Ví dụ 48

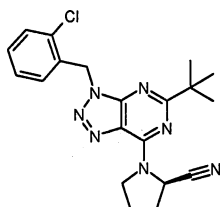
{4-[5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-morpholin-3-yl}-metanol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-morpholin-4-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 1, bước c), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-clo-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và morpholin-3-ylmetanol và được phân tách dưới dạng gồm màu vàng nhạt (13,3 mg, 68%). MS (m/e): 417,4 (MH^+).

Ví dụ 49

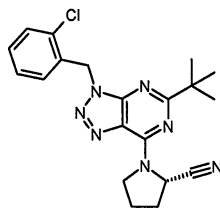
(R)-1-[5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-2-carbonitril



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-morpholin-4-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 1, bước c), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-clo-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và (R)-pyrrolidin-2-carbonitril hydroclorua và được phân tách dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (9,7 mg, 52%). MS (m/e): 396,4 (MH^+).

Ví dụ 50

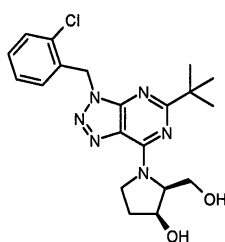
(S)-1-[5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-2-carbonitril



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-morpholin-4-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 1, bước c), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-clo-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và (S)-pyrrolidin-2-carbonitril hydroclorua và được phân tách dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (11,5 mg, 65%). MS (m/e): 396,4 (MH^+).

Ví dụ 51

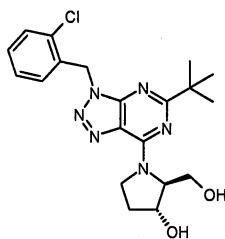
(2S,3S)-1-[5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-2-hydroxymetyl-pyrrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-morpholin-4-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 1, bước c), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-clo-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và (2S,3S)-2-(hydroxymetyl)pyrrolidin-3-ol và được phân tách dưới dạng gồm màu vàng nhạt (10,3 mg, 52%). MS (m/e): 417,4 (MH^+).

Ví dụ 52

(2S,3R)-1-[5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-2-hydroxymetyl-pyrrolidin-3-ol

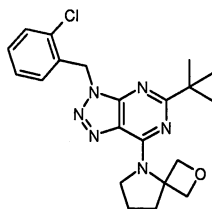


Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-morpholin-4-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 1, bước c), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-clo-3-(2-clobenzyl)-3H-

[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và (2S,3R)-2-(hydroxymetyl)pyrrolidin-3-ol và được phân tách dưới dạng gồm màu vàng nhạt (9,6 mg, 49%). MS (m/e): 417,4 (MH⁺).

Ví dụ 53

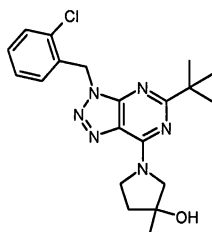
5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-(2-oxa-5-aza-spiro[3.4]oct-5-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-morpholin-4-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 1, bước c), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-clo-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và 2-oxa-5-azaspiro[3.4]octan oxalat và được phân tách dưới dạng chất rắn màu trắng (8,4 mg, 43%). MS (m/e): 413,4 (MH⁺).

Ví dụ 54

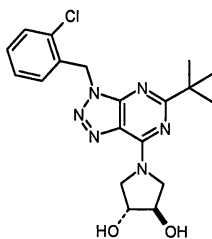
1-[5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-3-metyl-pyrrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-morpholin-4-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 1, bước c), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-clo-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và 3-metylpyrrolidin-3-ol hydroclorua và được phân tách dưới dạng chất rắn màu trắng (14,1 mg, 75%). MS (m/e): 401,4 (MH⁺).

Ví dụ 55

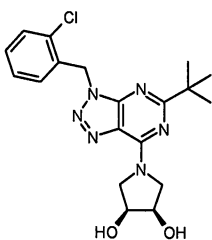
1-[5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3,4-trans-diol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-morpholin-4-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 1, bước c), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-clo-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và pyrrolidin-3,4-trans-diol và được phân tách dưới dạng chất rắn màu trắng (9,1 mg, 48%). MS (m/e): 403,4 (MH^+).

Ví dụ 56

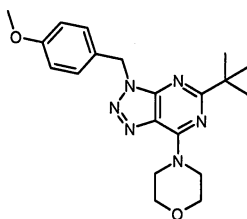
(3S,4R)-1-[5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3,4-diol



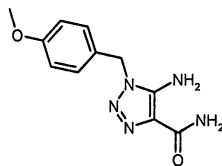
Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-morpholin-4-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 1, bước c), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-clo-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và (3R,4S)-pyrrolidin-3,4-diol và được phân tách dưới dạng gồm màu vàng nhạt (10,3 mg, 54%). MS (m/e): 403,4 (MH^+).

Ví dụ 57

5-tert-butyl-3-(4-metoxi-benzyl)-7-morpholin-4-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



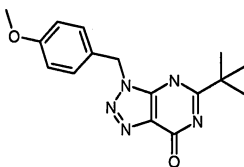
a) 5-Amino-1-(4-metoxybenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit



Hỗn hợp của hợp chất 1-(clometyl)-4-metoxybenzen (20 g, 128 mmol) và natri azit (12,5 g, 192 mmol) trong axetonitril (255 mL) được hồi lưu trong 5 giờ trong môi trường N_2 . Hỗn hợp này được lọc và được cô đặc trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng DCM, được rửa bằng H_2O và nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô đặc trong chân không tạo ra hợp chất 1-(azidometyl)-4-metoxybenzen thô. Phần cặn được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hỗn hợp của phần cặn thô ở trên, 2-xyanoaxetamit (10,8 g, 128 mmol) và natri etanolat (8,71 g, 128 mmol) trong etanol (256 mL) được hồi lưu trong 21 giờ trong môi trường N_2 . Hỗn hợp này được cô đặc trong chân không, được pha loãng bằng AcOH 4M chứa nước và được lọc. Phần cặn được rửa bằng H_2O và được làm khô trong chân không tạo ra hợp chất 5-amino-1-(4-metoxybenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit dưới dạng chất rắn màu cam nhờ nhờ (26,5 g, 84% cho 2 bước). MS (m/e): 248,1 (MH^+).

b) 5-tert-butyl-3-(4-metoxybenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7(4H)-on



Hỗn hợp của 5-amino-1-(4-metoxybenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit (10,0 g, 40,4 mmol) và pivaloyl clorua (7,47 mL, 60,7 mmol) trong pyridin (20,2 mL) được khuấy ở nhiệt độ $80^\circ C$ trong 2 giờ trong môi trường N_2 . Sau đó, bổ sung dung dịch nước natri hydroxit 8M (15,2 mL, 121 mmol) và metanol (20,2 mL) vào hỗn hợp phản ứng này. Sau khi khuấy ở nhiệt độ $80^\circ C$ trong 1 giờ, hỗn hợp phản ứng này được rót vào dung dịch nước HCl 1M, được chiết bằng dietyl ete, được rửa bằng dung dịch nước HCl 2M, nước và nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô đặc trong chân không tạo ra hỗn hợp của hợp chất 1-(4-metoxybenzyl)-5-

pivalamido-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit và N-(4-cyano-1-(4-methoxybenzyl)-1H-1,2,3-triazol-5-yl)pivalamit thô. Phần cặn được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hỗn hợp của phần cặn thô ở trên và KHCO_3 (12,1 g, 121 mmol) trong H_2O (242 mL) được hồi lưu trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào HCl 1M chứa nước, được chiết bằng EtOAc, được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô đặc trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh (silicagel, EtOAc 10% đến 70% trong heptan) tạo ra hợp chất 5-tert-butyl-3-(4-methoxybenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7(4H)-on (4,44 g, 35% cho 2 bước). MS (m/e): 314,2 (MH^+).

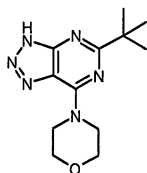
c) 4-(5-tert-butyl-3-(4-methoxybenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)morpholin

Hỗn hợp của 5-tert-butyl-3-(4-methoxybenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7(4H)-on (50,0 mg, 160 μmol) và *N,N*-dietylanilin (50,8 μL , 319 μmol) trong POCl_3 (1000 μL , 10,9 mmol) được hồi lưu trong 4 giờ trong môi trường N_2 . Hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không, được pha loãng bằng EtOAc, được rửa bằng H_2O lạnh và nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô đặc trong chân không tạo ra hợp chất 5-tert-butyl-7-clo-3-(4-methoxybenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin thô. Phần cặn được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hỗn hợp của phần cặn thô ở trên, morpholin (28,0 μL , 320 μmol) và DIEA (55,9 μL , 320 μmol) trong axetonitril (250 μL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế trực tiếp bằng HPLC điều chế (cột: Gemini 5um C18 110A 75 x 30mm. Pha động: nước (Et_3N 0,05%):axetonitril theo tỷ lệ từ 45:55% đến 5:95%. WL: 280 nm. Dòng chảy: 30 mL/phút) tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (47,7 mg, 78% cho 2 bước). MS (m/e): 383,4 (MH^+).

Ví dụ 58

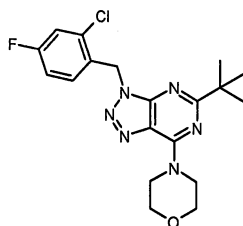
5-tert-butyl-7-morpholin-4-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



Hỗn hợp của 4-(5-tert-butyl-3-(4-methoxybenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)morpholin (10,0 mg, 26,1 μmol) và TFA (250 μL) được hồi lưu trong 5 giờ trong môi trường N_2 . Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không và được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột: Gemini 5um C18 110A 75 x 30mm. Pha động: nước (Et_3N 0,05%): axetonitril theo tỷ lệ từ 85:15% đến 5:95%. WL: 300 nm. Dòng chảy: 30 mL/phút) tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (0,9 mg, 13%). MS (m/e): 263,3 (MH^+).

Ví dụ 59

5-tert-butyl-3-(2-clo-4-flo-benzyl)-7-morpholin-4-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin

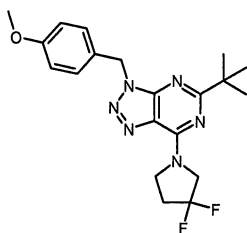


Hỗn hợp của hợp chất 4-(5-tert-butyl-3-(4-methoxybenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)morpholin (49,0 mg, 128 μmol) và TFA (1000 μL) được hồi lưu trong 8 giờ trong môi trường N_2 . Hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không tạo ra hợp chất 5-tert-butyl-7-morpholin-4-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin thô. Phần cặn được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hỗn hợp của phần chất cặn ở trên (42,0 μmol), và 1-(bromometyl)-2-clo-4-flobenzen (18,8 mg, 84,0 μmol) và DBU (12,7 μL , 84,0 μmol) trong DMF (250 μL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế trực tiếp bằng HPLC điều chế (cột: Gemini 5um C18 110A 75 x 30mm. Pha động: nước (Et_3N 0,05%): axetonitril theo tỷ lệ từ 70:30% đến 5:95%. WL: 300 nm. Dòng chảy: 30 mL/phút) tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (8,3 mg, 49%). MS (m/e): 405,4 (MH^+).

Ví dụ 60

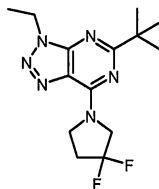
5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3-(4-metoxy-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 4-(5-tert-butyl-3-(4-metoxy benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)morpholin (ví dụ 58, bước c), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-clo-3-(4-metoxybenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-d]pyrimidin và 3,3-diflopyrrolidin hydroclorua và được phân tách dưới dạng chất rắn màu trắng (271 mg, 83%). MS (m/e): 403,4 (MH⁺).

Ví dụ 61

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



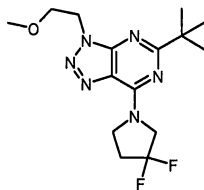
Hỗn hợp của 5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3-(4-metoxy-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-d]pyrimidin (264 mg, 656 μ mol) và TFA (5,0 mL) được hồi lưu trong 8 giờ trong môi trường N₂. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không tạo ra hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin thô. Phần cặn được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hỗn hợp của phần chất cặn ở trên (41,0 μ mol), và iodoetan (6,63 μ L, 82,0 μ mol) và DBU (12,4 μ L, 82,0 μ mol) trong DMF (250 μ L) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế trực tiếp bằng HPLC điều chế (cột: Gemini 5um C18 110A 75 x 30mm. Pha động: nước (0,05% Et₃N): axetonitril theo tỷ lệ nằm trong khoảng từ 60:40% đến 5:95%. WL: 300 nm. Dòng

chảy: 30 mL/phút) tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng gồm màu vàng nhạt (0,6 mg, 4%). MS (m/e): 311,3 (MH^+).

Ví dụ 62

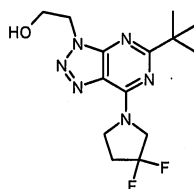
5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3-(2-metoxi-etyl)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3-etyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 61), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-d]pyrimidin và 1-bromo-2-metoxietan và được phân tách dưới dạng gồm màu vàng nhạt (2,5 mg, 18%). MS (m/e): 341,3 (MH^+).

Ví dụ 63

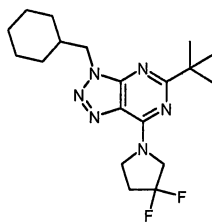
2-[5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-etanol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3-etyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 61), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và 2-bromoetanol và được phân tách dưới dạng chất rắn màu trắng (5,8 mg, 43%). MS (m/e): 327,3 (MH^+).

Ví dụ 64

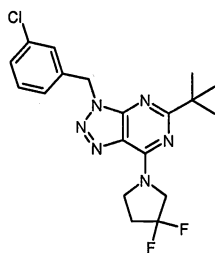
5-tert-butyl-3-xyclohexylmetyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-etyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 61), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và (bromometyl) xyclohexan và được phân tách dưới dạng chất rắn màu trắng (4,2 mg, 27%). MS (m/e): 379,5 (MH⁺).

Ví dụ 65

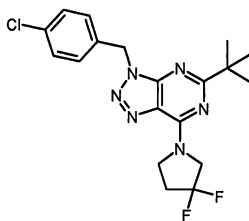
5-tert-butyl-3-(3-clo-benzyl)-7-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-etyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 61), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và 1-(bromometyl)-3-clobenzen và được phân tách dưới dạng gồm màu vàng nhạt (7,0 mg, 42%). MS (m/e): 407,4 (MH⁺).

Ví dụ 66

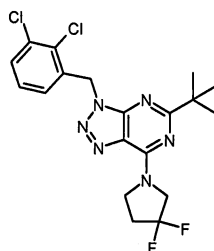
5-tert-butyl-3-(4-clo-benzyl)-7-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-ethyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 61), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và 1-(bromometyl)-4-clobenzen và được phân tách dưới dạng chất rắn màu trắng (5,8 mg, 35%). MS (m/e): 407,4 (MH⁺).

Ví dụ 67

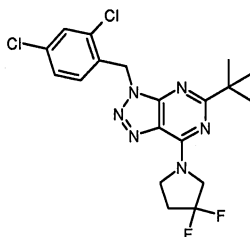
5-tert-butyl-3-(2,3-diclo-benzyl)-7-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo
[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-ethyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 61), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và 1-(bromometyl)-2,3-diclobenzen và được phân tách dưới dạng gồm không màu (6,7 mg, 37%). MS (m/e): 441,3 (MH⁺).

Ví dụ 68

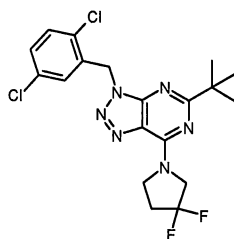
5-tert-butyl-3-(2,4-diclo-benzyl)-7-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo
[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-ethyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 61), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-d]pyrimidin và 1-(bromometyl)-2,4-diclobenzen và được phân tách dưới dạng gồm không màu (6,5 mg, 36%). MS (m/e): 441,3 (MH⁺).

Ví dụ 69

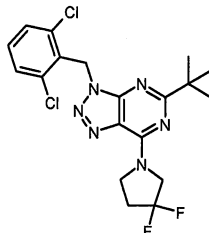
5-tert-butyl-3-(2,5-diclo-benzyl)-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo
[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3-etyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 61), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và 2-(bromometyl)-1,4-diclobenzen và được phân tách dưới dạng chất rắn màu trắng (6,6 mg, 37%). MS (m/e): 441,4 (MH⁺).

Ví dụ 70

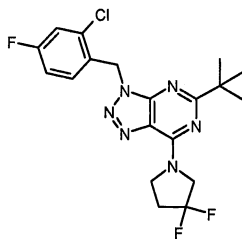
5-tert-butyl-3-(2,6-diclo-benzyl)-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo
[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3-etyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 61), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và 2-(bromometyl)-1,3-diclobenzen và được phân tách dưới dạng chất rắn màu trắng (5,2 mg, 29%). MS (m/e): 441,3 (MH⁺).

Ví dụ 71

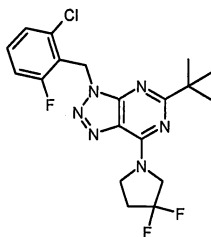
5-tert-butyl-3-(2-clo-4-flo-benzyl)-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]
triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-etyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 61), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và 1-(bromometyl)-2-clo-4-flobenzen và được phân tách dưới dạng gồm không màu (5,8 mg, 33%). MS (m/e): 425,4 (MH⁺).

Ví dụ 72

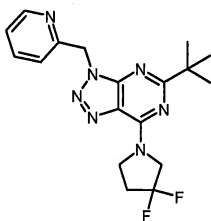
5-tert-butyl-3-(2-clo-6-flo-benzyl)-7-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-etyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 61), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và 1-clo-2-(clometyl)-3-flobenzen và được phân tách dưới dạng chất rắn màu trắng (6,8 mg, 39%). MS (m/e): 425,4 (MH⁺).

Ví dụ 73

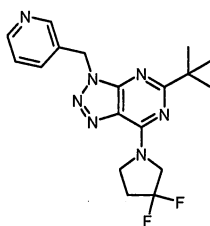
5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-3-pyridin-2-ylmetyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3-etyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 61), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và 2-(bromometyl)pyridin hydrobromua và được phân tách dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (4,2 mg, 27%). MS (m/e): 374,4 (MH⁺).

Ví dụ 74

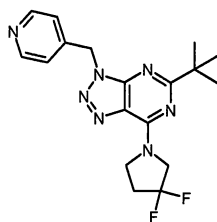
5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3-pyridin-3-ylmetyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3-etyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 61), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và 3-(clometyl)pyridin hydroclorua và được phân tách dưới dạng gồm màu vàng nhạt (2,5 mg, 16%). MS (m/e): 374,4 (MH⁺).

Ví dụ 75

5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3-pyridin-4-ylmetyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin

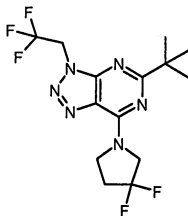


Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3-etyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 61), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3H-

[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và 4-(bromometyl)pyridin hydrobromua và được phân tách dưới dạng chất rắn màu cam (5,4 mg, 35%). MS (m/e): 374,4 (MH⁺).

Ví dụ 76

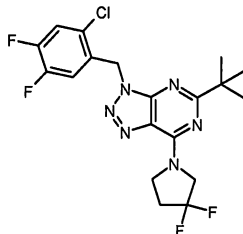
5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3-(2,2,2-triflo-etyl)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3-etyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 61), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-d]pyrimidin và 2,2,2-trifloetyl triflometansulfonat và được phân tách dưới dạng gồm màu vàng nhạt (0,9 mg, 6%). MS (m/e): 365,3 (MH⁺).

Ví dụ 77

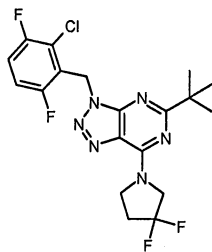
5-tert-butyl-3-(2-clo-4,5-diflo-benzyl)-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3-etyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 61), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và 1-(bromometyl)-2-clo-4,5-diflobenzen và được phân tách dưới dạng gồm không màu (8,3 mg, 45%). MS (m/e): 443,4 (MH⁺).

Ví dụ 78

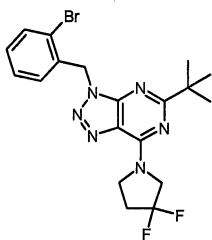
5-tert-butyl-3-(2-clo-3,6-diflo-benzyl)-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-etyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 61), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-d]pyrimidin và 2-(bromometyl)-3-clo-1,4-diflobenzen và được phân tách dưới dạng chất rắn màu trắng (8,0 mg, 44%). MS (m/e): 443,4 (MH⁺).

Ví dụ 79

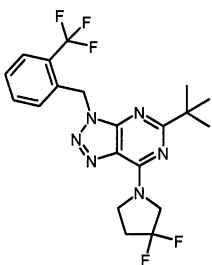
3-(2-Bromo-benzyl)-5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-etyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 61), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-d]pyrimidin và 1-bromo-2-(bromometyl)benzen và được phân tách dưới dạng gồm không màu (6,6 mg, 35%). MS (m/e): 451,3 (MH⁺).

Ví dụ 80

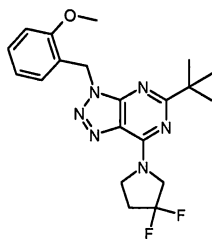
5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-(2-triflometyl-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-ethyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 61), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và 1-(bromometyl)-2-(triflometyl)benzen và được phân tách dưới dạng gồm màu vàng nhạt (7,8 mg, 43%). MS (m/e): 441,4 (MH⁺).

Ví dụ 81

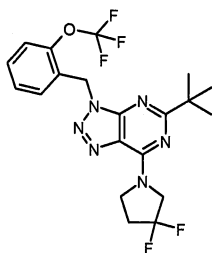
5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-3-(2-metoxy-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-ethyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 61), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-d]pyrimidin và 1-(clometyl)-2-metoxybenzen và được phân tách dưới dạng gồm màu vàng nhạt (5,7 mg, 34%). MS (m/e): 403,4 (MH⁺).

Ví dụ 82

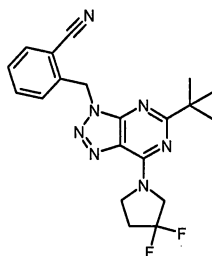
5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-3-(2-triflometoxy-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-ethyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 61), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và 1-(bromometyl)-2-(triflometoxy)benzen và được phân tách dưới dạng gồm màu vàng nhạt (7,3 mg, 39%). MS (m/e): 457,4 (MH⁺).

Ví dụ 83

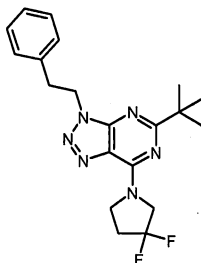
2-[5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-ylmetyl]-benzonitril



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3-etyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 61), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và 2-(bromometyl)benzonitril và được phân tách dưới dạng chất rắn màu trắng (6,8 mg, 41%). MS (m/e): 398,3 (MH⁺).

Ví dụ 84

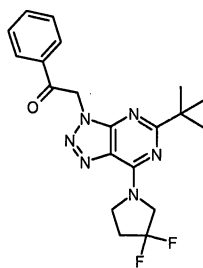
5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3-phenetyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3-etyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 61), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và (2-bromoetyl)benzen và được phân tách dưới dạng gồm màu vàng nhạt (4,8 mg, 30%). MS (m/e): 387,4 (MH⁺).

Ví dụ 85

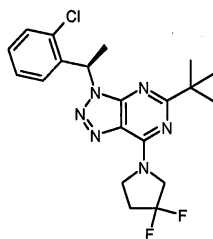
2-[5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-2-yl]-1-phenyl-etanon



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-ethyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 61), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-d]pyrimidin và 2-bromo-1-phenyletanon và được phân tách dưới dạng chất rắn màu xanh nhạt (9,5 mg, 55%). MS (m/e): 401,4 (MH^+).

Ví dụ 86

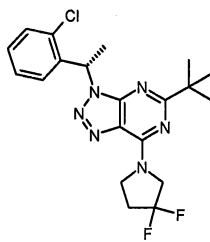
5-tert-butyl-2-[(R)-1-(2-clo-phenyl)-ethyl]-7-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



Bổ sung DEAD (13,1 μ L, 82,6 μ mol) vào dung dịch của 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (41,3 μ mol), (S)-1-(2-clophenyl)etanol (12,9 mg, 82,6 μ mol) và PPh_3 (21,7 mg, 82,6 μ mol) trong THF (250 μ L) ở nhiệt độ 0°C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, hỗn hợp phản ứng này được tinh chế trực tiếp bằng HPLC điều chế (cột: Gemini 5um C18 110A 75 x 30mm. Pha động: nước (0,05% Et_3N): axetonitril theo tỷ lệ nằm trong khoảng từ 50:50% đến 5:95%. WL: 300 nm. Dòng chảy: 30 mL/phút) tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng gồm màu vàng nhạt (3,1 mg, 17%). MS (m/e): 421,4 (MH^+).

Ví dụ 87

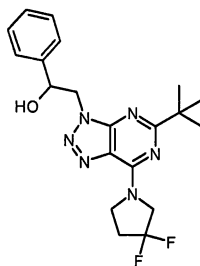
5-tert-butyl-3-[(S)-1-(2-clo-phenyl)-ethyl]-7-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-2-[(R)-1-(2-clo-phenyl)-ethyl]-7-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 87), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và (R)-1-(2-clophenyl)ethanol và được phân tách dưới dạng gồm màu vàng nhạt (3,8 mg, 21%). MS (m/e): 421,4 (MH⁺).

Ví dụ 88

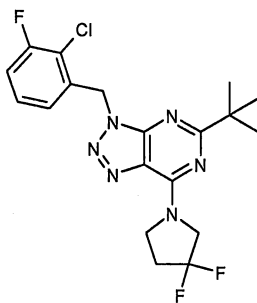
2-[5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-1-phenyl-ethanol



Hỗn hợp của 2-(5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl)-1-phenyletanon (6,0 mg, 15,0 μmol) và NaBH₄ (1,7 mg, 45,0 μmol) trong metanol (250 μL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế trực tiếp bằng HPLC điều chế (cột: Gemini 5um C18 110A 75 x 30mm. Pha động: nước (0,05% Et₃N): axetonitril theo tỷ lệ nằm trong khoảng từ 72:25% đến 5:95%. WL: 230 nm. Dòng chảy: 30 mL/phút) tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (2,3 mg, 38%). MS (m/e): 403,4 (MH⁺).

Ví dụ 89

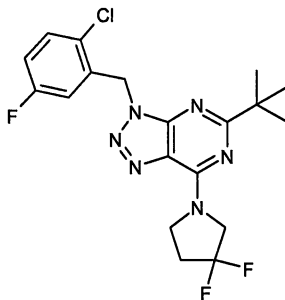
5-tert-butyl-3-(2-clo-3-flo-benzyl)-7-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-etyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 61), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và 1-(bromometyl)-2-clo-3-flobenzen và được phân tách dưới dạng gồm màu vàng nhạt. MS (m/e): 425,3 (MH^+).

Ví dụ 90

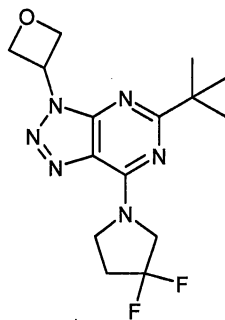
5-tert-butyl-3-(2-clo-5-flo-benzyl)-7-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-etyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 61), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và 2-(bromometyl)-1-clo-4-flobenzen và được phân tách dưới dạng gồm màu vàng nhạt. MS (m/e): 425,3 (MH^+).

Ví dụ 91

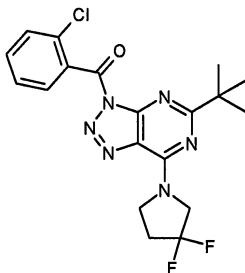
5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-3-oxetan-3-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-etyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 61), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và 3-bromooxetan và được phân tách dưới dạng gồm màu vàng nhạt. MS (m/e): 339,3 (MH⁺).

Ví dụ 92

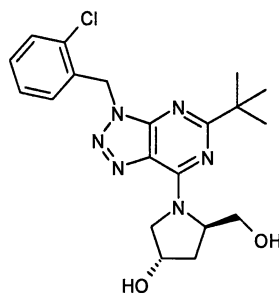
[5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-(2-clo-phenyl)-metanon



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-etyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 61), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và 2-clobenzoyl clorua và được phân tách dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS (m/e): 421,3 (MH⁺).

Ví dụ 93

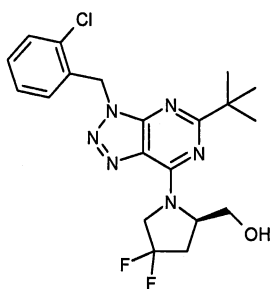
(3S,5R)-1-[5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-5-hydroxymetyl-pyrrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-7-morpholin-4-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 1, bước c), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-clo-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và (3S,5R)-5-(hydroxymetyl)pyrrolidin-3-ol hydroclorua và được phân tách dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (m/e): 417,3 (MH⁺).

Ví dụ 94

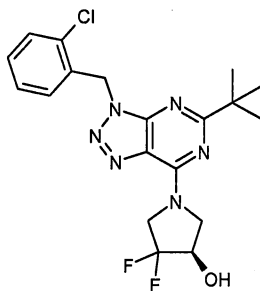
{(R)-1-[5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-4,4-diflo-pyrrolidin-2-yl}-metanol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-7-morpholin-4-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 1, bước c), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-clo-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và (R)-(4,4-diflopyrrolidin-2-yl)metanol hydroclorua và được phân tách dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (m/e): 437,3 (MH⁺).

Ví dụ 95

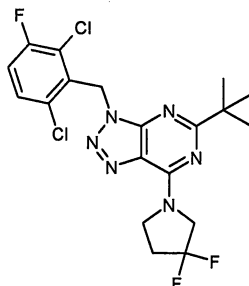
(R)-1-[5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-4,4-diflo-pyrrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-7-morpholin-4-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 1, bước c), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-clo-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và (R)-4,4-diflopyrolidin-3-ol hydroclorua và được phân tách dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (m/e): 423,3 (MH⁺).

Ví dụ 96

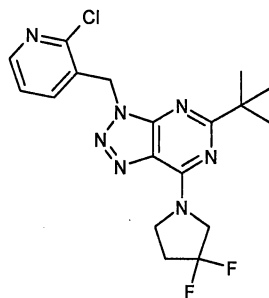
5-tert-butyl-3-(2,6-diclo-3-flo-benzyl)-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3-etyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 61), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và 2-(bromometyl)-1,3-diclo-4-flobenzen và được phân tách dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (m/e): 459,2 (MH⁺).

Ví dụ 97

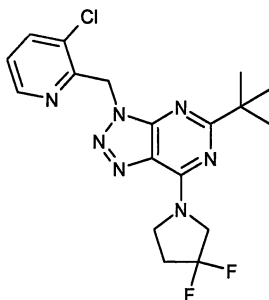
5-tert-butyl-3-(2-clo-pyridin-3-ylmetyl)-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-etyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 61), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và 3-(bromometyl)-2-clopyridin hydrobromua và được phân tách dưới dạng gồm màu vàng nhạt. MS (m/e): 408,3 (MH⁺).

Ví dụ 98

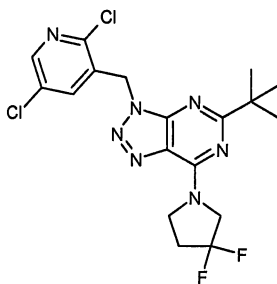
5-tert-butyl-3-(3-clo-pyridin-2-ylmetyl)-7-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-etyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 61), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và 4-clo-3-(clometyl)pyridin và được phân tách dưới dạng gồm màu vàng nhạt. MS (m/e): 408,3 (MH⁺).

Ví dụ 99

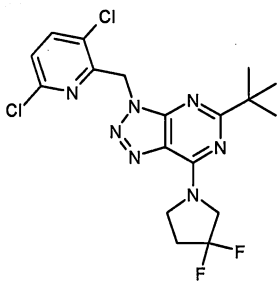
5-tert-butyl-3-(2,5-diclo-pyridin-3-ylmetyl)-7-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-*tert*-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-etyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 61), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-*tert*-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-d]pyrimidin và 2,5-diclo-3-(clometyl)pyridin và được phân tách dưới dạng gồm màu vàng nhạt. MS (m/e): 442,3 (MH⁺).

Ví dụ 100

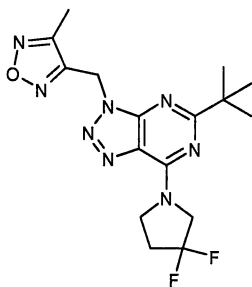
5-*tert*-butyl-3-(3,6-diclo-pyridin-2-ylmetyl)-7-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-*tert*-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-etyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 61), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-*tert*-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-d]pyrimidin và 3,6-diclo-2-(clometyl)pyridin và được phân tách dưới dạng gồm màu vàng nhạt. MS (m/e): 442,3 (MH⁺).

Ví dụ 101

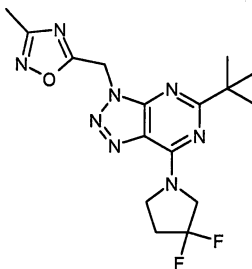
5-*tert*-butyl-7-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-3-(4-metyl-furazan-3-ylmetyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-etyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 61), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và 3-(bromometyl)-4-metyl-1,2,5-oxadiazol và được phân tách dưới dạng gồm màu vàng nhạt. MS (m/e): 379,3 (MH⁺).

Ví dụ 102

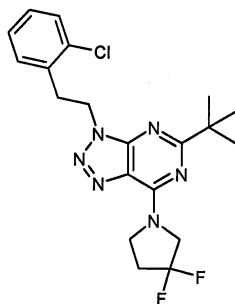
5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-3-(3-metyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmetyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-etyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 61), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-d]pyrimidin và 5-(clometyl)-3-metyl-1,2,4-oxadiazol và được phân tách dưới dạng gồm màu vàng nhạt. MS (m/e): 379,3 (MH⁺).

Ví dụ 103

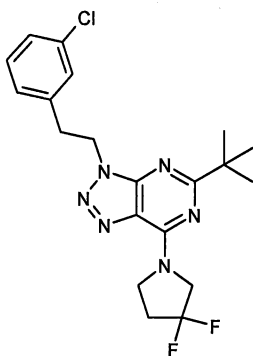
5-tert-butyl-3-[2-(2-clo-phenyl)-etyl]-7-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-etyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 61), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và 1-(2-bromoetyl)-2-clobenzen và được phân tách dưới dạng gồm màu vàng nhạt. MS (m/e): 421,3 (MH^+).

Ví dụ 104

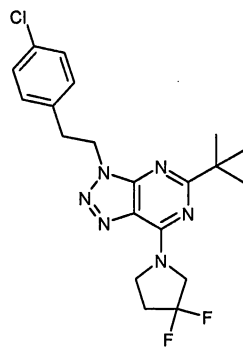
5-tert-butyl-3-[2-(3-clo-phenyl)-etyl]-7-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-*d*]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-etyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 61), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và 1-(2-bromoetyl)-3-clobenzen và được phân tách dưới dạng gồm màu vàng nhạt. MS (m/e): 421,3 (MH^+).

Ví dụ 105

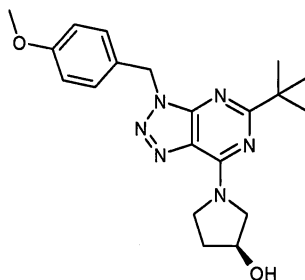
5-tert-butyl-3-[2-(4-clo-phenyl)-etyl]-7-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-etyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 61), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và 1-(2-bromoetyl)-4-clobenzen và được phân tách dưới dạng gồm màu vàng nhạt. MS (m/e): 421,3 (MH^+).

Ví dụ 106

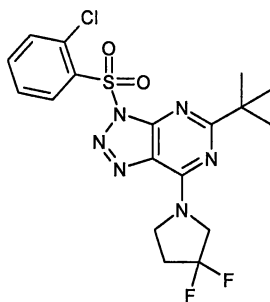
(S)-1-[5-tert-butyl-3-(4-metoxi-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 4-(5-tert-butyl-3-(4-metoxi-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)morpholin (ví dụ 58, bước c), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-clo-3-(4-metoxi-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-d]pyrimidin và (S)-pyrrolidin-3-ol và được phân tách dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS (m/e): 383,3 (MH^+).

Ví dụ 107

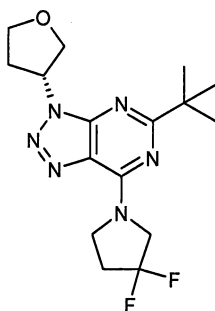
5-tert-butyl-3-(2-clo-benzensulfonyl)-7-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-etyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 61), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-d]pyrimidin và 2-clobenzen-1-sulfonyl clorua và được phân tách dưới dạng chất rắn màu nâu. MS (m/e): 457,3 (MH⁺).

Ví dụ 108

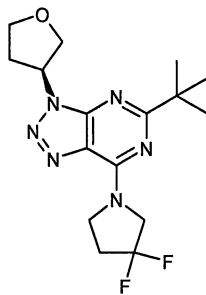
5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-3-(R)-tetrahydro-furan-3-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-etyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 61), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và (S)-tetrahydrofuran-3-ol và được phân tách dưới dạng gồm không màu. MS (m/e): 353,3 (MH⁺).

Ví dụ 109

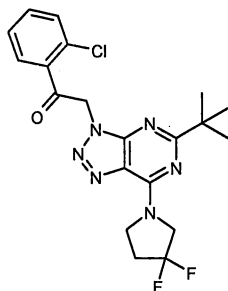
5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-3-(S)-tetrahydro-furan-3-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-*tert*-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-etyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin (ví dụ 61), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-*tert*-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin và (R)-tetrahydrofuran-3-ol và được phân tách dưới dạng gồm không màu. MS (*m/e*): 353,3 (MH^+).

Ví dụ 110

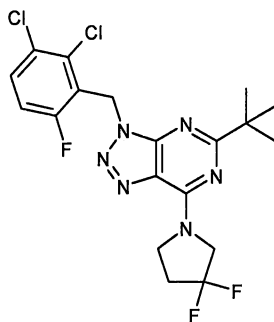
2-[5-*tert*-butyl-7-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin-3-yl]-1-(2-clo-phenyl)-etanon



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-*tert*-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-etyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin (ví dụ 61), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-*tert*-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-*d*]pyrimidin và 2-bromo-1-(2-clophenyl)etanon và được phân tách dưới dạng gồm màu vàng. MS (*m/e*): 435,3 (MH^+).

Ví dụ 111

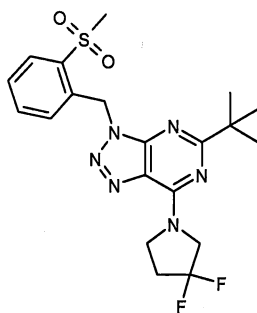
5-*tert*-butyl-3-(2,3-diclo-6-flo-benzyl)-7-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-etyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 61), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và 2-(bromometyl)-3,4-diclo-1-flobenzen và được phân tách dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (m/e): 459,3 (MH⁺).

Ví dụ 112

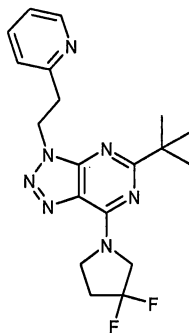
5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-3-(2-metansulfonyl-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-etyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 61), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và hợp chất 1-(bromometyl)-2-(metylsulfonyl) benzen và được phân tách dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (m/e): 451,3 (MH⁺).

Ví dụ 113

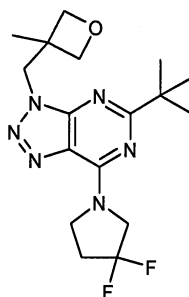
5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-3-(2-pyridin-2-yl-etyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-etyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 61), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và hợp chất 2-(2-bromoetyl)pyridin hydrobromua và được phân tách dưới dạng gôm không màu. MS (m/e): 387,4 (MH⁺).

Ví dụ 114

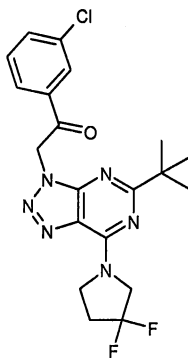
5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-3-(3-metyl-oxetan-3-ylmetyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-etyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 61), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và hợp chất 3-(iodometyl)-3-metyloxetan và được phân tách dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (m/e): 367,3 (MH⁺).

Ví dụ 115

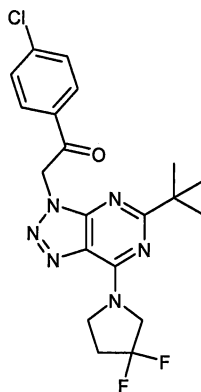
2-[5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-1-(3-clo-phenyl)-etanon



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-etyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 61), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-d]pyrimidin và hợp chất 2-bromo-1-(3-clophenyl)etanon và được phân tách dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (m/e): 435,3 (MH⁺).

Ví dụ 116

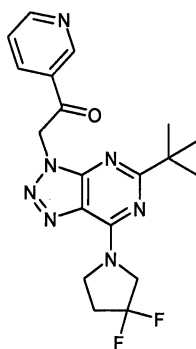
2-[5-*tert*-butyl-7-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin-3-yl]-1-(4-clo-phenyl)-etanon



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-etyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 61), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-d]pyrimidin và hợp chất 2-bromo-1-(4-clophenyl)etanon và được phân tách dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS (m/e): 435,3 (MH⁺).

Ví dụ 117

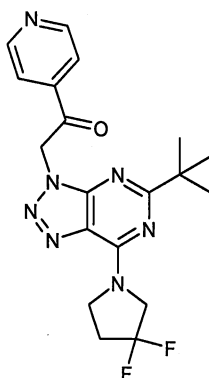
2-[5-*tert*-butyl-7-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin-3-yl]-1-pyridin-3-yl-etanon



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-etyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 61), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-d]pyrimidin và hợp chất 2-bromo-1-(pyridin-3-yl)etanon hydrobromua và được phân tách dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS (m/e): 402,3 (MH⁺).

Ví dụ 118

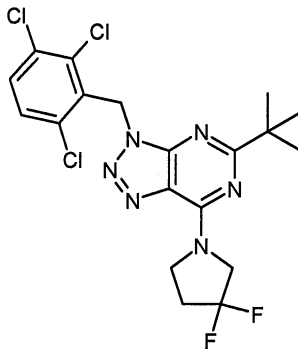
2-[5-*tert*-butyl-7-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin-3-yl]-1-pyridin-4-yl-etanon



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-etyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 61), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và hợp chất 2-bromo-1-(pyridin-4-yl)etanon hydrobromua và được phân tách dưới dạng chất rắn màu đỏ nhạt. MS (m/e): 402,3 (MH⁺).

Ví dụ 119

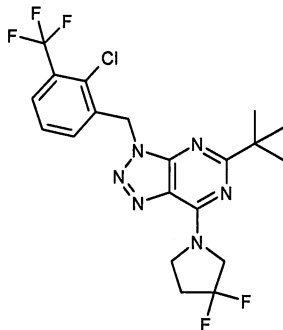
5-*tert*-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3-(2,3,6-triclo-benzyl)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-*tert*-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3-etyl-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin (ví dụ 61), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-*tert*-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin và hợp chất 2-(bromometyl)-1,3,4-triclobenzen và được phân tách dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (m/e): 475,3 (MH⁺).

Ví dụ 120

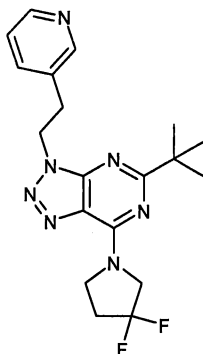
5-*tert*-butyl-3-(2-clo-3-triflometyl-benzyl)-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-*tert*-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3-etyl-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin (ví dụ 61), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-*tert*-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin và hợp chất 1-(bromometyl)-2-clo-3-(triflometyl)benzen và được phân tách dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS (m/e): 475,2 (MH⁺).

Ví dụ 121

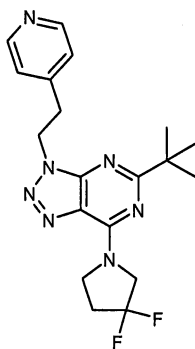
5-*tert*-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3-(2-pyridin-3-yl-etyl)-3*H*-[1,2,3]triazolo [4,5-*d*]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-*tert*-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3-etyl-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin (ví dụ 61), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-*tert*-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin và hợp chất 3-(2-bromoetyl)pyridin hydrobromua và được phân tách dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (*m/e*): 388,3 (MH^+).

Ví dụ 122

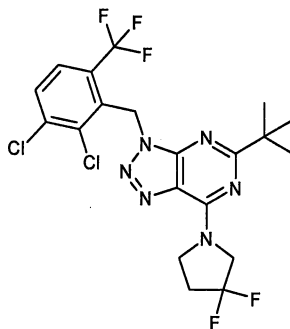
5-*tert*-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3-(2-pyridin-4-yl-etyl)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-*tert*-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3-etyl-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin (ví dụ 61), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-*tert*-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3*H*-[1,2,3]triazolo [4,5-*d*]pyrimidin và 4-(2-bromoetyl)pyridin hydrobromua và được phân tách dưới dạng chất rắn màu nâu. MS (*m/e*): 388,3 (MH^+).

Ví dụ 123

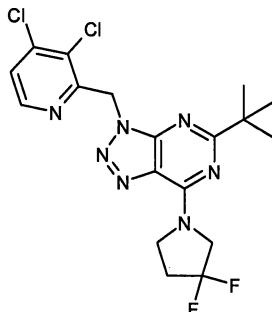
5-*tert*-butyl-3-(2,3-diclo-6-triflometyl-benzyl)-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-*tert*-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3-etyl-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin (ví dụ 61), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-*tert*-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin và 2-(bromometyl)-3,4-diclo-1-(triflometyl)benzen và được phân tách dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (*m/e*): 509,3 (MH^+).

Ví dụ 124

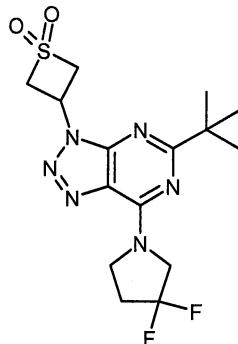
5-*tert*-butyl-3-(3,4-diclo-pyridin-2-ylmetyl)-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-*tert*-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3-etyl-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin (ví dụ 61), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-*tert*-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin và hợp chất 2-(bromometyl)-3,4-diclopyridin hydrobromua và được phân tách dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (*m/e*): 442,2 (MH^+).

Ví dụ 125

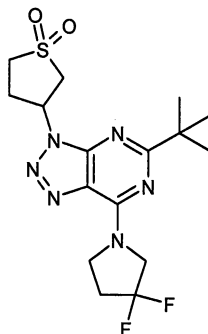
5-*tert*-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3-(1,1-dioxo-1 λ^6 -thietan-3-yl)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-*tert*-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3-etyl-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin (ví dụ 61), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-*tert*-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3*H*-[1,2,3]triazolo [4,5-*d*]pyrimidin và 3-bromo-thietan 1,1-dioxit và được phân tách dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (m/e): 387,3 (MH⁺).

Ví dụ 126

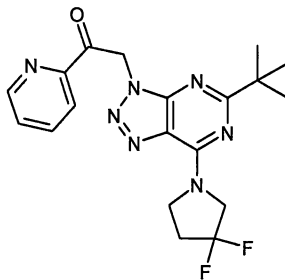
5-*tert*-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3-(1,1-dioxo-tetrahydro-1 λ^6 -thiophen-3-yl)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-*tert*-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3-etyl-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin (ví dụ 61), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-*tert*-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin và hợp chất 3-bromo-tetrahydro-thiophen 1,1-dioxit và được phân tách dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (m/e): 401,3 (MH⁺).

Ví dụ 127

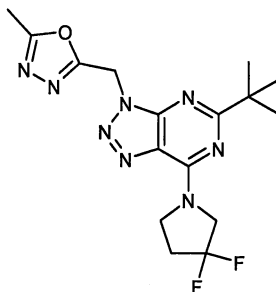
2-[5-*tert*-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin-3-yl]-1-pyridin-2-yl-etanon



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-*tert*-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3-etyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin (ví dụ 61), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-*tert*-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin và hợp chất 2-bromo-1-(pyridin-2-yl)etanon hydrobromua và được phân tách dưới dạng chất rắn màu nâu đậm. MS (m/e): 402,3 (MH⁺).

Ví dụ 128

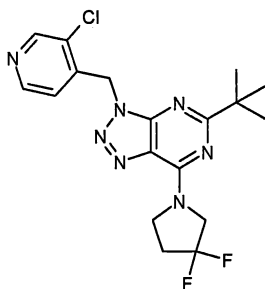
5-*tert*-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3-(5-metyl-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmetyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-*tert*-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3-etyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin (ví dụ 61), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-*tert*-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-*d*]pyrimidin và hợp chất 2-(clometyl)-5-metyl-1,3,4-oxadiazol và được phân tách dưới dạng gồm không màu. MS (m/e): 379,3 (MH⁺).

Ví dụ 129

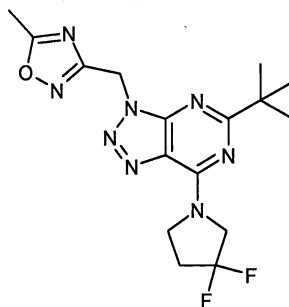
5-*tert*-butyl-3-(3-clo-pyridin-4-ylmetyl)-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-etyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 61), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và hợp chất 4-(bromometyl)-3-clopyridin hydrobromua và được phân tách dưới dạng gồm màu vàng. MS (m/e): 408,3 (MH⁺).

Ví dụ 130

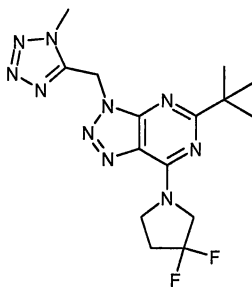
5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-3-(5-metyl-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmetyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-etyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 61), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-d]pyrimidin và hợp chất 3-(clometyl)-5-metyl-1,2,4-oxadiazol và được phân tách dưới dạng gồm màu vàng. MS (m/e): 379,3 (MH⁺).

Ví dụ 131

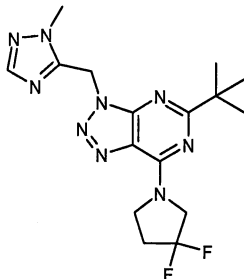
5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-3-(1-metyl-1H-tetrazol-5-ylmetyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-etyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 61), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-d]pyrimidin và hợp chất 5-(clometyl)-1-metyl-1H-tetrazol và được phân tách dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (m/e): 379,3 (MH⁺).

Ví dụ 132

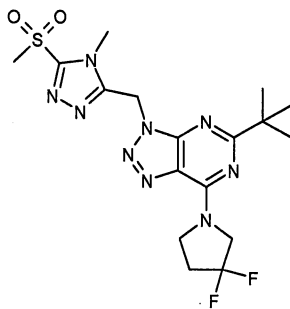
5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-3-(2-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-ylmetyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-etyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 61), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và hợp chất 5-(clometyl)-1-metyl-1H-1,2,4-triazol hydroclorua và được phân tách dưới dạng gồm không màu. MS (m/e): 378,3 (MH⁺).

Ví dụ 133

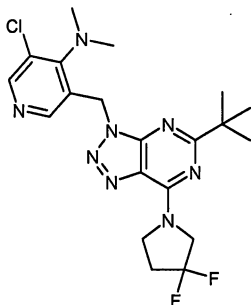
5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-3-(5-metansulfonyl-4-metyl-4H-[1,2,4]triazol-3-ylmetyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-etyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 61), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và hợp chất 3-(iodometyl)-4-metyl-5-(metylsulfonyl)-4H-1,2,4-triazol và được phân tách dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (m/e): 456,3 (MH⁺).

Ví dụ 134

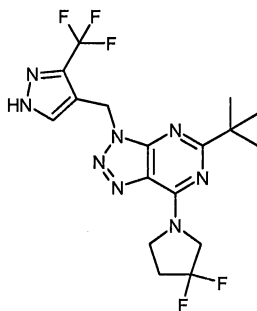
{3-[5-*tert*-butyl-7-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin-3-ylmetyl]-5-clo-pyridin-4-yl}-dimetyl-amin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-etyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 61), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và hợp chất 3-(bromometyl)-5-clo-N,N-dimetylpyridin-4-amin hydrobromua và được phân tách dưới dạng gồm màu vàng nhạt. MS (m/e): 451,4 (MH⁺).

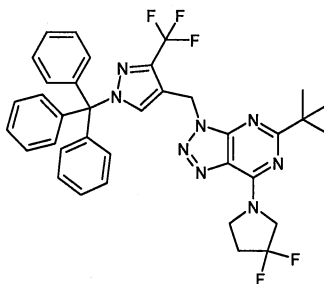
Ví dụ 135

5-*tert*-butyl-7-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-3-(3-triflometyl-1*H*-pyrazol-4-ylmetyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin



Bước 1:

5-tert-butyl-7-(3,3-difluoro-pyrrolidin-1-yl)-3-(3-(trifluoromethyl)-1-trityl-1H-pyrazol-4-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



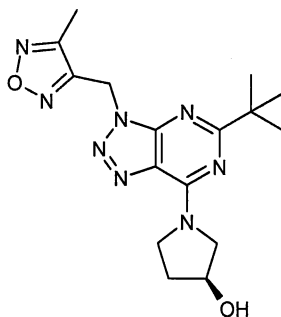
Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-3-ethyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 61), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và hợp chất 4-(bromomethyl)-3-(trifluoromethyl)-1-trityl-1H-pyrazol được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2:

Hỗn hợp của 5-tert-butyl-7-(3,3-difluoro-pyrrolidin-1-yl)-3-(3-(trifluoromethyl)-1-trityl-1H-pyrazol-4-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin thô, triethylsilan trong TFA được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, được cô và cho qua tinh chế bằng HPLC điều chế trên pha đảo rửa giải bằng gradien được tạo thành từ axetonitril, nước và NEt_3 . Sau khi làm bay hơi sản phẩm chứa phần chiết hợp chất ở đề mục được phân tách dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (m/e): 431,3 (MH^+).

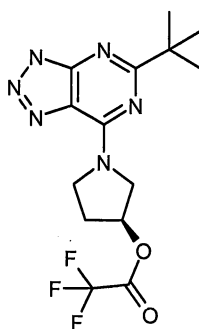
Ví dụ 136

(S)-1-[5-tert-butyl-3-(4-methyl-furazan-3-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-ol



Bước 1:

(S)-1-(5-tert-butyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-pyrrolidin-3-yl-este của axit triflo-axetic



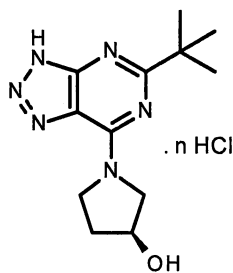
Hỗn hợp của (S)-1-[5-*tert*-butyl-3-(4-methoxy-benzyl)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-ol (ví dụ 106) và triethylsilan trong TFA được gia nhiệt đến nhiệt độ 70°C trong 22 giờ và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

Bước 2:

Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-*tert*-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-etyl-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin (ví dụ 61), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-*tert*-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin và 3-(bromometyl)-4-metyl-1,2,5-oxadiazol. Sau khi hoàn thành phản ứng thay thế, metanol được bổ sung và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng và sau đó, qua tinh chế bằng HPLC điều chế trên pha đảo rửa giải bằng gradien được tạo thành từ axetonitril, nước và NEt₃. Sau khi làm bay hơi sản phẩm chứa phần chiết hợp chất ở đề mục được phân tách dưới dạng gồm màu vàng nhạt. MS (*m/e*): 359,3 (MH⁺).

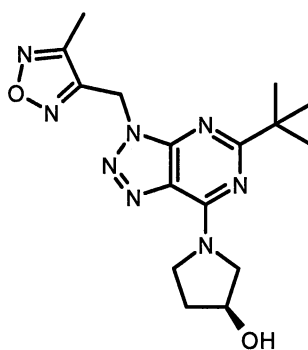
Các điều kiện thay thế:

Bước 1: (3S)-1-(5-tert-butyl-3H-triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-3-ol. n HCl



(S)-1-(3-benzyl-5-tert-butyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-3-ol (176 g, 494 mmol, đương lượng: 1,00) được hòa tan trong metanol (2,09 kg, 2,64 l). Bổ sung HCl 1,25 M trong metanol (396 ml, 494 mmol, đương lượng: 1,00) tiếp theo là bổ sung Pd/C 10% (34,7 g, 32,6 mmol, đương lượng: 0,066). Hỗn hợp phản ứng này được hydro hóa > 20 giờ ở nhiệt độ 60°C / 1 bar. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội được trút ra, được làm sạch và được lọc. Dung dịch màu vàng nhạt được cô ở 50°C đến khoảng 1 L. Bổ sung toluen (1,3 kg, 1,5 l) và cô dung dịch này ở 50°C / 150 mbar đến khoảng 1,2 kg để loại bỏ hầu hết metanol khi đó sản phẩm này bắt đầu kết tinh. Huyền phù màu trắng được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được khuấy trong 1 giờ và bánh lọc được rửa bằng toluen và được làm khô ở 50°C/5 mbar để tạo ra 140,5 g hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng. Từ số liệu vi phân tích, cấu trúc này sẽ phù hợp với bán hydroclorua.

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

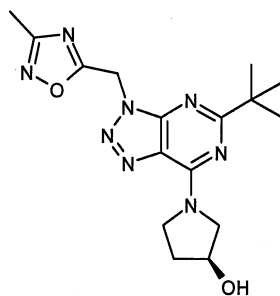


(S)-1-(5-tert-butyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-3-ol. nHCl (4,25 g) được hòa tan trong DMF (20,1 g, 21,2 ml). Bổ sung từng giọt hợp chất DBU (5,47 g, 5,41 ml) trong 5-10 phút. Bổ sung từng giọt dung dịch của 3-(bromometyl)-4-metyl-1,2,5-oxadiazol (3,78 g) trong DMF (20,1 g, 21,2 ml) trong

hơn 30 phút. Sau 1 giờ, bổ sung hỗn hợp phản ứng này vào NH₄Cl 25% chứa nước (85,0 ml). Bổ sung MTBE (126 g, 170 ml). Pha nước được tách ra và được chiết bằng pha hữu cơ được tách ra và được chiết bằng (126 g, 170 ml). Pha hữu cơ được rửa liên tục bằng nước (85,0 g, 85,0 ml) và dung dịch nước NaCl bão hòa (85,0 ml). Các pha hữu cơ được thu gom, được làm khô bằng MgSO₄ và được cô ở nhiệt độ 45°C/10 mbar để tạo ra 5,67 g sản phẩm thô, dầu màu vàng nhạt (hỗn hợp của các chất đồng phân khoảng 2:1 bằng HPLC 220 nm mong muốn:không mong muốn). Sản phẩm thô được tinh chế bằng SFC điều chế, cột: Viridis 2-Etyl-Pyridin, 5 μ m, 3 x 25 cm, 40°C, EtOH 15% /CO₂ 85% sc, phát hiện UV @ 260nm, tạo ra 2,16 g hợp chất ở đề mục.

Ví dụ 137

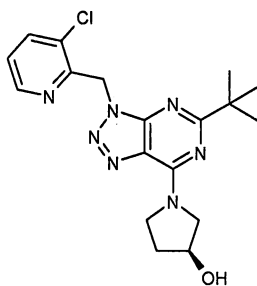
(S)-1-[5-*tert*-butyl-3-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất (S)-1-[5-*tert*-butyl-3-(4-methyl-furazan-3-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-ol (ví dụ 136) hợp chất ở đề mục được điều chế từ (S)-1-(5-*tert*-butyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin-7-yl)-pyrrolidin-3-yl-este của axit triflo-axetic (ví dụ 136, bước 1) và hợp chất 5-(clometyl)-3-metyl-1,2,4-oxadiazol và được phân tách dưới dạng gồm màu nâu. MS (m/e): 359,3 (MH⁺).

Ví dụ 138

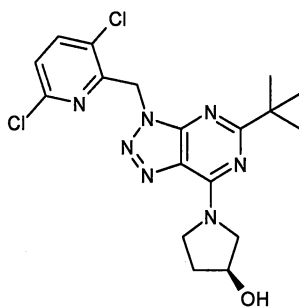
(S)-1-[5-*tert*-butyl-3-(3-clo-pyridin-2-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất (S)-1-[5-tert-butyl-3-(4-methyl-furazan-3-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-ol (ví dụ 136) hợp chất ở đề mục được điều chế từ (S)-1-(5-tert-butyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-pyrrolidin-3-yl-este của axit triflo-axetic (ví dụ 136, bước 1) và hợp chất 3-clo-2-(clometyl)pyridin và được phân tách dưới dạng gồm màu nâu. MS (m/e): 388,3 (MH^+).

Ví dụ 139

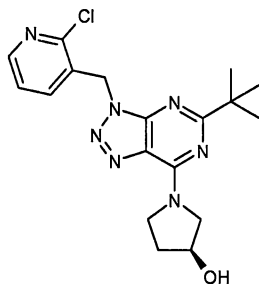
(S)-1-[5-*tert*-butyl-3-(3,6-diclo-pyridin-2-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất (S)-1-[5-tert-butyl-3-(4-methyl-furazan-3-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-ol (ví dụ 136) hợp chất ở đề mục được điều chế từ (S)-1-(5-tert-butyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-pyrrolidin-3-yl-este của axit triflo-axetic (ví dụ 136, bước 1) và hợp chất 3,6-diclo-2-(clometyl)pyridin dưới dạng gồm màu vàng nhạt. MS (m/e): 422,3 (MH^+).

Ví dụ 140

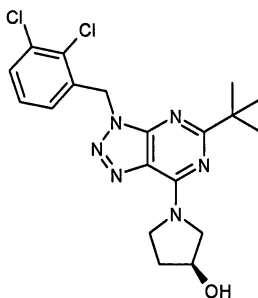
(S)-1-[5-*tert*-butyl-3-(2-clo-pyridin-3-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất (S)-1-[5-*tert*-butyl-3-(4-methyl-furazan-3-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-ol (ví dụ 136) hợp chất ở đề mục được điều chế từ (S)-1-(5-*tert*-butyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-pyrrolidin-3-yl-este của axit triflo-axetic (ví dụ 136, bước 1) và hợp chất 3-(bromometyl)-2-clopyridin hydrobromua dưới dạng gồm màu nâu nhạt. MS (m/e): 388,3 (MH⁺).

Ví dụ 141

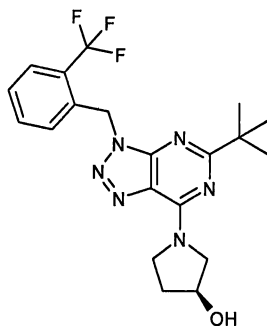
(S)-1-[5-*tert*-butyl-3-(2,3-diclo-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất (S)-1-[5-*tert*-butyl-3-(4-methyl-furazan-3-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-ol (ví dụ 136) hợp chất ở đề mục được điều chế từ (S)-1-(5-*tert*-butyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-pyrrolidin-3-yl-este của axit triflo-axetic (ví dụ 136, bước 1) và hợp chất 1-(bromometyl)-2,3-diclobenzen dưới dạng gồm không màu. MS (m/e): 421,3 (MH⁺).

Ví dụ 142

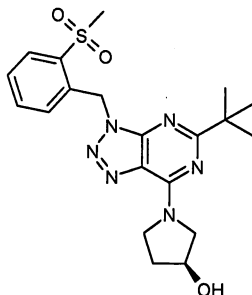
(S)-1-[5-*tert*-butyl-3-(2-triflometyl-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất (S)-1-[5-tert-butyl-3-(4-methyl-furazan-3-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-ol (ví dụ 136) hợp chất ở đề mục được điều chế từ (S)-1-(5-tert-butyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-pyrrolidin-3-yl-este của axit triflo-axetic (ví dụ 136, bước 1) và hợp chất 1-(bromometyl)-2-(triflometyl)benzen dưới dạng gồm màu vàng nhạt. MS (m/e): 421,3 (MH⁺).

Ví dụ 143

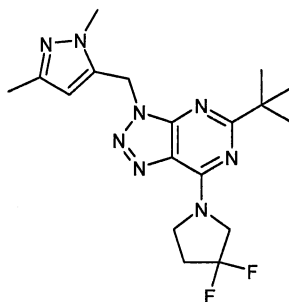
(S)-1-[5-tert-butyl-3-(2-metansulfonyl-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất (S)-1-[5-tert-butyl-3-(4-methyl-furazan-3-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-ol (ví dụ 136) hợp chất ở đề mục được điều chế từ (S)-1-(5-tert-butyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-pyrrolidin-3-yl-este của axit triflo-axetic (ví dụ 136, bước 1) và hợp chất 1-(bromometyl)-2-(metylsulfonyl)benzen dưới dạng gồm không màu. MS (m/e): 431,3 (MH⁺).

Ví dụ 144

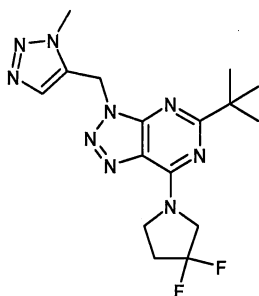
5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-3-(2,5-dimetyl-2H-pyrazol-3-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-etyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 61), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-d]pyrimidin và hợp chất 5-(clometyl)-1,3-dimetyl-1H-pyrazol và được phân tách dưới dạng gồm màu vàng nhạt. MS (m/e): 391,3 (MH⁺).

Ví dụ 145

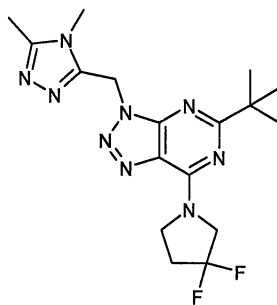
5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-3-(3-metyl-3H-[1,2,3]triazol-4-ylmetyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-etyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 61), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và hợp chất 5-(clometyl)-1-metyl-1H-1,2,3-triazol hydroclorua và được phân tách dưới dạng gồm màu vàng nhạt. MS (m/e): 378,3 (MH⁺).

Ví dụ 146

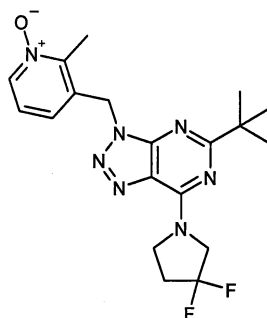
5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-3-(4,5-dimetyl-4H-[1,2,4]triazol-3-ylmetyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-etyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 61), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-d]pyrimidin và hợp chất 3-(clometyl)-4,5-dimetyl-4H-1,2,4-triazol và được phân tách dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS (m/e): 392,3 (MH⁺).

Ví dụ 147

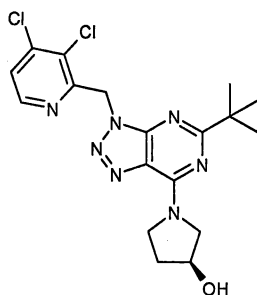
5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-3-(2-metyl-1-oxy-pyridin-3-ylmetyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-etyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 61), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-d]pyrimidin và hợp chất 3-(clometyl)-2-metylpyridin 1-oxit và được phân tách dưới dạng gôm màu vàng nhạt. MS (m/e): 404,2 (MH⁺).

Ví dụ 148

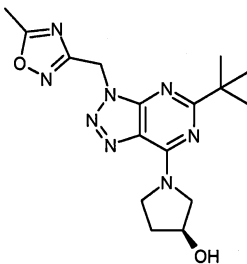
(S)-1-[5-tert-butyl-3-(3,4-diclo-pyridin-2-ylmetyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất (S)-1-[5-tert-butyl-3-(4-methyl-furazan-3-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-ol (ví dụ 136) hợp chất ở đề mục được điều chế từ (S)-1-(5-tert-butyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-pyrrolidin-3-yl-este của axit triflo-axetic (ví dụ 136, bước 1) và hợp chất 2-(bromometyl)-3,4-diclopyridin hydrobromua dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (m/e): 422,3 (MH⁺).

Ví dụ 149

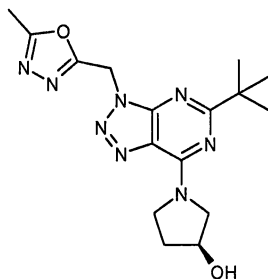
(S)-1-[5-tert-butyl-3-(5-metyl-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất (S)-1-[5-tert-butyl-3-(4-methyl-furazan-3-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-ol (ví dụ 136) hợp chất ở đề mục được điều chế từ (S)-1-(5-tert-butyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-pyrrolidin-3-yl-este của axit triflo-axetic (ví dụ 136, bước 1) và hợp chất 3-(clometyl)-5-metyl-1,2,4-oxadiazol dưới dạng gồm màu vàng nhạt. MS (m/e): 359,3 (MH⁺).

Ví dụ 150

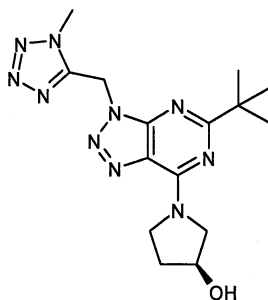
(S)-1-[5-tert-butyl-3-(5-metyl-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất (S)-1-[5-tert-butyl-3-(4-methyl-furazan-3-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-ol (ví dụ 136) hợp chất ở đề mục được điều chế từ (S)-1-(5-tert-butyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-pyrrolidin-3-yl-este của axit triflo-axetic (ví dụ 136, bước 1) và hợp chất 2-(clometyl)-5-metyl-1,3,4-oxadiazol dưới dạng gồm màu vàng nhạt. MS (m/e): 359,5 (MH⁺).

Ví dụ 151

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



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất (S)-1-[5-tert-butyl-3-(4-methyl-furazan-3-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-ol (ví dụ 136) hợp chất ở đề mục được điều chế từ (S)-1-(5-tert-butyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-pyrrolidin-3-yl-este của axit triflo-axetic (ví dụ 136, bước 1) và hợp chất 5-(clometyl)-1-metyl-1H-tetrazol dưới dạng gồm màu vàng nhạt. MS (m/e): 359,2 (MH⁺).

Các điều kiện thay thế:

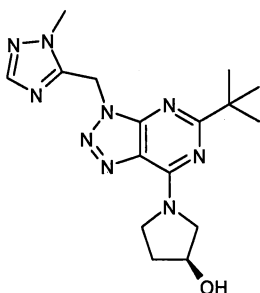
(S)-1-(5-tert-butyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-3-ol. n HCl (5 g) được hòa tan trong DMF (23,7 g, 25,0 ml). Bổ sung từng giọt hợp chất DBU (6,43 g, 6,37 ml) trong hơn 5-10 phút. Bổ sung từng giọt dung dịch của hợp chất 5-

(clometyl)-1-metyl-1H-tetrazol (3,33 g) trong DMF (23,7 g, 25,0 ml) trong hơn 35 phút ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch màu cam khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung vào dung dịch nước NH₄Cl 25% (100 ml). MTBE (148 g, 200 ml) được bổ sung. Pha nước được tách ra và được chiết bằng MTBE (148 g, 200 ml). Các pha hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước (100 g, 100 ml) và dung dịch NaCl bão hòa (100 ml). Sau đó, các pha hữu cơ được thu gom được làm khô bằng MgSO₄ và được làm bay hơi ở 45°C/ xuống đến 10 mbar để tạo ra 5,75 g sản phẩm thô dưới dạng bột màu trắng.

3,6 g sản phẩm thô được tinh chế bằng SFC điều chế, cột: Kromasil 60 SIL, 5 μ m, 21,2 x 250 mm, CO₂ 80%/ MeOH 20%, 40°C tạo ra 1,98 g sản phẩm. Kết tinh: 1,3 g sản phẩm được kết tinh từ iPrOAc/Heptan (khoảng 1:1) tạo ra 1,2 g sản phẩm dưới dạng bột màu trắng (các tinh thể mẫu thu được từ các thử nghiệm kết tinh từ ống thử nghiệm trong hỗn hợp iPrOAc/Heptan và tAmOH/heptan).

Ví dụ 152

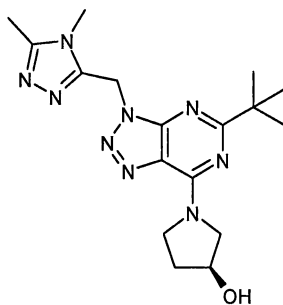
(S)-1-[5-*tert*-butyl-3-(2-metyl-2*H*-[1,2,4]triazol-3-ylmetyl)-3*H*-[1,2,3]triazolo [4,5-*d*]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất (S)-1-[5-*tert*-butyl-3-(4-metyl-furazan-3-ylmetyl)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-ol (ví dụ 136) hợp chất ở đề mục được điều chế từ (S)-1-(5-*tert*-butyl-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin-7-yl)-pyrrolidin-3-yl-este của axit triflo-axetic (ví dụ 136, bước 1) và hợp chất 5-(clometyl)-1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol hydroclorua dưới dạng gói không màu. MS (m/e): 358,2 (MH⁺).

Ví dụ 153

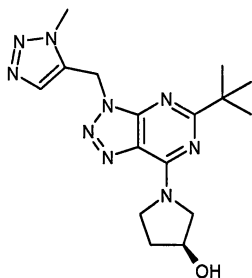
(S)-1-[5-*tert*-butyl-3-(4,5-dimetyl-4*H*-[1,2,4]triazol-3-ylmetyl)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất (S)-1-[5-tert-butyl-3-(4-methyl-furazan-3-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-ol (ví dụ 136) hợp chất ở đề mục được điều chế từ (S)-1-(5-tert-butyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-pyrrolidin-3-yl-este của axit triflo-axetic (ví dụ 136, bước 1) và hợp chất 3-(clometyl)-4,5-dimetyl-4H-1,2,4-triazol hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (m/e): 372,4 (MH⁺).

Ví dụ 154

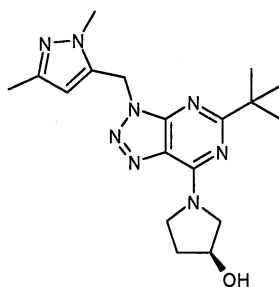
(S)-1-[5-*tert*-butyl-3-(3-metyl-3H-[1,2,3]triazol-4-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-*d*]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất (S)-1-[5-tert-butyl-3-(4-methyl-furazan-3-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-ol (ví dụ 136) hợp chất ở đề mục được điều chế từ (S)-1-(5-tert-butyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-pyrrolidin-3-yl-este của axit triflo-axetic (ví dụ 136, bước 1) và hợp chất 5-(clometyl)-1-metyl-1H-1,2,3-triazol hydroclorua dưới dạng gồm màu vàng nhạt. MS (m/e): 358,2 (MH⁺).

Ví dụ 155

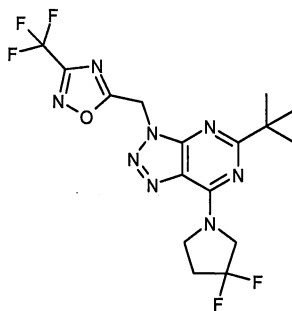
(S)-1-[5-*tert*-butyl-3-(2,5-dimetyl-2H-pyrazol-3-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất (S)-1-[5-tert-butyl-3-(4-methyl-furazan-3-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-ol (ví dụ 136) hợp chất ở đề mục được điều chế từ (S)-1-(5-tert-butyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-pyrrolidin-3-yl-este của axit triflo-axetic (ví dụ 136, bước 1) và hợp chất 5-(clometyl)-1,3-dimetyl-1H-pyrazol dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (m/e): 371,3 (MH⁺).

Ví dụ 156

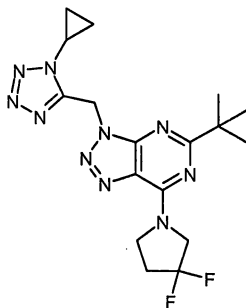
5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-3-(3-triflometyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-etyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 61), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-d]pyrimidin và hợp chất 5-(clometyl)-3-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol và được phân tách dưới dạng gôm màu nâu. MS (m/e): 433,3 (MH⁺).

Ví dụ 157

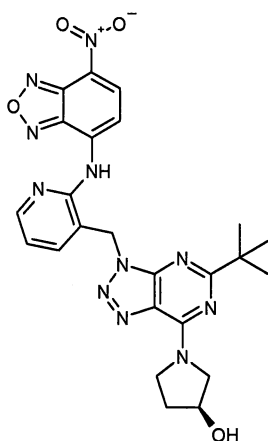
5-tert-butyl-3-(1-xyclopropyl-1H-tetrazol-5-ylmethyl)-7-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-etyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 61), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-d]pyrimidin và hợp chất 5-(clometyl)-1-xyclopropyl-1H-tetrazol và được phân tách dưới dạng gồm màu đỏ. MS (m/e): 405,3 (MH⁺).

Ví dụ 158

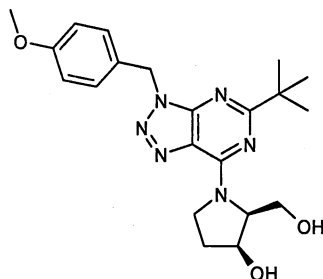
(S)-1-{5-tert-butyl-3-[2-(7-nitro-benzo[1,2,5]oxadiazol-4-ylamino)-pyridin-3-ylmetyl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl}-pyrrolidin-3-ol



Hỗn hợp của (S)-1-[5-tert-butyl-3-(2-clo-pyridin-3-ylmetyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-ol (ví dụ 140) (5,30 mg, 13,7 μmol), 7-nitrobenzo[c][1,2,5]oxadiazol-4-amin (2,95 mg, 16,4 μmol), Pd₂(dba)₃ (1,25 mg, 1,37 μmol), xantphos (2,15 mg, 3,71 μmol) và Cs₂CO₃ (8,06 mg, 24,8 μmol) trong dioxan (500 μl) được gia nhiệt đến nhiệt độ 120°C và được khuấy trong 20 phút. Lọc nguyên liệu thô (xelit), được cô đặc và được tinh chế bằng HPLC điều chế rửa giải bằng gradien được tạo thành từ axetonitril, nước và NEt₃. Sản phẩm chứa phần chiết được làm bay hơi tạo ra 1,2 mg (16%) hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu đỏ. MS (m/e): 532,4 (MH⁺).

Ví dụ 159

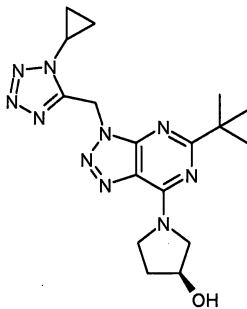
(2S,3S)-1-[5-*tert*-butyl-3-(4-metoxi-benzyl)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin-7-yl]-2-hydroxymetyl-pyrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 4-(5-*tert*-butyl-3-(4-metoxibenzyl)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin (ví dụ 58, bước c), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-*tert*-butyl-7-clo-3-(4-metoxibenzyl)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin và hợp chất (2*S*,3*S*)-2-(hydroxymetyl)pyrrolidin-3-ol hydroclorua và được phân tách dưới dạng gồm màu vàng nhạt. MS (*m/e*): 413,4 (MH^+).

Ví dụ 160

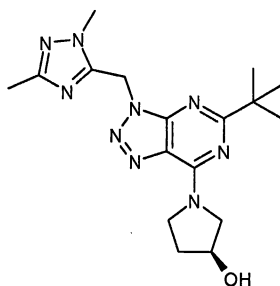
(*S*)-1-[5-*tert*-butyl-3-(1-xyclopropyl-1*H*-tetrazol-5-ylmetyl)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất (*S*)-1-[5-*tert*-butyl-3-(4-metyl-furazan-3-ylmetyl)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-ol (ví dụ 136) hợp chất ở đề mục được điều chế từ (*S*)-1-(5-*tert*-butyl-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin-7-yl)-pyrrolidin-3-yl-este của axit triflo-axetic (ví dụ 136, bước 1) và hợp chất 5-(clometyl)-1-xyclopropyl-1*H*-tetrazol dưới dạng gồm màu vàng nhạt. MS (*m/e*): 385,3 (MH^+).

Ví dụ 161

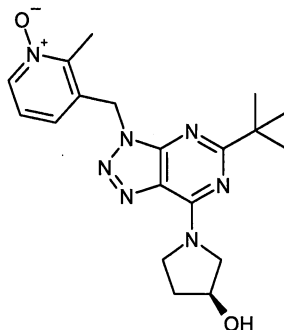
(S)-1-[5-*tert*-butyl-3-(2,5-dimethyl-2*H*-[1,2,4]triazol-3-ylmethyl)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất (S)-1-[5-*tert*-butyl-3-(4-methyl-furazan-3-ylmethyl)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-ol (ví dụ 136) hợp chất ở đề mục được điều chế từ (S)-1-(5-*tert*-butyl-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin-7-yl)-pyrrolidin-3-yl-este của axit triflo-axetic (ví dụ 136, bước 1) và hợp chất 5-(clometyl)-1,3-dimethyl-1*H*-1,2,4-triazol dưới dạng gồm không màu. MS (*m/e*): 372,3 (MH^+).

Ví dụ 162

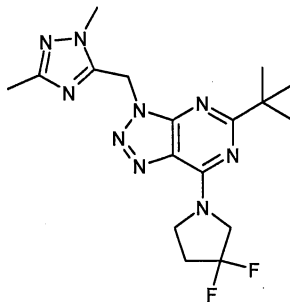
(S)-1-[5-*tert*-butyl-3-(2-metyl-1-oxy-pyridin-3-ylmethyl)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất (S)-1-[5-*tert*-butyl-3-(4-metyl-furazan-3-ylmethyl)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-ol (ví dụ 136) hợp chất ở đề mục được điều chế từ (S)-1-(5-*tert*-butyl-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin-7-yl)-pyrrolidin-3-yl-este của axit triflo-axetic (ví dụ 136, bước 1) và 3-(clometyl)-2-metylpyridin 1-oxit dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS (*m/e*): 384,3 (MH^+).

Ví dụ 163

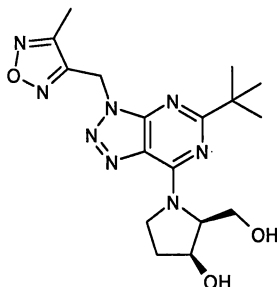
5-*tert*-butyl-7-(3,3-difluoro-pyrolidin-1-yl)-3-(2,5-dimethyl-2*H*-[1,2,4]triazol-3-ylmethyl)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin



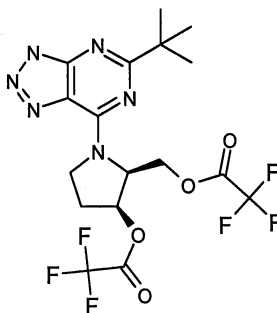
Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-*tert*-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3-etyl-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin (ví dụ 61), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-*tert*-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3*H*-[1,2,3]triazolo [4,5-*d*]pyrimidin và 5-(clometyl)-1,3-dimetyl-1*H*-1,2,4-triazol và được phân tách dưới dạng gồm màu vàng nhạt. MS (m/e): 392,3 (MH⁺).

Ví dụ 164

(2*S*,3*S*)-1-[5-*tert*-butyl-3-(4-metyl-furazan-3-ylmetyl)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin-7-yl]-2-hydroxymetyl-pyrolidin-3-ol



Bước 1: (2*S*,3*S*)-1-(5-*tert*-butyl-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin-7-yl)-2-(2,2,2-triflo-axetoxymetyl)-pyrolidin-3-yl este của axit triflo-axetic



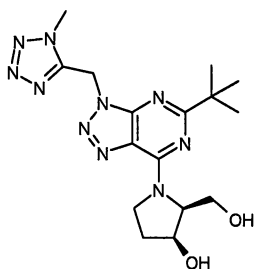
Hỗn hợp của (2S,3S)-1-(5-*tert*-butyl-3-(4-metoxymethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin-7-yl)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-3-ol (ví dụ 159) (9,0 mg, 21,8 μ mol) và triethylsilan (7,61 mg, 10,5 μ l, 65,5 μ mol) trong TFA (200 μ l) được gia nhiệt đến 70°C và được khuấy trong 21 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

Bước 2:

Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất (S)-1-[5-*tert*-butyl-3-(4-methyl-furazan-3-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-ol (ví dụ 136) hợp chất ở đề mục được điều chế từ (2S,3S)-1-(5-*tert*-butyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin-7-yl)-2-(2,2,2-triflo-axetoxymethyl)-pyrrolidin-3-yl este của axit triflo-axetic (ví dụ 164, bước 1) và 3-(bromomethyl)-4-metyl-1,2,5-oxadiazol dưới dạng gôm màu vàng nhạt. MS (*m/e*): 389,3 (MH^+).

Ví dụ 165

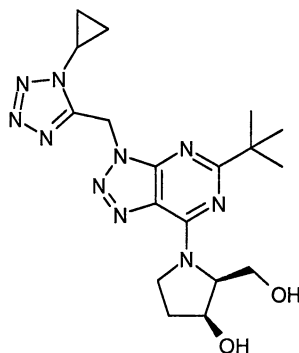
(2S,3S)-1-[5-*tert*-butyl-3-(1-metyl-1*H*-tetrazol-5-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin-7-yl]-2-hydroxymetyl-pyrrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất (S)-1-[5-*tert*-butyl-3-(4-methyl-furazan-3-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-ol (ví dụ 136) hợp chất ở đề mục được điều chế từ (2S,3S)-1-(5-*tert*-butyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin-7-yl)-2-(2,2,2-triflo-axetoxymethyl)-pyrrolidin-3-yl este của axit triflo-axetic (ví dụ 164, bước 1) và hợp chất 5-(clometyl)-1-metyl-1*H*-tetrazol dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (*m/e*): 389,3 (MH^+).

Ví dụ 166

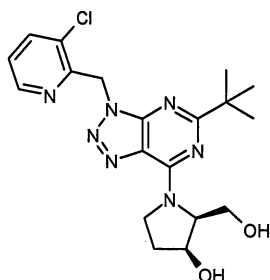
(2S,3S)-1-[5-*tert*-butyl-3-(1-xyclopropyl-1*H*-tetrazol-5-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin-7-yl]-2-hydroxymetyl-pyrrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất (S)-1-[5-tert-butyl-3-(4-methyl-furazan-3-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-ol (ví dụ 136) hợp chất ở đề mục được điều chế từ (2S,3S)-1-(5-tert-butyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-2-(2,2,2-triflo-axetoxymethyl)-pyrrolidin-3-yl este của axit triflo-axetic (ví dụ 164, bước 1) và 5-(clometyl)-1-xyclopropyl-1H-tetrazol dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS (m/e): 415,4 (MH⁺).

Ví dụ 167

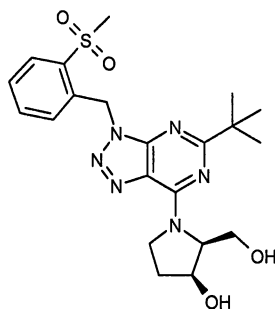
(2S,3S)-1-[5-tert-butyl-3-(3-clo-pyridin-2-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-2-hydroxymethyl-pyrrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất (S)-1-[5-tert-butyl-3-(4-methyl-furazan-3-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-ol (ví dụ 136) hợp chất ở đề mục được điều chế từ (2S,3S)-1-(5-tert-butyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-2-(2,2,2-triflo-axetoxymethyl)-pyrrolidin-3-yl este của axit triflo-axetic (ví dụ 164, bước 1) và 3-clo-2-(clometyl)pyridin dưới dạng gồm màu đỏ. MS (m/e): 418,3 (MH⁺).

Ví dụ 168

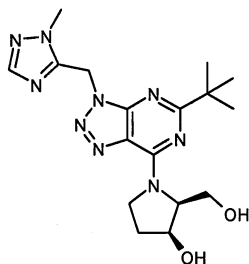
(2S,3S)-1-[5-tert-butyl-3-(2-metansulfonyl-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-2-hydroxymethyl-pyrrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất (S)-1-[5-tert-butyl-3-(4-methyl-furazan-3-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-ol (ví dụ 136) hợp chất ở đề mục được điều chế từ (2S,3S)-1-(5-tert-butyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-2-(2,2,2-triflo-axetoxymethyl)-pyrrolidin-3-yl este của axit triflo-axetic (ví dụ 164, bước 1) và 1-(bromomethyl)-2-(metylsulfonyl)benzen dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (m/e): 461,3 (MH⁺).

Ví dụ 169

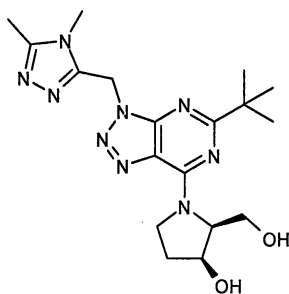
(2S,3S)-1-[5-*tert*-butyl-3-(2-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin-7-yl]-2-hydroxymetyl-pyrrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất (S)-1-[5-tert-butyl-3-(4-methyl-furazan-3-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-ol (ví dụ 136) hợp chất ở đề mục được điều chế từ (2S,3S)-1-(5-tert-butyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-2-(2,2,2-triflo-axetoxymethyl)-pyrrolidin-3-yl este của axit triflo-axetic (ví dụ 164, bước 1) và 5-(clometyl)-1-metyl-1H-1,2,4-triazol hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (m/e): 388,3 (MH⁺).

Ví dụ 170

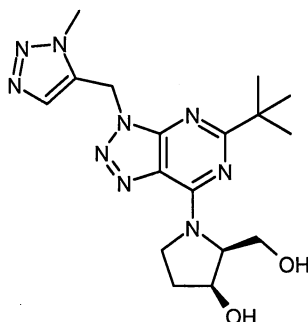
(2S,3S)-1-[5-*tert*-butyl-3-(4,5-dimetyl-4H-[1,2,4]triazol-3-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin-7-yl]-2-hydroxymetyl-pyrrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất (S)-1-[5-tert-butyl-3-(4-methyl-furazan-3-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-ol (ví dụ 136) hợp chất ở đề mục được điều chế từ (2S,3S)-1-(5-tert-butyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-2-(2,2,2-triflo-axetoxymethyl)-pyrrolidin-3-yl este của axit triflo-axetic (ví dụ 164, bước 1) và 3-(clometyl)-4,5-dimetyl-4H-1,2,4-triazol hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (m/e): 402,4 (MH⁺).

Ví dụ 171

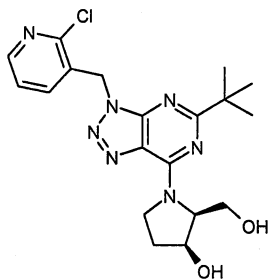
(2S,3S)-1-[5-tert-butyl-3-(3-metyl-3H-[1,2,3]triazol-4-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-2-hydroxymethyl-pyrrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất (S)-1-[5-tert-butyl-3-(4-metyl-furazan-3-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-ol (ví dụ 136) hợp chất ở đề mục được điều chế từ (2S,3S)-1-(5-tert-butyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-2-(2,2,2-triflo-axetoxymethyl)-pyrrolidin-3-yl este của axit triflo-axetic (ví dụ 164, bước 1) và 5-(clometyl)-1-metyl-1H-1,2,3-triazol hydroclorua dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS (m/e): 388,3 (MH⁺).

Ví dụ 172

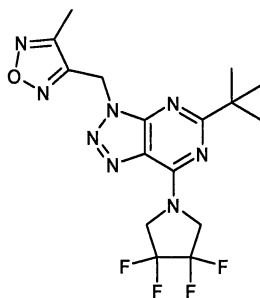
(2S,3S)-1-[5-tert-butyl-3-(2-clo-pyridin-3-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-2-hydroxymethyl-pyrrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất (S)-1-[5-tert-butyl-3-(4-methyl-furazan-3-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-ol (ví dụ 136) hợp chất ở đề mục được điều chế từ (2S,3S)-1-(5-tert-butyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-2-(2,2,2-triflo-axetoxymethyl)-pyrrolidin-3-yl este của axit triflo-axetic (ví dụ 164, bước 1) và 3-(bromomethyl)-2-clopyridin hydrobromua dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (m/e): 418,3 (MH⁺).

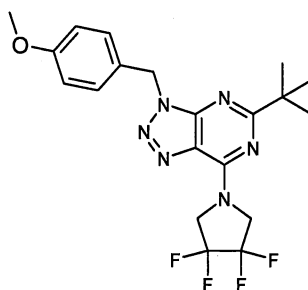
Ví dụ 173

5-tert-butyl-3-(4-methyl-furazan-3-ylmethyl)-7-(3,3,4,4-tetraflo-pyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



Bước 1:

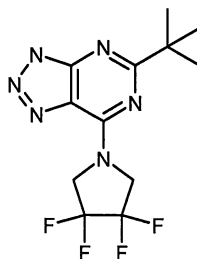
5-tert-butyl-3-(4-methoxy-benzyl)-7-(3,3,4,4-tetraflo-pyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 4-(5-*tert*-butyl-3-(4-metoxymethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)morpholin (ví dụ 58, bước c), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-*tert*-butyl-7-clo-3-(4-metoxymethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và 3,3,4,4-tetrafloropyrrolidin hydroclorua và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

Bước 2:

5-*tert*-butyl-7-(3,3,4,4-tetrafloropyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



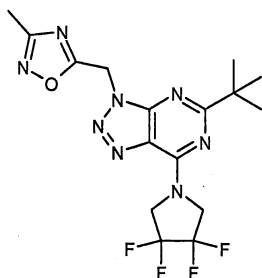
5-*tert*-butyl-3-(4-metoxymethyl)-7-(3,3,4,4-tetrafloropyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-d]pyrimidin thô được xử lý bằng triethylsilan trong TFA và được gia nhiệt đến 70°C trong 20 giờ và được làm bay hơi. Nguyên liệu thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

Bước 3:

Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-*tert*-butyl-7-(3,3-difloropyrrolidin-1-yl)-3-etyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 61), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-*tert*-butyl-7-(3,3,4,4-tetrafloropyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và 3-(bromometyl)-4-metyl-1,2,5-oxadiazol và được phân tách dưới dạng gồm màu vàng nhạt. MS (m/e): 415,3 (MH⁺).

Ví dụ 174

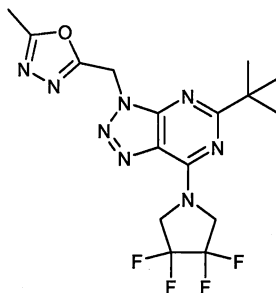
5-*tert*-butyl-3-(3-metyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmetyl)-7-(3,3,4,4-tetrafloropyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-etyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 61), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3,4,4-tetraflo-pyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và 5-(clometyl)-3-metyl-1,2,4-oxadiazol và được phân tách dưới dạng gồm màu vàng nhạt. MS (m/e): 415,3 (MH⁺).

Ví dụ 175

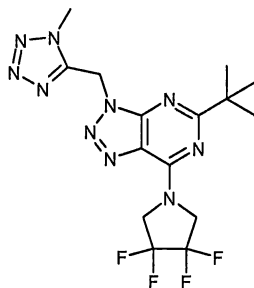
5-tert-butyl-3-(5-metyl-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmetyl)-7-(3,3,4,4-tetraflo-pyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-etyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 61), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3,4,4-tetraflo-pyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và 2-(clometyl)-5-metyl-1,3,4-oxadiazol và được phân tách dưới dạng gồm màu vàng nhạt. MS (m/e): 415,3 (MH⁺).

Ví dụ 176

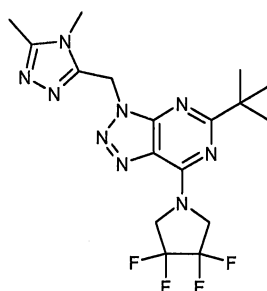
5-tert-butyl-3-(1-metyl-1H-tetrazol-5-ylmetyl)-7-(3,3,4,4-tetraflo-pyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-etyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 61), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3,4,4-tetraflo-pyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và 5-(clometyl)-1-metyl-1H-tetrazol và được phân tách dưới dạng chất rắn màu vàng. MS (m/e): 415,3 (MH⁺).

Ví dụ 177

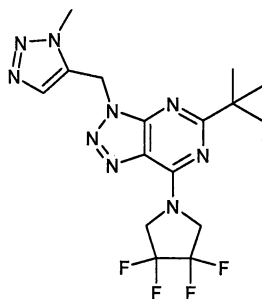
5-tert-butyl-3-(4,5-dimetyl-4H-[1,2,4]triazol-3-ylmetyl)-7-(3,3,4,4-tetraflo-pyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-etyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 61), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3,4,4-tetraflo-pyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và 3-(clometyl)-4,5-dimetyl-4H-1,2,4-triazol hydroclorua và được phân tách dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (m/e): 428,3 (MH⁺).

Ví dụ 178

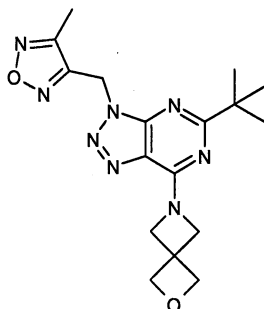
5-tert-butyl-3-(3-metyl-3H-[1,2,3]triazol-4-ylmetyl)-7-(3,3,4,4-tetraflo-pyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-etyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 61), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3,4,4-tetraflo-pyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và 5-(clometyl)-1-metyl-1H-1,2,3-triazol hydroclorua và được phân tách dưới dạng gồm màu vàng nhạt. MS (m/e): 414,3 (MH⁺).

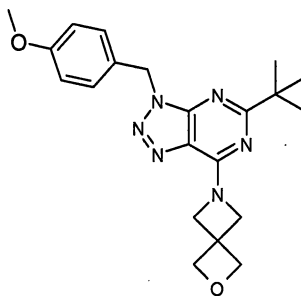
Ví dụ 179

5-tert-butyl-3-(4-metyl-furazan-3-ylmetyl)-7-(2-oxa-6-aza-spiro[3.3]hept-6-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



Bước 1:

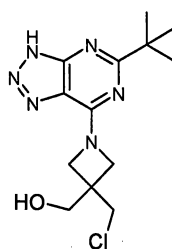
5-tert-butyl-3-(4-metoxo-benzyl)-7-(2-oxa-6-aza-spiro[3.3]hept-6-yl)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 4-(5-tert-butyl-3-(4-methoxybenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)morpholin (ví dụ 58, bước c), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-clo-3-(4-methoxybenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và hợp chất 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan oxalat và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

Bước 2:

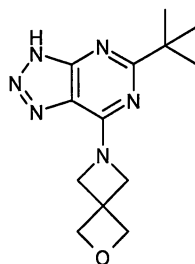
[1-(5-tert-butyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-3-clometyl-azetidin-3-yl]-metanol



Hỗn hợp của hợp chất 6-(5-tert-butyl-3-(4-methoxybenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan thô (ví dụ 179, bước 1) (361 mg, 915 μ mol) và paladi (II) clorua (81,1 mg, 458 μ mol) trong MeOH (3,00 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 9 giờ trong môi trường H_2 (1 atm). Hỗn hợp này được lọc qua bông và được cô đặc trong chân không. Phần cặn được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

Bước 3:

5-tert-butyl-7-(2-oxa-6-aza-spiro[3.3]hept-6-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



Hỗn hợp của (1-(5-tert-butyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-3-(clometyl)azetidin-3-yl)metanol (284 mg, 915 μ mol) (ví dụ 179, bước 2) và kali tert-butoxit (205 mg, 1,83 mmol) trong THF (3 mL) ở nhiệt độ $0^\circ C$ được khuấy đến nhiệt độ

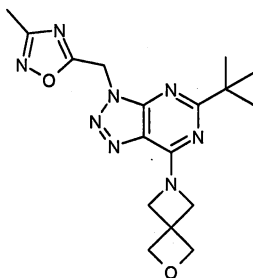
trong phòng và được khuấy trong 20 giờ. Hỗn hợp này được lọc, được cô đặc trong chân không và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

Bước 4:

Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-*tert*-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3-etyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin (ví dụ 61), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-*tert*-butyl-7-(2-oxa-6-aza-spiro[3.3]hept-6-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin và 3-(bromometyl)-4-metyl-1,2,5-oxadiazol và được phân tách dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (*m/e*): 371,3 (MH^+).

Ví dụ 180

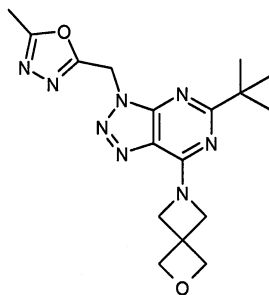
5-*tert*-butyl-3-(3-metyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmetyl)-7-(2-oxa-6-aza-spiro[3.3] hept-6-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-*tert*-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3-etyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin (ví dụ 61), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-*tert*-butyl-7-(2-oxa-6-aza-spiro[3.3]hept-6-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin và 5-(clometyl)-3-metyl-1,2,4-oxadiazol và được phân tách dưới dạng chất rắn màu đỏ nhạt. MS (*m/e*): 371,2 (MH^+).

Ví dụ 181

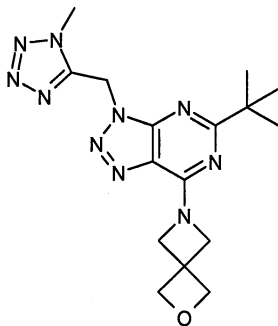
5-*tert*-butyl-3-(5-metyl-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmetyl)-7-(2-oxa-6-aza-spiro[3.3]hept-6-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-*tert*-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3-etyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin (ví dụ 61), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-*tert*-butyl-7-(2-oxa-6-aza-spiro[3.3]hept-6-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin và 2-(clometyl)-5-metyl-1,3,4-oxadiazol và được phân tách dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (*m/e*): 371,2 (MH^+).

Ví dụ 182

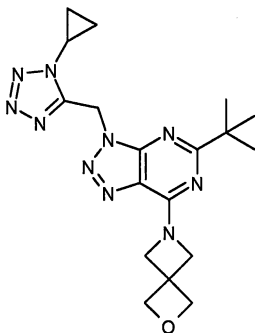
5-*tert*-butyl-3-(1-metyl-1H-tetrazol-5-ylmetyl)-7-(2-oxa-6-aza-spiro[3.3]hept-6-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-*tert*-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3-etyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin (ví dụ 61), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-*tert*-butyl-7-(2-oxa-6-aza-spiro[3.3]hept-6-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin và 5-(clometyl)-1-metyl-1H-tetrazol và được phân tách dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (*m/e*): 371,3 (MH^+).

Ví dụ 183

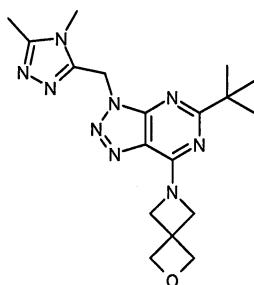
5-*tert*-butyl-3-(1-xyclopropyl-1H-tetrazol-5-ylmetyl)-7-(2-oxa-6-aza-spiro[3.3]hept-6-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-*tert*-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3-etyl-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin (ví dụ 61), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-*tert*-butyl-7-(2-oxa-6-aza-spiro[3.3]hept-6-yl)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin và 5-(clometyl)-1-*xyclopropyl*-1*H*-tetrazol và được phân tách dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (*m/e*): 397,3 (MH^+).

Ví dụ 184

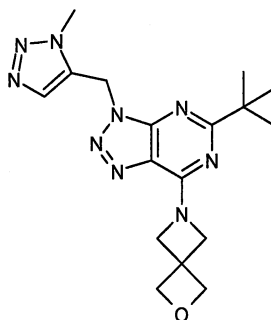
5-*tert*-butyl-3-(4,5-dimetyl-4*H*-[1,2,4]triazol-3-ylmetyl)-7-(2-oxa-6-aza-spiro[3.3]hept-6-yl)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-*tert*-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3-etyl-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin (ví dụ 61), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-*tert*-butyl-7-(2-oxa-6-aza-spiro[3.3]hept-6-yl)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin và 3-(clometyl)-4,5-dimetyl-4*H*-1,2,4-triazol hydroclorua và được phân tách dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (*m/e*): 384,3 (MH^+).

Ví dụ 185

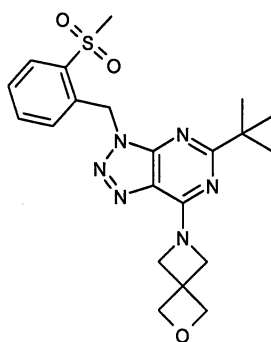
5-*tert*-butyl-3-(3-metyl-3*H*-[1,2,3]triazol-4-ylmetyl)-7-(2-oxa-6-aza-spiro[3.3]hept-6-yl)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-*tert*-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3-etyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin (ví dụ 61), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-*tert*-butyl-7-(2-oxa-6-aza-spiro[3.3]hept-6-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin và 5-(clometyl)-1-metyl-1H-1,2,3-triazol hydroclorua và được phân tách dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (*m/e*): 370,2 (MH^+).

Ví dụ 186

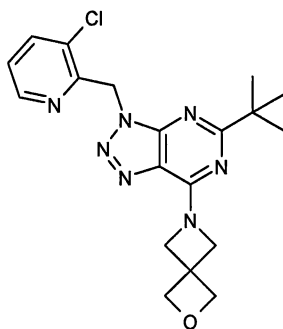
5-*tert*-butyl-3-(2-metansulfonyl-benzyl)-7-(2-oxa-6-aza-spiro[3.3]hept-6-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-*tert*-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3-etyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin (ví dụ 61), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-*tert*-butyl-7-(2-oxa-6-aza-spiro[3.3]hept-6-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin và 1-(bromometyl)-2-(metylsulfonyl)benzen và được phân tách dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (*m/e*): 443,3 (MH^+).

Ví dụ 187

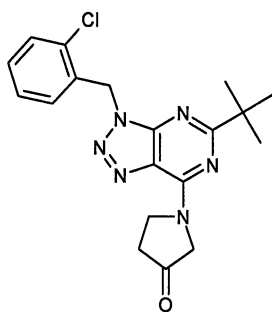
5-*tert*-butyl-3-(3-clo-pyridin-2-ylmetyl)-7-(2-oxa-6-aza-spiro[3.3]hept-6-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-3-etyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 61), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-(2-oxa-6-aza-spiro[3.3]hept-6-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và 3-clo-2-(clometyl)pyridin và được phân tách dưới dạng gồm màu nâu nhạt. MS (m/e): 400,3 (MH⁺).

Ví dụ 188

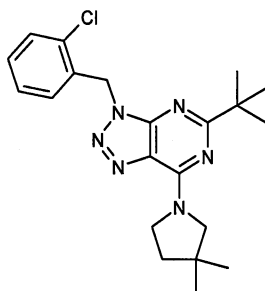
1-[5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrolidin-3-on



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-7-morpholin-4-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 1, bước c), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-clo-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và pyrrolidin-3-on. MS (m/e): 385,3 (MH⁺).

Ví dụ 189

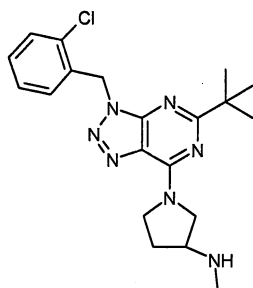
5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-(3,3-dimetyl-pyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-7-morpholin-4-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 1, bước c), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-clo-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và 3,3-dimetylpyrolidin. MS (m/e): 399,4 (MH⁺).

Ví dụ 190

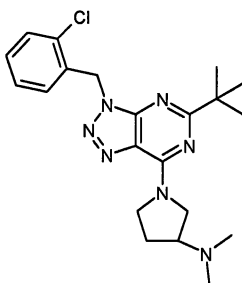
{1-[5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-yl}-metyl-amin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-7-morpholin-4-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 1, bước c), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-clo-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và N-metylpyrrolidin-3-amin MS (m/e): 400,3 (MH⁺).

Ví dụ 191

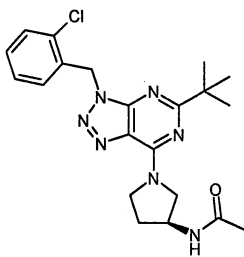
{1-[5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-yl}-dimetyl-amin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-7-morpholin-4-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 1, bước c), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-clo-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và N,N-dimetylpyrrolidin-3-amin MS (m/e): 414,3 (MH⁺).

Ví dụ 192

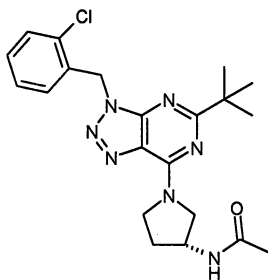
N-{(S)-1-[5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-yl}-axetamit



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-7-morpholin-4-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 1, bước c), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-clo-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và (S)-N-(pyrolidin-3-yl)axetamit. MS (m/e): 428,3 (MH⁺).

Ví dụ 193

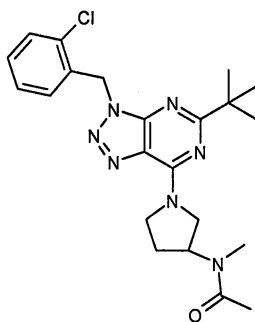
N-{(R)-1-[5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrolidin-3-yl}-axetamit



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-7-morpholin-4-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 1, bước c), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-clo-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và (R)-N-(pyrolidin-3-yl)axetamit. MS (m/e): 428,3 (MH⁺).

Ví dụ 194

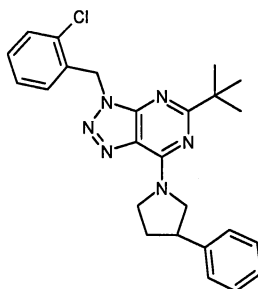
N-{1-[5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrolidin-3-yl}-N-metyl-axetamit



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-7-morpholin-4-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 1, bước c), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-clo-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và hợp chất N-metyl-N-(pyrolidin-3-yl)axetamit. MS (m/e): 442,4 (MH⁺).

Ví dụ 195

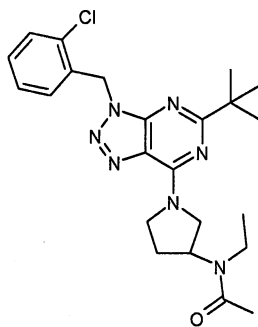
5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-(3-phenyl-pyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-7-morpholin-4-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 1, bước c), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-clo-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và 3-phenylpyrrolidin. MS (m/e): 447,4 (MH⁺).

Ví dụ 196

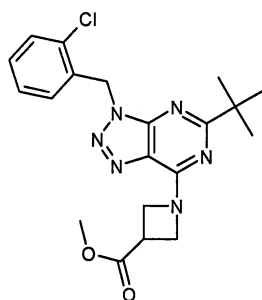
N-{1-[5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-yl}-N-etyl-axetamit



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-7-morpholin-4-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 1, bước c), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-clo-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và hợp chất N-etyl-N-(pyrolidin-3-yl)axetamit. MS (m/e): 456,5 (MH⁺).

Ví dụ 197

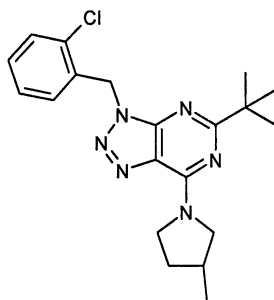
Metyl este của axit 1-[5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-azetidin-3-carboxylic



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-7-morpholin-4-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 1, bước c), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-clo-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và hợp chất metyl azetidin-3-carboxylat. MS (m/e): 415,3 (MH⁺).

Ví dụ 198

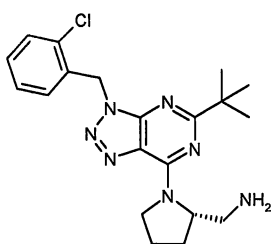
5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-(3-metyl-pyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-7-morpholin-4-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 1, bước c), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-clo-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và hợp chất 3-metylpyrolidin hydroclorua. MS (m/e): 385,3 (MH⁺).

Ví dụ 199

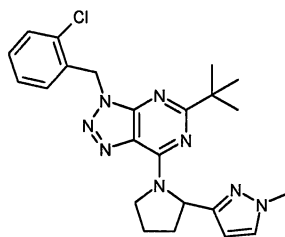
C-{(S)-1-[5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrolidin-2-yl}-metylamin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-7-morpholin-4-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 1, bước c), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-clo-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và (S)-pyrolidin-2-ylmetanamin MS (m/e): 400,4 (MH⁺).

Ví dụ 200

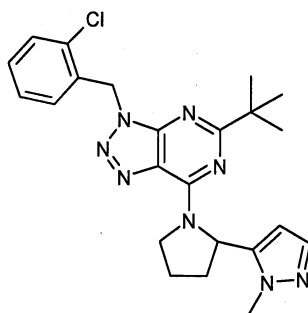
5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-[2-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-pyrolidin-1-yl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-7-morpholin-4-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 1, bước c), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-clo-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và hợp chất 1-metyl-3-(pyrolidin-2-yl)-1H-pyrazol. MS (m/e): 451,4

Ví dụ 201

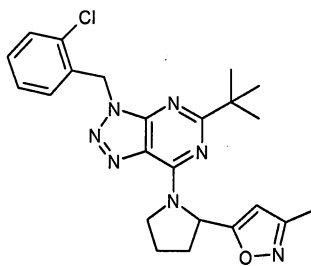
5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-[2-(2-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-pyrolidin-1-yl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-7-morpholin-4-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 1, bước c), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-clo-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và hợp chất 1-metyl-5-(pyrolidin-2-yl)-1H-pyrazol. MS (m/e): 451,4

Ví dụ 202

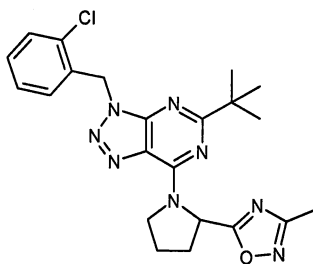
5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-[2-(3-metyl-isoxazol-5-yl)-pyrolidin-1-yl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-7-morpholin-4-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 1, bước c), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-clo-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và hợp chất 3-metyl-5-(pyrolidin-2-yl)isoxazol. MS (m/e): 452,4

Ví dụ 203

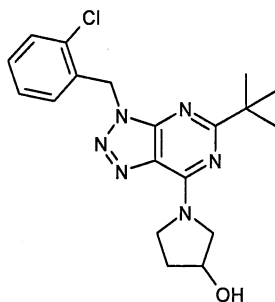
5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-[2-(3-metyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-pyrolidin-1-yl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-7-morpholin-4-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 1, bước c), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-clo-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và hợp chất 3-metyl-5-(pyrolidin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol. MS (m/e): 453,4

Ví dụ 204

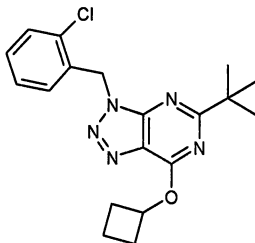
1-[5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-7-morpholin-4-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 1, bước c), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-clo-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và hợp chất pyrrolidin-3-ol. MS (m/e): 387,4

Ví dụ 205

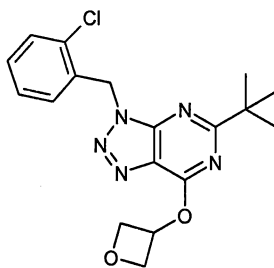
5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-xyclobutoxy-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



Hỗn hợp của xyclobutanol (173 mg, 2,4 mmol) và NaH (4,8 mg, 0,12mmol) trong DMF (1 mL) được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung 5-tert-butyl-7-clo-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (26,9 mg, 0,08 mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung axit formic và hỗn hợp này cho qua tinh chế HPLC điều chế trên pha đảo, rửa giải bằng gradien được tạo thành từ axetonitril, nước và axit formic. Sản phẩm chứa phần chiết được làm bay hơi tạo ra 4 mg (13 %) hợp chất ở đề mục. MS (m/e): 372,3.

Ví dụ 206

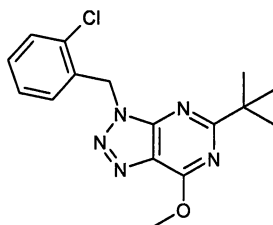
5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-(oxetan-3-yloxy)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-xyclobutoxy-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 205) hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-clo-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và oxetan-3-ol. MS (m/e): 374,3.

Ví dụ 207

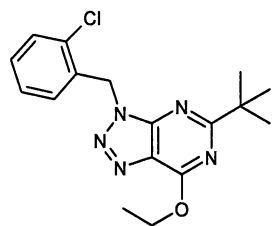
5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-metoxi-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-xyclobutoxy-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 205) hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-clo-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và metanol. MS (m/e): 332,2.

Ví dụ 208

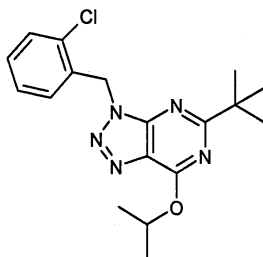
5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-etoxi-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-xyclobutoxy-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 205) hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-clo-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và etanol. MS (m/e): 346,2.

Ví dụ 209

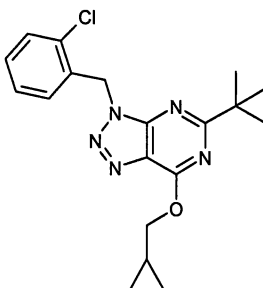
5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-isopropoxy-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-xyclobutoxy-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 205) hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-clo-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và propan-2-ol. MS (m/e): 360,2.

Ví dụ 210

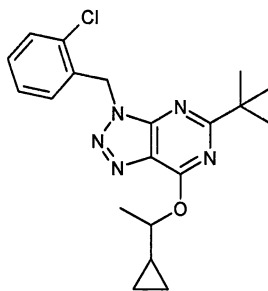
5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-xyclopropylmetoxy-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-xyclobutoxy-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 205) hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-clo-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và xyclopropylmetanol. MS (m/e): 372,3.

Ví dụ 211

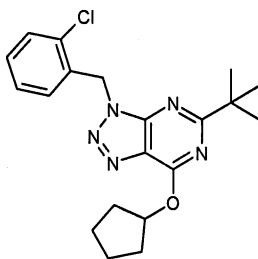
5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-(1-xyclopropyl-etoxy)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-xyclobutoxy-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 205) hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-clo-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và 1-xyclopropyletanol. MS (m/e): 386,4.

Ví dụ 212

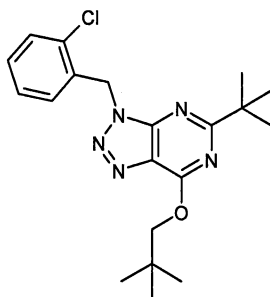
5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-xyclopentyloxy-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-xyclobutoxy-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 205) hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-clo-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và xyclopentanol. MS (m/e): 386,3.

Ví dụ 213

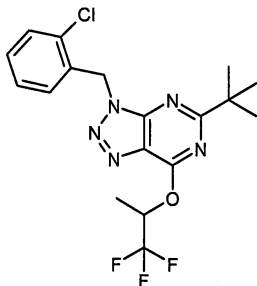
5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-(2,2-dimetyl-propoxy)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-xyclobutoxy-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 205) hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-clo-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và 2,2-dimetylpropan-1-ol. MS (m/e): 388,3.

Ví dụ 214

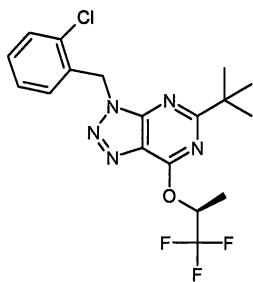
5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-(2,2,2-triflo-1-metyl-etoxy)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-xyclobutoxy-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 205) hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-clo-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và 1,1,1-triflopropan-2-ol. MS (m/e): 414,2.

Ví dụ 215

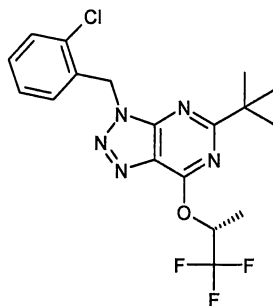
5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-((S)-2,2,2-triflo-1-metyl-etoxy)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-xyclobutoxy-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 205) hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-clo-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và (S)-1,1,1-triflopropan-2-ol. MS (m/e): 414,3.

Ví dụ 216

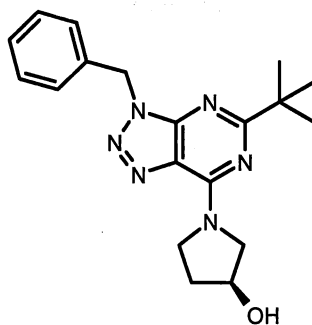
5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-((R)-2,2,2-triflo-1-metyl-etoxy)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin



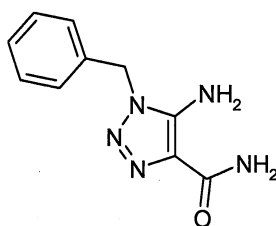
Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-xyclobutoxy-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 205) hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-clo-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và (R)-1,1,1-triflopropan-2-ol. MS (m/e): 414,3.

Ví dụ 217

(3S)-1-(3-benzyl-5-tert-butyl-triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-3-ol



Bước 1 quy trình theo mẻ: 5-amino-1-benzyl-triazol-4-carboxamit

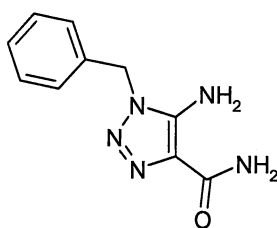


Natri azit (4,34 g, 66,0 mmol, đương lượng: 1,05) được nạp trong bình phản ứng, tiếp theo là nạp DMSO (44,0 g, 40 ml) và bazơ Hunig (829 mg, 1,12 ml, 6,29 mmol, đương lượng: 0,1). Huyền phù này được khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ 25°C. Bổ sung từng giọt hợp chất (clometyl)benzen (8 g, 7,29 ml, 62,9 mmol, đương lượng: 1,00) trong hơn 60 phút ở nhiệt độ 25°C. Sau 3 giờ ở nhiệt độ 25°C,

bổ sung nước (1,6 g, 1,6 ml), được khuấy hỗn hợp phản ứng này trong 30 phút và được lọc. Phần cặn được rửa bằng DMSO (17,6 g, 16,0 ml). Dung dịch benzyl azit được sử dụng trực tiếp trong bước cộng vòng.

Trong bình phản ứng tách, nạp DMSO (17,6 g, 16,0 ml) tiếp theo là NaOH 32% chứa nước (7,86 g, 5,82 ml, 62,9 mmol, đương lượng: 1,0) và nước (5,00 g, 5,00 ml). Bổ sung từng giọt dung dịch của 2-xyanoaxetamit (7,93 g, 94,3 mmol, đương lượng: 1,50) trong DMSO (17,6 g, 16,0 ml) trong hơn 15 phút ở nhiệt độ 25°C. Bổ sung từng giọt dung dịch benzyl azit được điều chế trước đây trong hơn 4 giờ ở nhiệt độ 25°C. Phản ứng này khuấy qua đêm ở nhiệt độ 25°C và bổ sung từng giọt nước (120 g, 120 ml) trong hơn 30 phút ở nhiệt độ 25°C (tỏa nhiệt). Huyền phù tạo ra được làm lạnh xuống 0°C trong hơn 30 phút, được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút và được lọc. Bánh lọc được rửa bằng nước (40,0 g, 40,0 ml) và được làm khô ở 50°C/5 mbar để tạo ra 12,6g hợp chất ở dạng bột.

Bước 2 quy trình liên tục: 5-amino-1-benzyl-triazol-4-carboxamit



Dung dịch A: Điều chế dung dịch benzyl azit:

Nạp natri azit (54,5 g, 829 mmol, đương lượng: 1,05) vào bình phản ứng, tiếp theo là nạp DMSO (550 g, 500 ml). Bổ sung nước (37,5 ml) và huyền phù này được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 3 đến 4 giờ. Bổ sung bazơ Hunig (10,4 g, 14,1 ml, 79,0 mmol, đương lượng: 0,1) và huyền phù này được để nguội xuống nhiệt độ Tj = 30-35°C. Bổ sung từng giọt benzyl clorua (100 g, 91,1 ml, 790 mmol, đương lượng: 1,00) trong khoảng 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30 đến 35°C. Phản ứng này được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được lọc. Bánh lọc được rửa hai lần bằng 40 mL DMSO tạo ra 783 g dung dịch màu vàng nhạt (dung dịch m/m BnN3 13,4 %, d = 1,086, 721 mL dung dịch, 0,146 g / mL dung dịch BnN3)

Dung dịch B: Dung dịch 2-xyanoaxetamit (được điều chế dư):

120 g xyanoaxetamit được hòa tan trong 327 mL DMSO

d: 1,12

428 mL dung dịch

0,28 g/mL

Dung dịch C: NaOH 32% chứa nước

Kiểu bình phản ứng:

Hai bình phản ứng đầu tiên là bình phản ứng nhỏ loại XXL từ LTF GmbH và được nối theo dãy. Bình phản ứng thứ nhất được sử dụng để trộn các chất phản ứng khác nhau (các dòng chất phản ứng được gia nhiệt trước trong thiết bị gia nhiệt trước khoảng 1 mL và sau đó, được tập hợp vào thể tích bình phản ứng khoảng 2 mL), bình phản ứng thứ hai được dùng làm bình phản ứng lưu theo thời gian bổ sung (thể tích khoảng 5,5 mL). Dòng đầu ra của bình phản ứng loại nhỏ này sau đó được nối vào tầng CSTR tạo ra thời gian lưu bổ sung (bình phản ứng chảy tràn dung tích 20 mL sau đó 40 mL).

Các bình phản ứng loại nhỏ và bình phản ứng chảy tràn CSTR được gia nhiệt ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60 đến 65°C.

Sự chuyển hóa khoảng 85% đạt được ở đầu ra của bình phản ứng loại nhỏ bằng thủy tinh, chuyển hóa khoảng 95% trong CSTR đầu tiên và chuyển hóa > 99% ở đường ra của CSTR thứ hai. Sự chuyển hóa cao hơn có thể đạt được ở đường ra của các bình phản ứng loại nhỏ bằng cách làm tăng thời gian lưu nhưng cần chi phí cho năng suất.

Tốt hơn là trộn trước xyanoaxetamit và bazơ trước khi cho tiếp xúc với luồng BnN3. Thực tế, azit có thể phân hủy dễ dàng khi tiếp xúc với NaOH. Ngoài ra độ ổn định phụ thuộc vào sự thay thế (độ ổn định giảm đột ngột từ p-metoxymethyl azit thành BnN3 thành 1-(azidomethyl)-2-clo-benzen).

NaOH tốt hơn cũng được sử dụng với lượng tỷ lệ hoặc lượng dưới tỷ lệ một chút.

Đây là dung dịch quy mô phòng thí nghiệm và các thiết lập khác là quá trình có thể, sử dụng loại khác của thiết bị trộn/bình phản ứng, ví dụ thiết bị trộn tĩnh tiêu chuẩn

(ví dụ Kenics), tầng CSTR, cuộn, loại bình phản ứng khác bằng thủy tinh hoặc bằng gốm và sự kết hợp của chúng có thể được làm thích ứng tùy thuộc vào công suất và quy mô mong muốn.

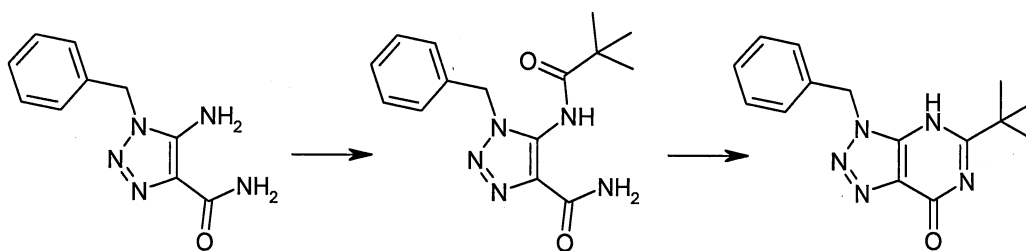
Các dòng chảy:

A: 3,6 mL/phút; B: 1,88mL/phút; C:0,54 mL/phút, tương ứng với tỷ lệ đương lượng 1:1,5:1,4.

Tóm tắt vận hành:

Sau quy trình khởi động tiêu chuẩn, quy trình này được vận hành trong 3 giờ 07 tương ứng với 735 g dung dịch BnN_3 (dựa vào dòng chảy và theo dõi trọng trường). Dòng đầu ra được tháo ra trong thùng thu gom mới hằng giờ. Các bơm được bật cho dung môi rửa và đường ra bình phản ứng nhỏ được bật để xả. Trong khi đó, phản ứng này được tiếp tục trong khoảng 10 phút trong các bình phản ứng chảy tràn sau đó được tạo rỗng trong thùng thu gom. 3 phần chiết được thu gom được chuyển vào bình phản ứng có vỏ dung tích 3L và 1,5L nước được bổ sung trong khoảng thời gian từ 5 đến 10 phút. Nhiệt độ tăng từ 25 đến 43°C. Huyền phù tạo ra khuấy qua đêm ở nhiệt độ 25°C, sau đó, được làm lạnh ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C trong 2,5 giờ và được lọc. Bánh lọc được rửa ba lần bằng 100 ml nước và được làm khô ở 50°C/5-10mbar để tạo ra 154 g hợp chất ở độ mịn dưới dạng bột màu trắng.

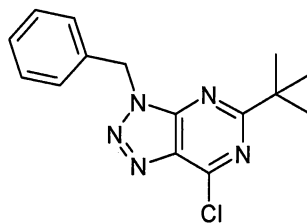
Bước 2: 3-benzyl-5-tert-butyl-4H-triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-on



5-amino-1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid (150 g, 691 mmol, đương lượng: 1,00) được tạo huyền phù trong N,N-dimethylacetamid (512 g, 550 ml). Bổ sung pyridin (82,1 g, 83,5 ml, 1,04 mol, đương lượng: 1,5) tiếp theo là bổ sung pivaloyl clorua (126 g, 129 ml, 1,04 mol, đương lượng: 1,5) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ $T_j = 80^\circ\text{C}$. Sau khi axyl hóa hoàn thành (khoảng 1 giờ 30), bổ sung

KHCO₃ (347 g, 3,45 mol, đương lượng: 5,00) và huyền phù này được gia nhiệt đến nhiệt độ Tj = 155°C để chuyển hóa chất trung gian 1-benzyl-5-(2,2-dimethylpropanoylamino)triazol-4-carboxamit thành sản phẩm. Sau 18 giờ 30 phút ở nhiệt độ 155°C, hỗn hợp phản ứng này được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và bổ sung từng giọt nước (3,48 kg, 3,48 l) trong 30 phút. Huyền phù màu vàng nhạt được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng, 2 giờ ở nhiệt độ 0°C và được lọc. Bánh lọc được rửa bằng nước lạnh (ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C) (600 g, 600 ml) và được làm khô ở 50°C/5 mbar để tạo ra 161,3 g hợp chất ở thể mục dưới dạng bột màu trắng nhợt. MS (m/e): 284,0 (MH⁺).

Bước 3: 3-benzyl-5-tert-butyl-7-clo-triazolo[4,5-d]pyrimidin



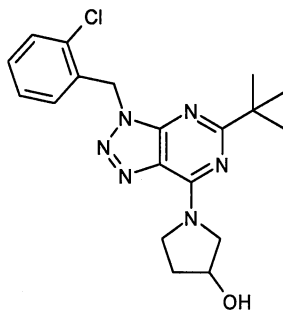
DMF trên MS (105 g, 110 ml, 1,43 mol, đương lượng: 2,56) được nạp trong bình phản ứng, tiếp theo là nạp diclometan (1,46 kg, 1,1 l). Dung dịch này được gia nhiệt đến nhiệt độ 35°C và bổ sung oxalylclorua (144 g, 97,6 ml, 1,11 mol, đương lượng: 2) trong hơn 1 giờ. Sau 45 phút, bổ sung huyền phù mịn của 3-benzyl-5-tert-butyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7(4H)-on (161 g, 557 mmol, đương lượng: 1,00) trong hỗn hợp của diclometan (877 g, 662 ml) và DMF (41,8 g, 44,1 ml) trong hơn 20 phút. Sau 3 giờ, hỗn hợp phản ứng này được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được bổ sung từ từ vào dung dịch nước NaHCO₃ bán bão hòa lạnh (ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C) (1,76 l). Pha hữu cơ được cô đặc được tách ra và được rửa một lần nữa bằng dung dịch NaHCO₃ bán bão hòa (662 ml) tiếp theo là rửa bằng nước (662 g, 662 ml). Sau đó, pha hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄ và được cô đặc dưới áp suất giảm ở 50°C/xuống đến 10 mbar để tạo ra 192 g dầu thô, dầu này kết tinh khi để yên. Hợp chất 3-benzyl-5-tert-butyl-7-clo-triazolo[4,5-d]pyrimidin thô được đưa vào trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 4: (3S)-1-(3-benzyl-5-tert-butyl-triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-3-ol

3-benzyl-5-tert-butyl-7-clo-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (192,2 g, 548 mmol, đương lượng: 1,00) được nạp trong bình phản ứng, tiếp theo là nạp axetonitril (780 g, 1,0 l) và N-etyldiisopropylamin (108 g, 143 ml, 822 mmol, đương lượng: 1,5). Bổ sung từng giọt hợp chất (S)-pyrolidin-3-ol (54,1 g, 51,6 ml, 603 mmol, đương lượng: 1,1) trong hơn 30 phút ở $T_r = 20$ đến $< 30^\circ\text{C}$. Sau 2 giờ ở nhiệt độ 25°C , hỗn hợp phản ứng này được chuyển cùng với toluen (865 g, 1,0 l) vào trong bình đáy tròn dung tích 3 L và nó được cô đặc trên thiết bị bay hơi quay, để chuyển dung môi vào toluen. Dung dịch toluen được rửa bằng dung dịch nước axit xitric 10% (1,0 l). Pha nước được tách ra và được chiết bằng toluen (434 g, 500 ml). Các pha hữu cơ được rửa liên tục bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa (500 ml) và dung dịch nước NaCl bão hòa (500 ml). Các pha hữu cơ được thu gom, được làm khô bằng MgSO_4 và được cô ở nhiệt độ 45°C đến khoảng 500 mL. Bổ sung heptan (684 g, 1,0 l) trong khi khuấy. Sau khoảng thời gian từ 5 đến 10 phút, sản phẩm bắt đầu kết tinh. Huyền phù màu trắng được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng và được lọc. Bánh lọc màu trắng được rửa bằng heptan (274 g, 400 ml) và được làm khô ở $45^\circ\text{C}/5$ mbar để tạo ra 186,9 g hợp chất ở đề mục dưới dạng bột màu trắng. MS (m/e): 353,1 (MH^+).

Ví dụ 218

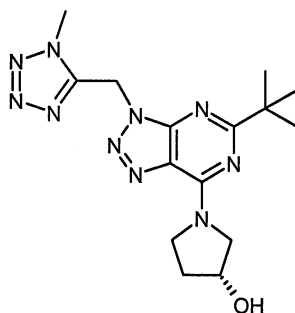
1-(5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrolidin-3-ol



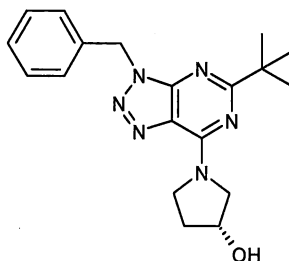
Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-7-morpholin-4-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 1, bước c), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 5-tert-butyl-7-clo-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin và pyrolidin-3-ol và được phân tách dưới dạng chất bột không màu. MS (m/e): 387,4 (MH^+).

Ví dụ 219

(R)-1-(5-tert-butyl-3-((1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)methyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-3-ol



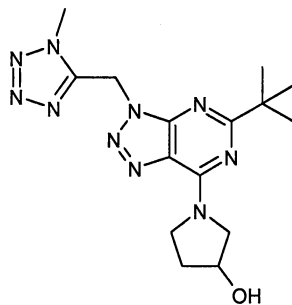
a) (R)-1-(3-Benzyl-5-tert-butyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-pyrrolidin-3-ol



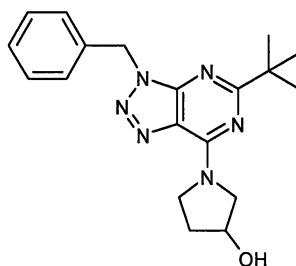
Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-7-morpholin-4-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 1, bước c), hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 3-benzyl-5-tert-butyl-7-clo-triazolo[4,5-d]pyrimidin và (R)-pyrrolidin-3-ol và được phân tách dưới dạng bột màu trắng. MS (m/e): 352,4 (MH^+). b) (R)-1-(5-tert-butyl-3-((1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)methyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-3-ol (R)-1-(3-benzyl-5-tert-butyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-pyrrolidin-3-ol được hydro hóa trên Pd/C và (R)-1-(5-tert-butyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-pyrrolidin-3-ol tạo ra được phản ứng tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 5-tert-butyl-7-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-etyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin (ví dụ 61), với hợp chất 5-(clometyl)-1-metyl-1H-tetrazol và được phân tách dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (m/e): 359,2 (MH^+).

Ví dụ 220

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



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



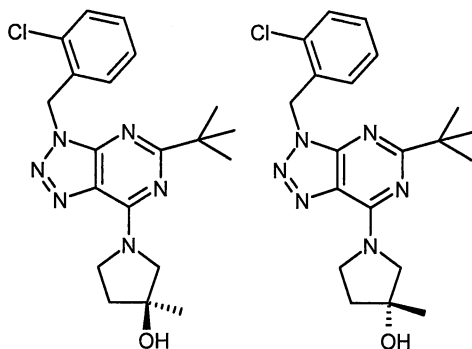
Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất (R)-1-(3-Benzyl-5-tert-butyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-pyrrolidin-3-ol (ví dụ 219, bước a) hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 3-benzyl-5-tert-butyl-7-clotriazolo[4,5-d]pyrimidin và pyrrolidin-3-ol và được phân tách dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

b) 1-(5-tert-butyl-3-((1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)methyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-3-ol

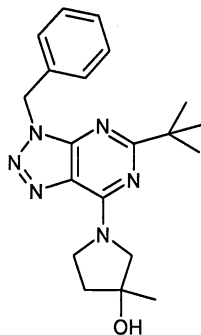
Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất (R)-1-(5-tert-butyl-3-((1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)methyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-3-ol (ví dụ 219, bước b) 1-(3-benzyl-5-tert-butyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-pyrrolidin-3-ol được hydro hóa và sau đó, được cho phản ứng với 5-(clometyl)-1-methyl-1H-tetrazol và được phân tách dưới dạng dầu màu vàng nhạt. MS (m/e): 358,4 (MH⁺).

Ví dụ 221-a và Ví dụ 221- b

(S)-1-(5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-3-methylpyrrolidin-3-ol và (R)-1-(5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-3-methylpyrrolidin-3-ol



a) 1-(3-Benzyl-5-tert-butyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-3-methylpyrrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất (R)-1-(3-Benzyl-5-tert-butyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-pyrrolidin-3-ol (ví dụ 219, bước a) hợp chất ở đề mục được điều chế từ hợp chất 3-benzyl-5-tert-butyl-7-clo-triazolo[4,5-d]pyrimidin và 3-metyl-pyrrolidin-3 và được phân tách dưới dạng chất rắn màu trắng và qua tách bằng HPLC không đối xứng tạo ra (S)-1-(3-benzyl-5-tert-butyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-3-methylpyrrolidin-3-ol và (R)-1-(3-benzyl-5-tert-butyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-3-methylpyrrolidin-3-ol. Các chất trung gian tinh khiết đối ảnh ở đó được phân tách với hiệu suất bằng 39% và 36%.

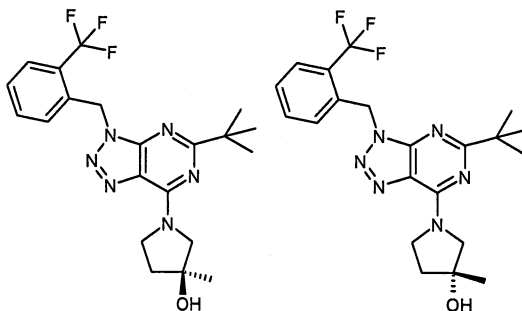
b) (S)-1-(5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-3-methylpyrrolidin-3-ol và (R)-1-(5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-3-methylpyrrolidin-3-ol

Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất (R)-1-(5-tert-butyl-3-((1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)methyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-3-ol (ví dụ 219, bước b) hợp chất ở đề mục được điều chế từ (R)-1-(3-benzyl-5-tert-butyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-3-methylpyrrolidin-3-ol thông qua hydro hóa và sau đó phản ứng với 1-(bromometyl)-2-clobenzen. MS (m/e): 401,4 (MH^+).

Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất (R)-1-(5-tert-butyl-3-((1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)methyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-3-ol (ví dụ 219, bước b) hợp chất ở đề mục được điều chế từ (S)-1-(3-benzyl-5-tert-butyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-3-methylpyrrolidin-3-ol thông qua sự hydro hóa và sau đó phản ứng với 1-(bromometyl)-2-clobenzen. MS (m/e): 401,4 (MH^+).

Ví dụ 222-a và Ví dụ 222-b

(S)-1-(5-tert-butyl-3-(2-(triflometyl)benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-3-methylpyrrolidin-3-ol và (R)-1-(5-tert-butyl-3-(2-(triflometyl)benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-3-methylpyrrolidin-3-ol



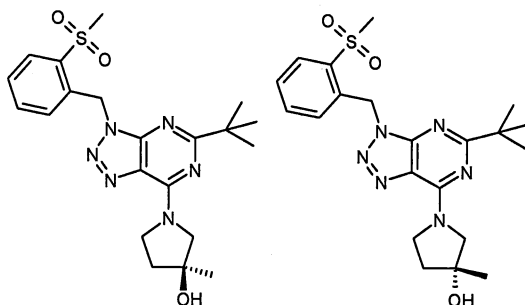
Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất (R)-1-(5-tert-butyl-3-((1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)methyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-3-ol (ví dụ 219, bước b) hợp chất ở đề mục được điều chế từ (S)-1-(3-benzyl-5-tert-butyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-3-methylpyrrolidin-3-ol thông qua sự hydro hóa và sau đó phản ứng với 1-(bromometyl)-2-(triflometyl)benzen. MS (m/e): 435,4 (MH^+).

Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất (R)-1-(5-tert-butyl-3-((1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)methyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-3-ol (ví dụ 219, bước b) hợp chất ở đề mục được điều chế từ (R)-1-(3-benzyl-5-tert-

butyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-3-methylpyrrolidin-3-ol thông qua sự hydro hóa và sau đó phản ứng với 1-(bromometyl)-2-(triflometyl)benzen. MS (m/e): 435,4 (MH^+).

Ví dụ 223-a và Ví dụ 223-b

(S)-1-(5-tert-butyl-3-(2-(metylsulfonyl)benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-3-methylpyrrolidin-3-ol và (R)-1-(5-tert-butyl-3-(2-(metylsulfonyl)benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-3-methylpyrrolidin-3-ol

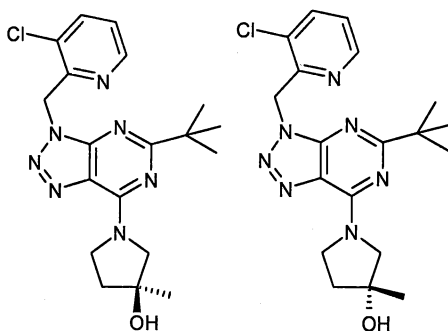


Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất (R)-1-(5-tert-butyl-3-((1-metyl-1H-tetrazol-5-yl)metyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-3-ol (ví dụ 219, bước b) hợp chất ở đề mục được điều chế từ (S)-1-(3-benzyl-5-tert-butyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-3-methylpyrrolidin-3-ol thông qua sự hydro hóa và sau đó phản ứng với hợp chất 1-(bromometyl)-2-(metylsulfonyl)benzen. MS (m/e): 445,4 (MH^+).

Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất (R)-1-(5-tert-butyl-3-((1-metyl-1H-tetrazol-5-yl)metyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-3-ol (ví dụ 219, bước b) hợp chất ở đề mục được điều chế từ (R)-1-(3-benzyl-5-tert-butyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-3-methylpyrrolidin-3-ol thông qua sự hydro hóa và sau đó phản ứng với hợp chất 1-(bromometyl)-2-(metylsulfonyl)benzen. MS (m/e): 445,4 (MH^+).

Ví dụ 224-a và Ví dụ 224-b

(S)-1-(5-tert-butyl-3-((3-clopyridin-2-yl)metyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-3-methylpyrrolidin-3-ol và (R)-1-(5-tert-butyl-3-((3-clopyridin-2-yl)metyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-3-methylpyrrolidin-3-ol

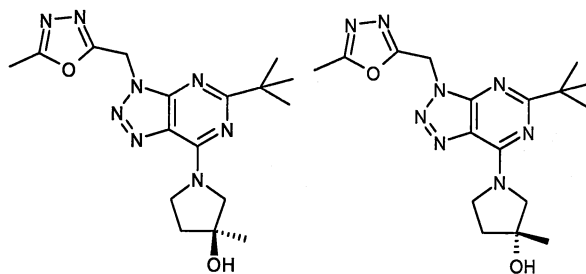


Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất (R)-1-(5-tert-butyl-3-((1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)methyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-3-ol (ví dụ 219, bước b) hợp chất ở đề mục được điều chế từ (S)-1-(3-benzyl-5-tert-butyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-3-methylpyrrolidin-3-ol thông qua sự hydro hóa và sau đó phản ứng với 3-clo-2-(clometyl)pyridin. MS (m/e): 402,4 (MH^+).

Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất (R)-1-(5-tert-butyl-3-((1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)methyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-3-ol (ví dụ 219, bước b) hợp chất ở đề mục được điều chế từ (R)-1-(3-benzyl-5-tert-butyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-3-methylpyrrolidin-3-ol thông qua sự hydro hóa và sau đó phản ứng với hợp chất 3-clo-2-(clometyl)pyridin. MS (m/e): 402,4 (MH^+).

Ví dụ 225-a và Ví dụ 225-b

(S)-1-(5-tert-butyl-3-((5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-3-methylpyrrolidin-3-ol và (R)-1-(5-tert-butyl-3-((5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-3-methylpyrrolidin-3-ol



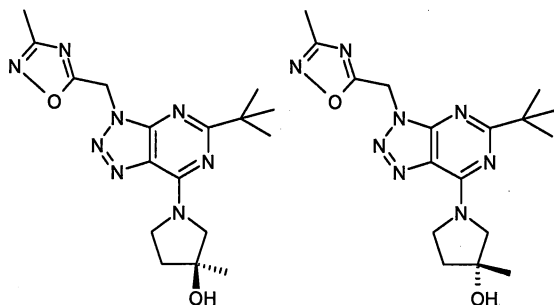
Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất (R)-1-(5-tert-butyl-3-((1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)methyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-3-

ol (ví dụ 219, bước b) hợp chất ở đề mục được điều chế từ (S)-1-(3-benzyl-5-tert-butyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-3-methylpyrrolidin-3-ol thông qua sự hydro hóa và sau đó phản ứng với 2-(clometyl)-5-metyl-1,3,4-oxadiazol. MS (m/e): 373,4 (MH⁺).

Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất (R)-1-(5-tert-butyl-3-((1-metyl-1H-tetrazol-5-yl)metyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-3-ol (ví dụ 219, bước b) hợp chất ở đề mục được điều chế từ (R)-1-(3-benzyl-5-tert-butyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-3-methylpyrrolidin-3-ol thông qua sự hydro hóa và sau đó phản ứng với 2-(clometyl)-5-metyl-1,3,4-oxadiazol. MS (m/e): 373,4 (MH⁺).

Ví dụ 226-a và Ví dụ 226-b

(S)-1-(5-tert-butyl-3-((3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)metyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-3-methylpyrrolidin-3-ol và (R)-1-(5-tert-butyl-3-((3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)metyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-3-methylpyrrolidin-3-ol



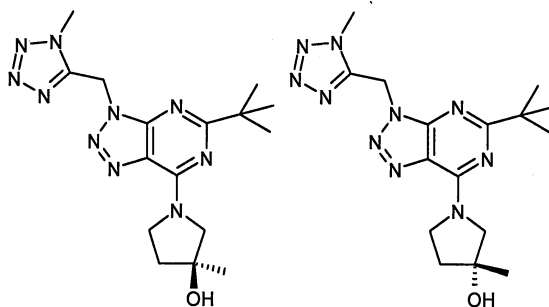
Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất (R)-1-(5-tert-butyl-3-((1-metyl-1H-tetrazol-5-yl)metyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-3-ol (ví dụ 219, bước b) hợp chất ở đề mục được điều chế từ (S)-1-(3-benzyl-5-tert-butyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-3-methylpyrrolidin-3-ol thông qua sự hydro hóa và sau đó phản ứng với 5-(clometyl)-3-metyl-1,2,4-oxadiazol. MS (m/e): 373,4 (MH⁺).

Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất (R)-1-(5-tert-butyl-3-((1-metyl-1H-tetrazol-5-yl)metyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-3-ol (ví dụ 219, bước b) hợp chất ở đề mục được điều chế từ (R)-1-(3-benzyl-5-tert-butyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-3-methylpyrrolidin-3-ol thông qua sự

hydro hóa và sau đó phản ứng với hợp chất 5-(clometyl)-3-metyl-1,2,4-oxadiazol.
MS (m/e): 373,4 (MH⁺).

Ví dụ 227-a và Ví dụ 227-b

(S)-1-(5-tert-butyl-3-((1-metyl-1H-tetrazol-5-yl)metyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-3-metylpyrrolidin-3-ol và (R)-1-(5-tert-butyl-3-((1-metyl-1H-tetrazol-5-yl)metyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-3-metylpyrrolidin-3-ol

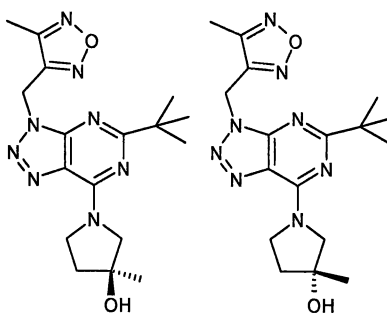


Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất (R)-1-(5-tert-butyl-3-((1-metyl-1H-tetrazol-5-yl)metyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-3-ol (ví dụ 219, bước b) hợp chất ở đề mục được điều chế từ (S)-1-(3-benzyl-5-tert-butyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-3-metylpyrrolidin-3-ol thông qua sự hydro hóa và sau đó phản ứng với 5-(clometyl)-1-metyl-1H-tetrazol. MS (m/e): 373,4 (MH⁺).

Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất (R)-1-(5-tert-butyl-3-((1-metyl-1H-tetrazol-5-yl)metyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-3-ol (ví dụ 219, bước b) hợp chất ở đề mục được điều chế từ (R)-1-(3-benzyl-5-tert-butyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-3-metylpyrrolidin-3-ol thông qua sự hydro hóa và sau đó phản ứng với 5-(clometyl)-1-metyl-1H-tetrazol. MS (m/e): 373,4 (MH⁺).

Ví dụ 228-a và Ví dụ 228-b

(S)-1-(5-tert-butyl-3-((4-metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)metyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-3-metylpyrrolidin-3-ol và (R)-1-(5-tert-butyl-3-((4-metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)metyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-3-metylpyrrolidin-3-ol

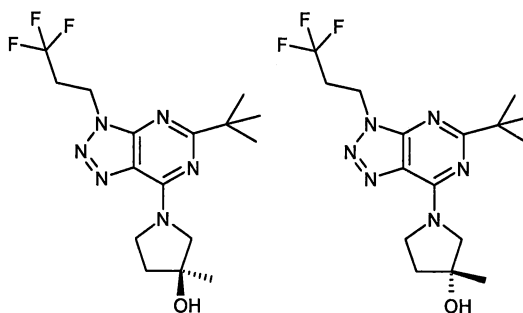


Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất (R)-1-(5-tert-butyl-3-((1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)methyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-3-ol (ví dụ 219, bước b) hợp chất ở đề mục được điều chế từ (S)-1-(3-benzyl-5-tert-butyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-3-methylpyrrolidin-3-ol thông qua sự hydro hóa và sau đó phản ứng với 3-(bromometyl)-4-metyl-1,2,5-oxadiazol. MS (m/e): 373,4 (MH^+).

Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất (R)-1-(5-tert-butyl-3-((1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)methyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-3-ol (ví dụ 219, bước b) hợp chất ở đề mục được điều chế từ (R)-1-(3-benzyl-5-tert-butyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-3-methylpyrrolidin-3-ol thông qua sự hydro hóa và sau đó phản ứng với 3-(bromometyl)-4-metyl-1,2,5-oxadiazol. MS (m/e): 373,4 (MH^+).

Ví dụ 229-a và Ví dụ 229-b

(S)-1-(5-tert-butyl-3-(3,3,3-triflopropyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-3-methylpyrrolidin-3-ol và (R)-1-(5-tert-butyl-3-(3,3,3-triflopropyl)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-d]pyrimidin-7-yl)-3-methylpyrrolidin-3-ol



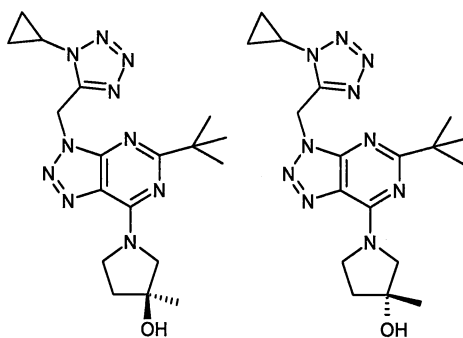
Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất (R)-1-(5-tert-butyl-3-((1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)methyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-3-ol (ví dụ 219, bước b) hợp chất ở đề mục được điều chế từ (S)-1-(3-benzyl-5-tert-

butyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-3-methylpyrrolidin-3-ol thông qua sự hydro hóa và sau đó phản ứng với 3-bromo-1,1,1-triflopropan. MS (m/e): 373,4 (MH^+).

Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất (R)-1-(5-tert-butyl-3-((1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)methyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-3-ol (ví dụ 219, bước b) hợp chất ở đề mục được điều chế từ (R)-1-(3-benzyl-5-tert-butyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-3-methylpyrrolidin-3-ol thông qua sự hydro hóa và sau đó phản ứng với 3-bromo-1,1,1-triflopropan. MS (m/e): 373,4 (MH^+).

Ví dụ 230-a và Ví dụ 230-b

(S)-1-(5-tert-butyl-3-((1-xyclpropyl-1H-tetrazol-5-yl)methyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-3-methylpyrrolidin-3-ol và (R)-1-(5-tert-butyl-3-((1-xyclpropyl-1H-tetrazol-5-yl)methyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-3-methylpyrrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất (R)-1-(5-tert-butyl-3-((1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)methyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-3-ol (ví dụ 219, bước b) hợp chất ở đề mục được điều chế từ (S)-1-(3-benzyl-5-tert-butyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-3-methylpyrrolidin-3-ol thông qua sự hydro hóa và sau đó phản ứng với 5-(clometyl)-1-xyclpropyl-1H-tetrazol. MS (m/e): 399,4 (MH^+).

Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất (R)-1-(5-tert-butyl-3-((1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)methyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-3-ol (ví dụ 219, bước b) hợp chất ở đề mục được điều chế từ (R)-1-(3-benzyl-5-tert-butyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-3-methylpyrrolidin-3-ol thông qua sự

hydro hóa và sau đó phản ứng với 5-(clometyl)-1-xyclopropyl-1H-tetrazol. MS (m/e): 399,4 (MH⁺).

Ví dụ 231

Các thử nghiệm dược lý

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

Thử nghiệm gắn kết phối tử phóng xạ

Việc xác định ái lực của các hợp chất theo sáng chế đối với các thụ thể cannabinoid CB1 được thực hiện bằng cách sử dụng chế phẩm màng ở các lượng được khuyến cáo (PerkinElmer) từ các tế bào phôi thận người (HEK) biểu hiện các thụ thể CNR1 hoặc CNR2 ở người kết hợp lần lượt với 1,5 hoặc 2,6 nM [3H]-CP-55,940 (Perkin Elmer) làm phối tử phóng xạ. Việc gắn kết được tiến hành trong chất đệm gắn kết (Tris 50 mM, MgCl₂ 5 mM, EDTA 2,5 mM, và BSA 0,5% không có axit béo (khối lượng/thể tích), độ pH=7,4 đối với thụ thể CB1 và Tris 50 mM, MgCl₂ 5 mM, EGTA 2,5 mM, và BSA 0,1% không chứa axit béo (khối lượng/thể tích), độ pH=7,4 đối với thụ thể CB2) với tổng thể tích là 0,2 ml trong 1 giờ ở 30°C kết hợp lắc. Dừng phản ứng này bằng cách lọc nhanh qua các đĩa vi lọc phủ polyetylenimin 0,5% (đĩa lọc UniFilter GF/B; Packard). Hoạt tính phóng xạ đã gắn kết được xác định bằng Kí bằng cách sử dụng phép phân tích hồi quy không tuyến tính (Activity Base, ID Business Solution, Limited), với giá trị K_d cho [3H]CP55,940 được xác định từ các thử nghiệm bão hòa. Các hợp chất có công thức (I) có ái lực tuyệt vời đối với thụ thể CB2 với giá trị ái lực dưới 10 µM, cụ thể hơn là từ 1 nM đến 3 µM và cụ thể nhất là từ 1nM đến 100 nM.

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

Thử nghiệm cAMP

Các tế bào CHO biểu hiện các thụ thể CB1 hoặc CB2 ở người được gieo mầm trong khoảng thời gian từ 17 đến 24 giờ trước khi thử nghiệm với mật độ 50,000 tế bào vào mỗi lỗ trong đĩa có 96 lỗ màu đen có đáy phẳng trong suốt (Corning Costar

#3904) trong DMEM (Invitrogen No. 31331), 1x chất bổ sung HT, với huyết thanh bào thai bê 10% và được ủ trong điều kiện CO₂ 5% và nhiệt độ 37°C trong tủ ủ ẩm. Thay môi trường sinh trưởng bằng dung dịch đệm Krebs Ringer Bicarbonat có IBMX 1 mM và được ủ ở nhiệt độ 30°C trong 30 phút. Bổ sung các hợp chất vào để thể tích thử nghiệm cuối cùng là 100 µl và được ủ trong 30 phút ở nhiệt độ 30°C. Sử dụng bộ kit phát hiện cAMP-Nano-TRF, thử nghiệm này được dùng (Roche Diagnostics) bằng cách bổ sung 50 µl chất phản ứng phân cắt (Tris, NaCl, Triton X100 1,5%, NP40 2,5%, NaN₃ 10%) và 50 µl dung dịch phát hiện (20 µM mAb Alexa700-cAMP 1:1, và 48 µM Ruteni-2-AHA-cAMP) và được lắc trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sự chuyển năng lượng phân giải theo thời gian được đo máy bằng bộ đọc TRF (Evotec Technologies GmbH), được trang bị nguồn kích thích là laze ND:YAG. Đèn này được đo hai lần ở bước sóng kích thích ở 355 nm và phát xạ với độ trễ là 100 ns và cổng là 100 ns, tổng thời gian tiếp xúc lần lượt 10 giây ở 730 (độ rộng dải 30 nm) hoặc 645 nm (độ rộng dải 75 nm). Tín hiệu FRET được tính như sau: $FRET = T730-Alexa730-P(T645-B645)$ với $P = Ru730-B730/Ru645-B645$, trong đó T730 là lỗ thử nghiệm được đo ở 730 nm, T645 là lỗ thử nghiệm được đo ở 645 nm, B730 và B645 là đối chứng sử dụng đệm lần lượt được đo ở bước sóng ở 730 nm và 645 nm. Hàm lượng cAMP được xác định từ hàm của đường cong tiêu chuẩn ở nồng độ cAMP kéo dài từ 10 µM đến 0,13 nM.

Giá trị EC₅₀ được xác định bằng cách sử dụng phân tích Activity Base (ID Business Solution, Limited). Giá trị EC₅₀ được xác định cho nhiều chất chủ vận canabinoit được tạo ra từ bước thử nghiệm này phù hợp với các giá trị đã được công bố trong tài liệu khoa học chuyên ngành.

Tất cả các hợp chất là chất chủ vận CB2 với EC₅₀ dưới 3 µM và độ chọn lọc so với CB1 trong thử nghiệm tương ứng là ít nhất 10 lần.

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

Ví dụ	EC ₅₀ trên CB2 ở người [µM]	EC ₅₀ trên CB1 ở người [µM]

Ví dụ	EC ₅₀ trên CB2 ở người [μ M]	EC ₅₀ trên CB1 ở người [μ M]
1	0,0006	1,0641
2	0,0016	0,5552
3	0,0013	0,1598
4	0,0014	0,1902
5	0,0003	0,6318
6	0,0002	0,1648
7	0,0112	>10
8	0,6474	>10
9	0,0176	>10
10	0,0024	0,4039
11	0,0032	1,0938
12	0,0016	1,1067
13	0,0123	>10
14	0,0021	1,2305
15	0,0032	0,9695
16	0,286	>10
17	0,0087	>10
18	0,0466	>10

Ví dụ	EC ₅₀ trên CB2 ở người [μM]	EC ₅₀ trên CB1 ở người [μM]
19	0,0017	0,1312
20	0,0017	0,3463
21	0,0027	0,6011
22	0,0024	1,4993
23	0,0754	>10
24	0,003	0,4758
25	0,031	0,9191
26	0,0011	0,8661
27	0,0051	>10
28	0,0112	>10
29	0,0125	1,6317
30	0,0269	>10
31	0,0098	1,263
32	0,0207	>10
33	0,0025	0,764
34	0,0275	2,2735
35	0,0036	>10
36	0,0006	0,4325

Ví dụ	EC ₅₀ trên CB2 ở người [μ M]	EC ₅₀ trên CB1 ở người [μ M]
37	0,0003	0,4918
38	0,0182	0,3611
39	0,0079	1,332
40	0,0116	>10
41	0,0365	1,2194
42	0,0003	0,9908
43	0,0012	0,6261
44	0,001	>10
45	0,0522	>10
46	0,0044	2,3134
47	0,0202	>10
48	0,0083	>10
49	0,0011	0,1555
50	0,001	0,1394
51	0,0024	>10
52	0,0208	>10
53	0,015	>10
54	0,0028	>10

Ví dụ	EC ₅₀ trên CB2 ở người [μM]	EC ₅₀ trên CB1 ở người [μM]
55	0,0104	>10
56	0,0165	>10
57	0,0123	>10
58	0,3375	>10
59	0,0023	>10
60	0,0025	>10
61	0,0132	>10
62	0,0033	>10
63	0,0182	>10
64	0,0023	>10
65	0,0009	0,2202
66	0,002	>10
67	0,0002	0,1625
68	0,0007	>10
69	0,0003	0,276
70	0,0001	0,0508
71	0,0004	>10
72	0,0001	0,041

Ví dụ	EC ₅₀ trên CB2 ở người [μ M]	EC ₅₀ trên CB1 ở người [μ M]
73	0,0001	0,0609
74	0,0001	0,0559
75	0,0002	0,0978
76	0,0023	>10
77	0,0008	>10
78	0,0001	0,1433
79	0,0001	0,0823
80	0,0003	0,0693
81	0,0001	0,0689
82	0,0002	0,2523
83	0,0001	0,2834
84	0,0012	0,451
85	0,0002	>10
86	0,0004	0,371
87	0,001	0,2698
88	0,0009	0,3907
89	0,0003	0,4632
90	0,0005	0,3701

Ví dụ	EC ₅₀ trên CB2 ở người [μ M]	EC ₅₀ trên CB1 ở người [μ M]
91	0,0003	
92	0,3499	
93	0,0045	>10
94	0,001	>10
95	0,0015	
96	0,0001	0,1667
97	0,0001	0,0623
98	0,0001	0,098
99	0,0002	0,4973
100	0,0001	0,11
101	0,0001	>10
102	0,0006	>10
103	0,0004	0,4147
104	0,0009	>10
105	0,0065	>10
106	0,0048	>10
107	0,2838	
108	0,0003	>10

Ví dụ	EC ₅₀ trên CB2 ở người [μ M]	EC ₅₀ trên CB1 ở người [μ M]
109	0,0005	>10
110	0,0002	0,2503
111	0,0002	0,1366
112	0,0001	0,0047
113	0,0002	0,2013
114	0,0004	>10
115	0,0004	>10
116	0,003	>10
117	0,0002	>10
118	0,0009	>10
119	0,0003	0,091
120	0,0007	0,1812
121	0,0003	>10
122	0,0013	>10
123	0,0008	0,3059
124	0,0003	0,2759
125	0,0019	>10
126	0,0003	0,4964

Ví dụ	EC ₅₀ trên CB2 ở người [μM]	EC ₅₀ trên CB1 ở người [μM]
127	0,0004	>10
128	0,0004	>10
129	0,0001	0,6702
130	0,0005	0,5644
131	0,0001	>10
132	0,0007	>10
133	0,0044	>10
134	0,0003	0,2341
135	0,0004	1,397
136	0,0002	>10
137	0,0182	>10
138	0,0004	>10
139	0,0003	>10
140	0,0001	>10
141	0,0005	>10
142	0,0002	>10
143	0,0001	>10
144	0,0004	0,1227

Ví dụ	EC ₅₀ trên CB2 ở người [μM]	EC ₅₀ trên CB1 ở người [μM]
145	0,0002	2,2486
146	0,0005	>10
147	0,0003	0,209
148	0,0004	>10
149	0,0174	>10
150	0,0363	>10
151	0,0014	>10
152	0,0105	>10
153	0,0119	>10
154	0,0025	>10
155	0,003	>10
156	0,0056	>10
157	0,0001	>10
158	0,2536	>10
159	0,0358	>10
160	0,0007	>10
161	0,0825	>10
162	0,0277	>10

Ví dụ	EC ₅₀ trên CB2 ở người [μM]	EC ₅₀ trên CB1 ở người [μM]
163	0,0055	>10
164	0,0008	>10
165	0,0535	>10
166	0,018	>10
167	0,0038	>10
168	0,0094	>10
169	0,1988	>10
170	0,1937	>10
171	0,0542	>10
172	0,0041	>10
173	0,0003	>10
174	0,002	>10
175	0,0015	>10
176	0,0005	2,0022
177	0,0011	>10
178	0,0009	1,8873
179	0,002	>10
180	0,0528	>10

Ví dụ	EC ₅₀ trên CB2 ở người [μM]	EC ₅₀ trên CB1 ở người [μM]
181	0,0594	>10
182	0,0139	>10
183	0,0042	>10
184	0,1124	>10
185	0,0268	>10
186	0,0003	0,1374
187	0,0008	0,1191
188	0,001	>10
189	0,0332	>10
190	0,0726	>10
191	0,1734	>10
192	0,022	>10
193	0,5929	>10
194	0,2846	>10
195	0,4671	>10
196	0,1188	>10
197	0,2574	>10
198	0,0128	1,7086

Ví dụ	EC ₅₀ trên CB2 ở người [μ M]	EC ₅₀ trên CB1 ở người [μ M]
199	0,183	>10
200	0,1782	>10
201	0,0657	>10
202	0,0868	>10
203	0,0531	>10
204	0,0005	>10
205	0,0122	>10
206	0,0113	>10
207	0,068	>10
208	0,0092	>10
209	0,016	>10
210	0,0167	>10
211	0,0986	>10
212	0,022	>10
213	0,0596	>10
214	0,0094	>10
215	0,0247	>10
216	0,0104	>10

Ví dụ	EC ₅₀ trên CB2 ở người [μM]	EC ₅₀ trên CB1 ở người [μM]
217	0,0033	>10
218	0,0005	>10
219	0,0329	>10
220	0,0047	>10
221-a	0,003	1,8045
221-b	0,007	0,8526
222-a	0,0008	0,8939
222-b	0,0052	>10
223-a	0,0004	0,2412
223-b	0,003	0,2461
224-a	0,0011	0,8986
224-b	0,0064	>10
225-a	0,0291	>10
225-b	0,1748	>10
226-a	0,057	>10
226-b	0,2326	>10
227-a	0,0187	>10
227-b	0,0435	>10

Ví dụ	EC ₅₀ trên CB2 ở người [μ M]	EC ₅₀ trên CB1 ở người [μ M]
228-a	0,0018	>10
228-b	0,0033	>10
229-a	0,0304	>10
229-b	0,0374	>10
230-a	0,0027	>10
230-b	0,0136	>10

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

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

Ví dụ A

Các viên nén được bao màng chứa các thành phần sau có thể được bào chế theo cách thông thường:

Các thành phần	Cho mỗi viên nén	
Nhân:		
Hợp chất có công thức (I)	10,0 mg	200,0 mg
Xenluloza vi tinh thể	23,5 mg	43,5 mg
Lactoza ngâm nước	60,0 mg	70,0 mg
Povidon K30	12,5 mg	15,0 mg
Natri tinh bột glycolat	12,5 mg	17,0 mg
Magie stearat	1,5 mg	4,5 mg
(Khối lượng nhân)	120,0 mg	350,0 mg
Màng bao:		
Hydroxypropyl metyl xenluloza	3,5 mg	7,0 mg
Polyetylen glycol 6000	0,8 mg	1,6 mg
Bột talc	1,3 mg	2,6 mg
Sắt oxit (màu vàng)	0,8 mg	1,6 mg
Titan dioxit	0,8 mg	1,6 mg

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

Ví dụ B

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

Các thành phần	Cho mỗi viên nang
Hợp chất có công thức (I)	25,0 mg
Lactoza	150,0 mg
Tinh bột ngô	20,0 mg
Bột talc	5,0 mg

Các thành phần được cho qua rây và được trộn và được nhồi vào các viên nang có cỡ số 2.

Ví dụ C

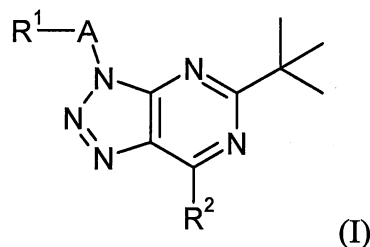
Dung dịch thuốc tiêm có thể có chứa thành phần sau:

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

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

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



trong đó:

A là alkyl, hydroxyalkyl, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{SO}_2-$ hoặc không có mặt;

R^1 là hydro, alkyl, haloalkyl, hydroxyl, alkoxy, haloalkoxy, phenyl, halophenyl, alkoxyphenyl, haloalkylphenyl, haloalkoxyphenyl, (halo)(haloalkyl)phenyl, xyanophenyl, hydroxyalkoxyphenyl, alkylsulfonylphenyl, alkylsulfonylaminophenyl, xyano, xycloalkyl, xycloalkylalkoxy, amino, (alkylsulfonyl)(alkyl)[1,2,4]triazolyl, (halo)(dialkylamino)pyridinyl, (alkyl)(oxy)pyridinyl, nitrobenzo[1,2,5]oxadiazolylaminopyridinyl, heteroxyclyl, alkylheteroxyclyl, hydroxyheteroxyclyl, alkylheteroxyclyl, heteroaryl, haloheteroaryl, alkylheteroaryl, xycloalkylheteroaryl hoặc haloalkylheteroaryl, trong đó heteroxyclyl là vòng cacbon có ba đến tám cạnh chứa ít nhất một nguyên tử nitơ hoặc nguyên tử oxy, và trong đó heteroaryl là pyridinyl, pyrazolyl, oxadiazolyl, furazanyl, tetrazolyl hoặc triazolyl;

R^2 là halogen hoặc $-\text{NR}^3\text{R}^4$ hoặc $-\text{OR}^5$;

một trong nhóm R^3 và R^4 là hydro hoặc alkyl và nhóm còn lại là alkyl hoặc xycloalkyl;

hoặc R^3 và R^4 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành heteroxyclyl hoặc heteroxyclyl được thế, trong đó heteroxyclyl là morpholinyl, piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptyl, azetidiny, thiazolidinyl, thiomorpholinyl, dioxothiomorpholinyl, oxazepanyl, 2-oxa-6-azaspiro[3.4]octyl, 6-oxa-1-azaspiro[3.3]heptyl, 2-oxa-5-aza-spiro[3.4]octyl, isoxazolidinyl,

aziridinyl, dioxoisothiazolidinyl hoặc oxopyrolidinyl và trong đó heteroxycyl được thể là heteroxycyl được thể bằng từ một đến bốn phần tử thể độc lập được chọn từ alkyl, halogen, hydroxyl, alkoxy, hydroxyalkyl, carboxyl, alkoxyalkyl, xyano, alkylamino, dialkylamino, alkylcarbonylamino, alkylcarbonyl(alkylamino), phenyl, alkoxycarbonyl, aminoalkyl, alkylpyrazolyl hoặc alkylisoxazolyl;

R⁵ là alkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, haloalkyl hoặc oxetanyl;

hoặc muối được dụng hoặc este của nó;

trong đó:

"alkyl", một mình hoặc kết hợp với nhóm khác, là nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 8 nguyên tử cacbon;

"xycloalkyl", một mình hoặc kết hợp với nhóm khác, là vòng xycloalkyl có 3 đến 8 nguyên tử cacbon; và

"alkoxy", một mình hoặc kết hợp với nhóm khác, là nhóm có công thức alkyl-O-;

với điều kiện không bao gồm hợp chất 3-[(2-clophenyl)metyl]-5-(1,1-dimetyletyl)-7-(4-morpholiny)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin và N-xyclopropyl-5-(1,1-dimetyletyl)-3-(phenylmetyl)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-amin.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó A là alkyl hoặc hydroxyalkyl.
3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó A là -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH(CH₃)- hoặc -CH(OH)CH₂-.
4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó R¹ là hydro, alkyl, haloalkyl, hydroxyl, alkoxy, phenyl, halophenyl, alkoxyphenyl, haloalkylphenyl, haloalkoxyphenyl, alkylsulfonylphenyl, xyanophenyl, xycloalkyl, alkylheteroxycyl, hydroxyheteroxycyl, heteroaryl, xycloalkylheteroaryl, haloheteroaryl hoặc alkylheteroaryl, trong đó heteroxycyl là vòng cacbon có ít nhất một nguyên tử nitơ và trong đó heteroaryl là pyridinyl, pyrazolyl, oxadiazolyl, tetrazolyl hoặc furazanyl.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó R^1 là haloalkyl, phenyl, halophenyl, haloalkylphenyl, xyanophenyl, alkylsulfonylphenyl, xycloalkyl, heteroaryl, xycloalkylheteroaryl, haloheteroaryl hoặc alkylheteroaryl, trong đó heteroaryl là pyridinyl, pyrazolyl, oxadiazolyl, tetrazolyl hoặc furazanyl.
6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó R^1 là clophenyl, xyclohexyl, diclophenyl, pyridinyl, clopyridinyl, diclopyridinyl, triflometyl, clodiflophenyl, triflometylphenyl, xyanophenyl, phenyl, metylsulfonylphenyl, metyltetrazolyl, metylfurazanyl hoặc xyclopropyltetrazolyl.
7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó một trong nhóm R^3 và R^4 là hydro hoặc etyl và nhóm còn lại là etyl hoặc xyclohexyl.
8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó R^3 và R^4 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành heteroxyclyl hoặc heteroxyclyl được thế, trong đó heteroxyclyl là piperidinyl, pyrrolidinyl, azetidinyl hoặc 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptyl, và trong đó heteroxyclyl được thế là heteroxyclyl được thế bằng từ một đến bốn phần tử thế độc lập được chọn từ alkyl, halogen, hydroxyl, hydroxyalkyl và alkoxyalkyl.
9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó R^3 và R^4 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành diflopiperidinyl, diflopyrrolidinyl, difloazetidinyl, (metyl)(hydroxyl)azetidinyl, hydroxypyrrolidinyl, hydroxymetylpyrrolidinyl, tetraflopyrrolidinyl, metoxymetylpyrrolidinyl, (hydroxyl)(hydroxymetyl)pyrrolidinyl, (metyl)(hydroxyl)pyrrolidinyl hoặc 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptyl.
10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó R^5 là metyl, etyl, isopropyl, pentyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclopropylmetyl, xyclopropyletyl, triflopropyl hoặc oxetanyl.
11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, hợp chất này được chọn từ:
 5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-7-(piperidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;
 5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-7-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

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

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

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

5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-N-ethyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-amin;

5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-N-xyclohexyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-amin;

5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-N,N-diethyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-amin;

6-(5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan;

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

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

1-(5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)azetidin-3-ol;

1-(5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-3-methylazetidin-3-ol;

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

(2S,6R)-4-(5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-2,6-dimethylmorpholin;

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

(4-(5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)morpholin-2-yl)metanol;

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

- 4-(5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)thiomorpholin;
- 5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-(1,1-dioxo-1λ6-thiomorpholin-4-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;
- 4-(5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-1,4-oxazepan;
- 4-(5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethylmorpholin;
- 4-(5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-3,3-dimethylmorpholin;
- 5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-7-((2R,5R)-2,5-dimethylpyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;
- (S)-1-(5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-3-ol;
- (R)-1-(5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-3-ol;
- 5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-7-(3-metoxypyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;
- 5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-7-(2,2-dimethylpyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;
- 5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-7-(2-methylpyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;
- 6-(5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-2-oxa-6-azaspiro[3.4]octan;
- 1-(5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)piperidin-4-ol;
- (S)-1-(5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)piperidin-3-ol;

- (R)-1-(5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)piperidin-3-ol;
- 1-(5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-6-oxa-1-azaspiro[3.3]heptan;
- (S)-5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-7-(3-flopyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;
- (R)-(1-(5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrolidin-2-yl)metanol;
- (S)-(1-(5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrolidin-2-yl)metanol;
- 2-(5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)morpholin;
- 2-(5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)isoxazolidin;
- 7-(aziridin-1-yl)-5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;
- (R)-5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-7-(3-flopyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;
- 5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-7-(3,3,4,4-tetraflopyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;
- (R)-5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-7-(2-(metoxymetyl)pyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;
- (S)-5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-7-(2-(metoxymetyl)pyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;
- (2S,4S)-1-(5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-4-flopyrolidin-2-carbonitril;
- 5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-(1,1-dioxo-1λ6-isothiazolidin-2-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;
- (4-(5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)morpholin-3-yl)metanol;

- (R)-1-(5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-2-carbonitril;
- (S)-1-(5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-2-carbonitril;
- (2S,3S)-1-(5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-3-ol;
- (2S,3R)-1-(5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-3-ol;
- 5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-(2-oxa-5-aza-spiro[3.4]oct-5-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;
- 1-[5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-3-methylpyrrolidin-3-ol;
- (3R,4R)-1-[5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3,4-diol;
- (3S,4R)-1-[5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3,4-diol;
- 4-(5-tert-butyl-3-(4-metoxybenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)morpholin;
- 4-(5-tert-butyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)morpholin;
- 5-tert-butyl-3-(2-clo-4-flo-benzyl)-7-morpholin-4-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;
- 5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-3-(4-metoxy-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;
- 5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-3-ethyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;
- 5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-3-(2-metoxy-ethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;
- 2-[5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-etanol;

5-tert-butyl-3-cyclohexylmethyl-7-(3,3-difluoro-pyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-3-(3-chloro-benzyl)-7-(3,3-difluoro-pyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-3-(4-chloro-benzyl)-7-(3,3-difluoro-pyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-3-(2,3-dichloro-benzyl)-7-(3,3-difluoro-pyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-3-(2,4-dichloro-benzyl)-7-(3,3-difluoro-pyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-3-(2,5-dichloro-benzyl)-7-(3,3-difluoro-pyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-3-(2,6-dichloro-benzyl)-7-(3,3-difluoro-pyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-3-(2-chloro-4-fluoro-benzyl)-7-(3,3-difluoro-pyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-3-(2-chloro-6-fluoro-benzyl)-7-(3,3-difluoro-pyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-7-(3,3-difluoro-pyrrolidin-1-yl)-3-pyridin-2-ylmethyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-7-(3,3-difluoro-pyrrolidin-1-yl)-3-pyridin-3-ylmethyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-7-(3,3-difluoro-pyrrolidin-1-yl)-3-pyridin-4-ylmethyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-7-(3,3-difluoro-pyrrolidin-1-yl)-3-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-3-(2-chloro-4,5-difluoro-benzyl)-7-(3,3-difluoro-pyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-3-(2-clo-3,6-diflo-benzyl)-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

3-(2-Bromo-benzyl)-5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3-(2-triflometyl-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3-(2-metoxy-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3-(2-triflometoxy-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

2-[5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-ylmetyl]-benzonitril;

5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3-phenetyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

2-[5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-1-phenyl-etanon;

5-tert-butyl-3-[(R)-1-(2-clo-phenyl)-etyl]-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-3-[(S)-1-(2-clo-phenyl)-etyl]-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

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

5-tert-butyl-3-(2-clo-3-flo-benzyl)-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-3-(2-clo-5-flo-benzyl)-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3-oxetan-3-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

[5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-(2-clo-phenyl)-metanon;

(3S,5R)-1-[5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-5-hydroxymetyl-pyrolidin-3-ol;

{(R)-1-[5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-4,4-diflo-pyrolidin-2-yl}-metanol;

(R)-1-[5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-4,4-diflo-pyrolidin-3-ol;

5-tert-butyl-3-(2,6-diclo-3-flo-benzyl)-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-3-(2-clo-pyridin-3-ylmetyl)-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-3-(3-clo-pyridin-2-ylmetyl)-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-3-(2,5-diclo-pyridin-3-ylmetyl)-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-3-(3,6-diclo-pyridin-2-ylmetyl)-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3-(4-metyl-furazan-3-ylmetyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

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

5-tert-butyl-3-[2-(2-clo-phenyl)-etyl]-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-3-[2-(3-clo-phenyl)-etyl]-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-3-[2-(4-clo-phenyl)-etyl]-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

- (S)-1-[5-tert-butyl-3-(4-methoxy-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-ol;
- 5-tert-butyl-3-(2-clo-benzensulfonyl)-7-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;
- 5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-3-(R)-tetrahydro-furan-3-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;
- 5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-3-(S)-tetrahydro-furan-3-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;
- 2-[5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-[1,2,3]triazolo[[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-1-(2-clo-phenyl)-etanon;
- 5-tert-butyl-3-(2,3-diclo-6-flo-benzyl)-7-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;
- 5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-3-(2-metansulfonyl-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[[4,5-d]pyrimidin;
- 5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-3-(2-pyridin-2-yl-etyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;
- 5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-3-(3-metyl-oxetan-3-ylmetyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;
- 2-[5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-[1,2,3]triazolo[[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-1-(3-clo-phenyl)-etanon;
- 2-[5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-1-(4-clo-phenyl)-etanon;
- 2-[5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-1-pyridin-3-yl-etanon;
- 2-[5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-1-pyridin-4-yl-etanon;
- 5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-3-(2,3,6-triclo-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

- 5-tert-butyl-3-(2-clo-3-triflometyl-benzyl)-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;
- 5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3-(2-pyridin-3-yl-etyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;
- 5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3-(2-pyridin-4-yl-etyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;
- 5-tert-butyl-3-(2,3-diclo-6-triflometyl-benzyl)-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;
- 5-tert-butyl-3-(3,4-diclo-pyridin-2-ylmetyl)-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;
- 5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3-(1,1-dioxo-1λ6-thietan-3-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;
- 5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3-(1,1-dioxo-tetrahydro-1λ6-thiophen-3-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;
- 2-[5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-[1,2,3]triazolo[[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-1-pyridin-2-yl-etanon;
- 5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3-(5-metyl-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmetyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;
- 5-tert-butyl-3-(3-clo-pyridin-4-ylmetyl)-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;
- 5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3-(5-metyl-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmetyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;
- 5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3-(1-metyl-1H-tetrazol-5-ylmetyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;
- 5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3-(2-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-ylmetyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;
- 5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3-(5-metansulfonyl-4-metyl-4H-[1,2,4]triazol-3-ylmetyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

{3-[5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-ylmethyl]-5-clo-pyridin-4-yl}-dimethyl-amin;

5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3-(3-triflometyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

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

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

(S)-1-[5-tert-butyl-3-(3-clo-pyridin-2-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrolidin-3-ol;

(S)-1-[5-tert-butyl-3-(3,6-diclo-pyridin-2-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrolidin-3-ol;

(S)-1-[5-tert-butyl-3-(2-clo-pyridin-3-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrolidin-3-ol;

(S)-1-[5-tert-butyl-3-(2,3-diclo-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrolidin-3-ol;

(S)-1-[5-tert-butyl-3-(2-triflometyl-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrolidin-3-ol;

(S)-1-[5-tert-butyl-3-(2-metansulfonyl-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrolidin-3-ol;

5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3-(2,5-dimetyl-2H-pyrazol-3-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3-(3-metyl-3H-[1,2,3]triazol-4-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3-(4,5-dimetyl-4H-[1,2,4]triazol-3-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3-(2-metyl-1-oxy-pyridin-3-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

- (S)-1-[5-tert-butyl-3-(3,4-diclo-pyridin-2-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-ol;
- (S)-1-[5-tert-butyl-3-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-ol;
- (S)-1-[5-tert-butyl-3-(5-methyl-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-ol;
- (S)-1-[5-tert-butyl-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-ol;
- (S)-1-[5-tert-butyl-3-(2-methyl-2H-[1,2,4]triazol-3-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-ol;
- (S)-1-[5-tert-butyl-3-(4,5-dimethyl-4H-[1,2,4]triazol-3-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-ol;
- (S)-1-[5-tert-butyl-3-(3-methyl-3H-[1,2,3]triazol-4-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-ol;
- (S)-1-[5-tert-butyl-3-(2,5-dimethyl-2H-pyrazol-3-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-ol;
- 5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-3-(3-triflomethyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;
- 5-tert-butyl-3-(1-xyclopropyl-1H-tetrazol-5-ylmethyl)-7-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;
- (S)-1-{5-tert-butyl-3-[2-(7-nitro-benzo[1,2,5]oxadiazol-4-ylamino)-pyridin-3-ylmethyl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl}-pyrrolidin-3-ol;
- (2S,3S)-1-[5-tert-butyl-3-(4-methoxy-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-2-hydroxymethyl-pyrrolidin-3-ol;
- (S)-1-[5-tert-butyl-3-(1-xyclopropyl-1H-tetrazol-5-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-ol;
- (S)-1-[5-tert-butyl-3-(2,5-dimethyl-2H-[1,2,4]triazol-3-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-ol;

(S)-1-[5-tert-butyl-3-(2-methyl-1-oxy-pyridin-3-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-ol;

5-tert-butyl-7-(3,3-difluoro-pyrrolidin-1-yl)-3-(2,5-dimethyl-2H-[1,2,4]triazol-3-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

(2S,3S)-1-[5-tert-butyl-3-(4-methyl-furazan-3-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-2-hydroxymethyl-pyrrolidin-3-ol;

(2S,3S)-1-[5-tert-butyl-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-2-hydroxymethyl-pyrrolidin-3-ol;

(2S,3S)-1-[5-tert-butyl-3-(1-cyclopropyl-1H-tetrazol-5-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-2-hydroxymethyl-pyrrolidin-3-ol;

(2S,3S)-1-[5-tert-butyl-3-(3-chloro-pyridin-2-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-2-hydroxymethyl-pyrrolidin-3-ol;

(2S,3S)-1-[5-tert-butyl-3-(2-metansulfonyl-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-2-hydroxymethyl-pyrrolidin-3-ol;

(2S,3S)-1-[5-tert-butyl-3-(2-methyl-2H-[1,2,4]triazol-3-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-2-hydroxymethyl-pyrrolidin-3-ol;

(2S,3S)-1-[5-tert-butyl-3-(4,5-dimethyl-4H-[1,2,4]triazol-3-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-2-hydroxymethyl-pyrrolidin-3-ol;

(2S,3S)-1-[5-tert-butyl-3-(3-methyl-3H-[1,2,3]triazol-4-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-2-hydroxymethyl-pyrrolidin-3-ol;

(2S,3S)-1-[5-tert-butyl-3-(2-chloro-pyridin-3-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-2-hydroxymethyl-pyrrolidin-3-ol;

5-tert-butyl-3-(4-methyl-furazan-3-ylmethyl)-7-(3,3,4,4-tetrafluoro-pyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

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

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

- 5-tert-butyl-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-ylmethyl)-7-(3,3,4,4-tetrafluoro-pyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;
- 5-tert-butyl-3-(4,5-dimethyl-4H-[1,2,4]triazol-3-ylmethyl)-7-(3,3,4,4-tetrafluoro-pyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;
- 5-tert-butyl-3-(3-methyl-3H-[1,2,3]triazol-4-ylmethyl)-7-(3,3,4,4-tetrafluoro-pyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;
- 5-tert-butyl-3-(4-methyl-furazan-3-ylmethyl)-7-(2-oxa-6-aza-spiro[3.3]hept-6-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;
- 5-tert-butyl-3-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl)-7-(2-oxa-6-aza-spiro[3.3]hept-6-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;
- 5-tert-butyl-3-(5-methyl-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmethyl)-7-(2-oxa-6-aza-spiro[3.3]hept-6-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;
- 5-tert-butyl-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-ylmethyl)-7-(2-oxa-6-aza-spiro[3.3]hept-6-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;
- 5-tert-butyl-3-(1-cyclopropyl-1H-tetrazol-5-ylmethyl)-7-(2-oxa-6-aza-spiro[3.3]hept-6-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;
- 5-tert-butyl-3-(4,5-dimethyl-4H-[1,2,4]triazol-3-ylmethyl)-7-(2-oxa-6-aza-spiro[3.3]hept-6-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;
- 5-tert-butyl-3-(3-methyl-3H-[1,2,3]triazol-4-ylmethyl)-7-(2-oxa-6-aza-spiro[3.3]hept-6-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;
- 5-tert-butyl-3-(2-metansulfonyl-benzyl)-7-(2-oxa-6-aza-spiro[3.3]hept-6-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;
- 5-tert-butyl-3-(3-chloro-pyridin-2-ylmethyl)-7-(2-oxa-6-aza-spiro[3.3]hept-6-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;
- 1-[5-tert-butyl-3-(2-chloro-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-one;
- 5-tert-butyl-3-(2-chloro-benzyl)-7-(3,3-dimethyl-pyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

{1-[5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-yl}-metyl-amin;

{1-[5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-yl} -dimetyl-amin;

N-{(S)-1-[5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-yl}-axetamit;

N-{(R)-1-[5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-yl}-axetamit;

N-{1-[5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-yl}-N-metyl-axetamit;

5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-(3-phenyl-pyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

N-{1-[5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-yl}-N-etyl-axetamit;

metyl este của axit 1-[5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-azetidin-3-carboxylic;

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

C-{(S)-1-[5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-2-yl}-metylamin;

5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-[2-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-pyrrolidin-1-yl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-[2-(2-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-pyrrolidin-1-yl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-[2-(3-metyl-isoxazol-5-yl)-pyrrolidin-1-yl]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

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

1-[5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-ol;

5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-xyclobutoxy-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-(oxetan-3-yloxy)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-metoxo-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-etoxo-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-isopropoxy-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-xyclopropylmetoxo-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-(1-xyclopropyl-etoxo)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-xyclopentyloxy-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-(2,2-dimetyl-propoxy)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-(2,2,2-triflo-1-metyl-etoxo)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-((S)-2,2,2-triflo-1-metyl-etoxo)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-((R)-2,2,2-triflo-1-metyl-etoxo)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

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

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

(R)-1-(5-tert-butyl-3-((1-metyl-1H-tetrazol-5-yl)metyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-3-ol;

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

(S)-1-(5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-3-methylpyrrolidin-3-ol;

(R)-1-(5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-3-methylpyrrolidin-3-ol;

(S)-1-(5-tert-butyl-3-(2-(triflomethyl)benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-3-methylpyrrolidin-3-ol;

(R)-1-(5-tert-butyl-3-(2-(triflomethyl)benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-3-methylpyrrolidin-3-ol;

(S)-1-(5-tert-butyl-3-(2-(methylsulfonyl)benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-3-methylpyrrolidin-3-ol;

(R)-1-(5-tert-butyl-3-(2-(methylsulfonyl)benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-3-methylpyrrolidin-3-ol;

(S)-1-(5-tert-butyl-3-((3-clopyridin-2-yl)methyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-3-methylpyrrolidin-3-ol;

(R)-1-(5-tert-butyl-3-((3-clopyridin-2-yl)methyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-3-methylpyrrolidin-3-ol;

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

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

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

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

(S)-1-(5-tert-butyl-3-((1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)methyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-3-methylpyrrolidin-3-ol;

(R)-1-(5-tert-butyl-3-((1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)methyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-3-methylpyrrolidin-3-ol;

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

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

(S)-1-(5-tert-butyl-3-(3,3,3-triflopropyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-3-methylpyrrolidin-3-ol;

(R)-1-(5-tert-butyl-3-(3,3,3-triflopropyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-3-methylpyrrolidin-3-ol;

(S)-1-(5-tert-butyl-3-((1-xylopropyl-1H-tetrazol-5-yl)methyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-3-methylpyrrolidin-3-ol; và

(R)-1-(5-tert-butyl-3-((1-xylopropyl-1H-tetrazol-5-yl)methyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-3-methylpyrrolidin-3-ol.

12. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, hợp chất này được chọn từ

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

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

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

1-(5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-3-methylazetidin-3-ol;

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

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

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

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

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

1-[5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-3-metyl-pyrrolidin-3-ol;

5-tert-butyl-3-xyclohexylmetyl-7-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-3-(2,6-diclo-benzyl)-7-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-3-pyridin-2-ylmetyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-3-pyridin-3-ylmetyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-3-(2,2,2-triflo-etyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-3-(2-clo-3,6-diflo-benzyl)-7-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-3-(2-triflometyl-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-d]pyrimidin;

2-[5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-ylmetyl]-benzonitril;

5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-3-phenetyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-3-[(R)-1-(2-clo-phenyl)-etyl]-7-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

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

5-tert-butyl-3-(3-clo-pyridin-2-ylmethyl)-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-3-(3,6-diclo-pyridin-2-ylmethyl)-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-7-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-3-(2-methyl-2H-[1,2,4]triazol-3-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

(S)-1-[5-tert-butyl-3-(4-methyl-furazan-3-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrolidin-3-ol;

(S)-1-[5-tert-butyl-3-(3-clo-pyridin-2-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrolidin-3-ol;

(S)-1-[5-tert-butyl-3-(2-clo-pyridin-3-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrolidin-3-ol;

(S)-1-[5-tert-butyl-3-(2-metansulfonyl-benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrolidin-3-ol;

(S)-1-[5-tert-butyl-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrolidin-3-ol;

(S)-1-[5-tert-butyl-3-(1-xyelopropyl-1H-tetrazol-5-ylmethyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrolidin-3-ol;

5-tert-butyl-3-(4-methyl-furazan-3-ylmethyl)-7-(3,3,4,4-tetraflo-pyrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-3-(3-clo-pyridin-2-ylmethyl)-7-(2-oxa-6-aza-spiro[3.3]hept-6-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

5-tert-butyl-3-(2-clo-benzyl)-7-((R)-2,2,2-triflo-1-methyl-etoxy)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin;

(S)-1-(5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-3-methylpyrolidin-3-ol;

(R)-1-(5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-3-methylpyrrolidin-3-ol;

(S)-1-(5-tert-butyl-3-(2-(triflometyl)benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-3-methylpyrrolidin-3-ol;

(R)-1-(5-tert-butyl-3-(2-(triflometyl)benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-3-methylpyrrolidin-3-ol;

(S)-1-(5-tert-butyl-3-(2-(metylsulfonyl)benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-3-methylpyrrolidin-3-ol; và

(R)-1-(5-tert-butyl-3-(2-(metylsulfonyl)benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-3-methylpyrrolidin-3-ol.

13. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, hợp chất này là (S)-1-(5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-3-ol.

14. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, hợp chất này là 5-tert-butyl-3-(2-clobenzyl)-7-(3,3,4,4-tetraflopyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin.

15. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, hợp chất này là 5-tert-butyl-3-(2-clo-3,6-diflo-benzyl)-7-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin.

16. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, hợp chất này là 5-tert-butyl-3-(3-clo-pyridin-2-ylmetyl)-7-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d] pyrimidin.

17. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, hợp chất này là (S)-1-[5-tert-butyl-3-(4-metyl-furazan-3-ylmetyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-ol.

18. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, hợp chất này là (S)-1-[5-tert-butyl-3-(3-clo-pyridin-2-ylmetyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-ol.

19. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, hợp chất này là (S)-1-[5-tert-butyl-3-(2-clo-pyridin-3-ylmetyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-ol.

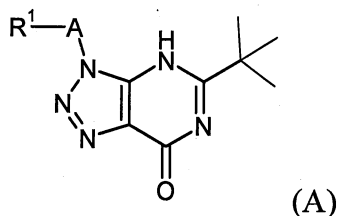
20. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, hợp chất này là (S)-1-[5-tert-butyl-3-(1-metyl-1H-tetrazol-5-ylmetyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-pyrrolidin-3-ol.

21. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, hợp chất này là (R)-1-(5-tert-butyl-3-((1-metyl-1H-tetrazol-5-yl)metyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-3-ol.

22. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, hợp chất này là (S)-1-(5-tert-butyl-3-(2-(triflometyl)benzyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)-3-metylpyrrolidin-3-ol.

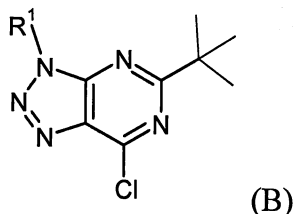
23. Quy trình điều chế hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, quy trình này bao gồm bước:

(a) phản ứng của hợp chất có công thức (A), tautome của nó hoặc hỗn hợp của các tautome của nó:



với sự có mặt của thuốc thử halogen hóa và tùy ý với bazơ; hoặc

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



với sự có mặt của NHR^3R^4 và tùy ý với một bazơ;

trong đó A, R^1 , R^3 và R^4 được xác định theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10.

24. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 22 và chất mang không có tác dụng điều trị bệnh.