



(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) 
1-0021494

(51)⁷ **C07D 473/16, 473/18, 473/34, 519/00,** (13) **B**
A61K 31/52, A61P 3/00, 1/00, 9/00,
25/00, 29/00

(21) 1-2015-04146

(22) 28.04.2014

(86) PCT/EP2014/058545 28.04.2014

(87) WO2014/177490 06.11.2014

(30) 13166293.4 02.05.2013 EP

(45) 26.08.2019 377

(43) 25.03.2016 336

(73) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)

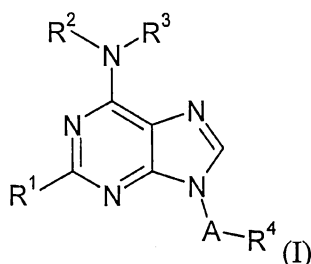
Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel, Switzerland

(72) BENDELS, Stefanie (DE), GRETHER, Uwe (DE), KIMBARA, Atsushi (JP),
NETTEKOVEN, Matthias (DE), ROEVER, Stephan (DE), ROGERS-EVANS, Mark
(GB), SCHULZ-GASCH, Tanja (DE)

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

(54) **HỢP CHẤT PURIN, 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 và R¹ đến R⁴ là như được xác định trong bản mô tả và trong các điểm yêu cầu bảo hộ. Hợp chất có công thức (I) có thể được dùng làm thuốc.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất hữu cơ có tác dụng dùng để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh ở động vật có vú, và cụ thể các hợp chất này là chất chủ vận chiếm ưu thế của thụ thể Canabinoit 2. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập quy trình điều và dược phẩm chứa hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các thụ thể canabinoit là một nhóm thụ thể màng tế bào thuộc siêu họ thụ thể bắt 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 biên. CB2, mà được mã hóa bởi gen CNR2, được biểu hiện phần lớn ở ngoại vi, trên các tế bào của hệ miễn dịch, như các đại thực bào và các tế bào T (Ashton, J. C. et al. Curr Neuropharmacol 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 dạ dày ruột non (Wright, K. L. et al. Br J Pharmacol 2008, 153(2), 263-70). Thụ thể CB2 cũng được phân bố rộng khắp trong não, ở đó nó được tìm thấy chủ yếu trên tế bào vi thần kinh đệm và không phải các noron (Cabral, G. A. et al. Br J Pharmacol 2008, 153(2): 240-51).

Sự quan tâm đối với các chất chủ vận thụ thể CB2 vẫn tiếp tục gia tăng trong thập kỷ qua (hiện nay có từ 30 đến 40 đơn xin cấp patent/năm) do trên thực tế, một vài hợp chất trước đó đã được chỉ ra là có tác dụng có lợi trên các mô hình tiền lâm sàng qua rây phân tử đối với nhiều bệnh ở người bao gồm chứng đau mạn tính (Beltramo, M. Mini Rev Med Chem 2009, 9(1), 11-25), xơ vữa động mạch (Mach, F. et al. J Neuroendocrinol 2008, 20 Suppl 1, 53-7), điều hòa khối lượng xương (Bab, I. et al. Br J Pharmacol 2003, 153(2), 182-8), viêm thần kinh (Cabral, G. A. et al. J Leukoc Biol 2005, 78(6), 1192-7), tổn thương do thiếu máu cục bộ/tái tưới máu (Pacher, P. et al. Br J Pharmacol 2008, 153(2), 252-62), bệnh xơ hóa toàn thân (Akhmetshina, A. et al.

Arthritis Rheum 2009, 60(4), 1129-36; Garcia-Gonzalez, E. et al. Rheumatology (Oxford) 2009, 48(9), 1050-6), bệnh xơ hóa gan (Julien, B. et al. Gastroenterology 2005, 128(3), 742-55; Munoz-Luque, J. et al. J Pharmacol Exp Ther 2008, 324(2), 475-83).

Tổn thương do thiếu máu cục bộ/tái tưới máu (I/R) là nguyên nhân chính gây phá hủy mô xuất hiện ở các tình trạng bệnh lý như đột 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 phá hủy bộ phận cuối dây thần kinh cảm giác, gây biến chứng sốc tuần hoàn ở nhiều căn bệnh khác nhau. Tất cả các tình trạng bệnh lý này được đặc trưng bởi phá vỡ hệ thống cung cấp máu bình thường, 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 phục hồi tuần hoàn sẽ dẫn đến gây tổn thương cho mô. Tổn thương tái tưới máu một phần là do đáp ứng viêm của các mô tổn thương. Các 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 intolokin cũng như các gốc tự do để đáp ứng với việc mô bị tổn thương. Việc khôi phục dòng chảy của máu sẽ đưa oxy trở lại các tế bào, gây tổn thương cho protein tế bào, ADN, và màng sinh chất.

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

Giả thuyết về thể dịch cho rằng các chất nội sinh (như adenosin, bradykinin, opioit, CGRP, endocanabinoit, Angiotensin I hoặc một số chất khác như yếu tố thể dịch chưa xác định được) được tạo ra trong cơ quan hoặc mô từ xa đi vào dòng máu và hoạt hóa thụ thể tương ứng của nó trong mô đích và do đó khôi phục các quá trình bảo

vệ tim mạch khác nhau trong tế bào mà thường xuất hiện cùng với hiện tượng tiền thích nghi trong chứng thiếu máu cục bộ.

Các số liệu gần đây cho thấy các endocannabinoid và các thụ thể của chúng, cụ thể CB2 là có thể có liên quan đến hiện tượng tiền thích nghi này và góp phần ngăn ngừa tổn thương do tái tưới máu gây ra bằng cách điều hòa giảm đáp ứng viêm (Pacher, P. et al. *Br J Pharmacol* 2008, 153(2), 252-62). Cụ thể, các nghiên cứu gần đây sử dụng chất chủ vận công cụ CB2 đã chứng 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 việc thiết lập tiền mạn tính và mạn tính. Việc điều hòa tăng đặc hiệu đối với CB1 và CB2 đã thể hiện là có liên quan trong mô hình động vật mắc bệnh mạn tính có liên quan đến bệnh xơ hóa (Garcia-Gonzalez, E. et al. *Rheumatology (Oxford)* 2009, 48(9), 1050-6; Yang, Y. Y. et al. *Liver Int* 2009, 29(5), 678-85) với biểu hiện CB2 liên quan trong các nguyên bào xơ cơ, các tế bào này chịu trách nhiệm cho tiến trình xơ hóa.

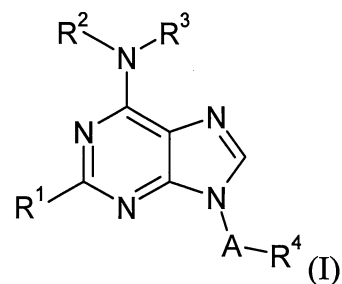
Trên thực tế, việc hoạt hóa thụ thể CB2 bằng chất chủ vận CB2 chọn lọc đã được chỉ ra là tạo ra tác dụng chống xơ hóa ở bệnh xơ cứng toàn thân lan tỏa (Garcia-Gonzalez, E. et al. *Rheumatology (Oxford)* 2009, 48(9), 1050-6) và thụ thể CB2 đóng vai trò như đích quan trọng trong chứng xơ hóa da thử nghiệm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

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

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế nhằm đề xuất hợp chất có tác dụng điều biến thụ thể CB2 và có hoạt tính đối với thụ thể CB1 thấp hơn.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I):



trong đó:

A là CH_2 , CH_2CH_2 , CH_2CO hoặc không có mặt;

R^1 là tert.-butyl, tert.-butylamino, 2,2-dimethylpropyloxy hoặc halogen;

R^2 và R^3 , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành pyrrolidinyl, pyrrolidinyl được thế, thiazolidinyl, alkylpiperazinyl, 2-oxa-7-azaspiro[3.4]octyl, 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptyl, azetidinyl, azetidinyl được thế, 2,2-dioxo-2 λ^6 -thia-6-azaspiro[3.3]heptyl hoặc halo-5-azaspiro[2.4]heptyl, trong đó pyrrolidinyl được thế là pyrrolidinyl được thế bằng một đến bốn phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxyl, alkyl, hydroxyalkyl, xyano, alkylcarbonylamino, alkylcarbonyloxy và haloalkyl và trong đó azetidinyl được thế là azetidinyl được thế bằng một đến hai phần tử thế được chọn từ halogen, hydroxyl, alkyl và haloalkyl; và

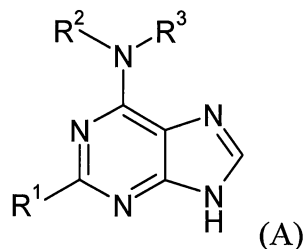
R^4 là hydro, phenyl, halophenyl, alkylphenyl, haloalkylphenyl, pyridinyl, halopyridinyl, xycloalkyl, alkyl, alkyloxadiazolyl, oxolanyl, alkyltetrazolyl, alkoxy, alkylsulfonylphenyl, haloalkyl, alkoxyphenyl, dioxothietanyl, xycloalkyltetrazolyl, haloalkyl-1H-pyrazolyl hoặc xycloalkylalkyltetrazolyl;

hoặc muối được dùng hoặc este của nó.

Hợp chất có công thức (I) là đặc hiệu hữu ích trong việc điều trị hoặc phòng ngừa ví dụ chứng đau, xơ vữa động mạch, thoái hóa điểm vàng do tuổi tác, bệnh vồng mạc đái tháo, bệnh glôcôm, bệnh tắc tĩnh mạch vồng mạc, bệnh vồng mạc ở trẻ sinh non, hội chứng thiếu máu cục bộ ở mắt, teo thẽ địa lý, bệnh tiểu đường, viêm, bệnh viêm ruột, tổn thương do thiếu máu cục bộ-tái tưới máu, suy gan cấp, bệnh xơ hóa gan, bệnh xơ hóa phổi, bệnh xơ hóa thận, bệnh xơ hóa toàn thân, thải bỏ mảnh ghép cấp tính, bệnh thận ghép mãn, bệnh thận đái tháo đường, bệnh thận tiểu cầu, bệnh cơ tim, suy tim, chứng thiếu máu cục bộ cơ tim, bệnh nhồi máu cơ tim, xơ hóa toàn thân, tổn thương do nhiệt, bỏng, sẹo phì đại, u sùi, sốt viêm lợi, xơ gan hoặc u gan, điều hòa khối lượng xương, bệnh xơ cứng teo cơ một bên, bệnh xơ cứng rải rác, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, đột quỵ, cơn thiếu máu cục thoáng qua hoặc viêm màng mạch nhỏ.

Hợp chất có công thức (I) đặc biệt có tác dụng để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh vồng mạc đái tháo, bệnh tắc tĩnh mạch vồng mạc hoặc viêm màng mạch nhỏ.

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



với sự có mặt của Y-A-R⁴, trong đó Y là nhóm rời chuyển và trong đó A và R¹ đến R⁴ là như được xác định ở trên.

Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất nêu trên.

Mô tả chi tiết sáng chế

Trong bản mô tả sáng chế này, thuật ngữ “alkyl”, một mình hoặc kết hợp với nhóm khác, dùng để chỉ nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 8 nguyên tử cacbon, cụ thể là nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon và cụ thể hơn là nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1

đến 4 nguyên tử cacbon. Các ví dụ về các nhóm C_1 - C_8 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert.-butyl, các pentyl đồng phân, các hexyl đồng phân, các heptyl đồng phân và các octyl đồng phân, cụ thể là metyl, etyl, propyl, butyl và pentyl. Một ví dụ cụ thể về alkyl là metyl.

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

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

Các thuật ngữ “halogen” hoặc “halo”, một mình hoặc kết hợp với nhóm khác, chỉ flo, clo, brom hoặc iot và cụ thể là flo, clo hoặc brom, cụ thể hơn là flo và clo. Thuật ngữ “halo”, kết hợp với nhóm khác nữa, chỉ sự thay thế của nhóm đã nêu bằng ít nhất một halogen, cụ thể được thế bằng một đến năm halogen, cụ thể từ một đến bốn halogen, tức là một, hai, ba hoặc bốn halogen. Cụ thể “halogen” là flo và clo. Trong định nghĩa của R^2 và R^3 , flo là một halogen cụ thể.

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

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

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

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

Thuật ngữ “amino”, một mình hoặc kết hợp với nhóm khác, chỉ nhóm amino bậc một ($-\text{NH}_2$), nhóm amino bậc hai ($-\text{NH}-$), hoặc nhóm amino bậc ba ($-\text{N}-$). Amino cụ thể là $-\text{NH}-$.

Thuật ngữ “aminocarbonyl”, một mình hoặc kết hợp với nhóm khác, chỉ nhóm $\text{NH}_2\text{-C(O)-}$, $-\text{NH-C(O)-}$ hoặc $-\text{N-C(O)-}$.

Thuật ngữ “carbonylamino”, một mình hoặc kết hợp với nhóm khác, chỉ nhóm $-\text{C(O)-NH-}$ hoặc $-\text{C(O)-N-}$. Carbonylamino cụ thể là $-\text{C(O)-N-}$.

Thuật ngữ “sulfonyl”, một mình hoặc kết hợp với nhóm khác, dùng để chỉ nhóm $-\text{SO}_2-$.

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

“Các este được dụng” nghĩa là hợp chất có công thức chung (I) có thể được dẫn xuất ở các nhóm chức để tạo ra các dẫn xuất mà có khả năng chuyển hóa thành các hợp chất gốc in vivo. Các ví dụ về các hợp chất này bao gồm các dẫn xuất este có thể

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

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

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

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

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

A là CH_2 , CH_2CH_2 , CH_2CO hoặc không có mặt;

R^1 là tert.-butyl, tert.-butylamino hoặc 2,2-dimetylpropyloxy;

R^2 và R^3 , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành pyrrolidinyl, pyrrolidinyl được thế, thiazolidinyl, alkylpiperazinyl, 2-oxa-7-azaspiro[3.4]octyl hoặc 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptyl, trong đó pyrrolidinyl

được thế là pyrrolidinyl được thế bằng một đến bốn phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxyl, alkyl, hydroxyalkyl, xyno và alkylcarbonylamino; và

R^4 là phenyl, halophenyl, alkylphenyl, haloalkylphenyl, pyridinyl, halopyridinyl, xycloalkyl, alkyl, alkyloxadiazolyl, oxolanyl, alkyltetrazolyl, alkoxy, alkylsulfonylphenyl, haloalkyl, alkoxyphenyl, dioxothietanyl, xycloalkyltetrazolyl hoặc haloalkyl-1H-pyrazolyl;

hoặc muối được dụng hoặc este của nó.

Cụ thể, sáng chế còn đề cập đến:

Hợp chất có công thức (I), trong đó A là CH_2 ;

Hợp chất có công thức (I), trong đó R^1 là tert.-butyl hoặc 2,2-dimetylpropyloxy;

Hợp chất có công thức (I), trong đó R^1 là tert.-butyl;

Hợp chất có công thức (I), trong đó R^2 và R^3 , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành thiazolidinyl, pyrrolidinyl được thế hoặc azetidinyl được thế, trong đó pyrrolidinyl được thế là pyrrolidinyl được thế bằng một đến hai phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxyl, hydroxyalkyl và xyno và trong đó azetidinyl được thế là azetidinyl được thế bằng một đến hai phần tử thế được chọn từ halogen, hydroxyl và haloalkyl;

Hợp chất có công thức (I), trong đó R^2 và R^3 , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành thiazolidinyl, pyrrolidinyl được thế hoặc azetidinyl được thế, trong đó pyrrolidinyl được thế là pyrrolidinyl được thế bằng một đến hai phần tử thế độc lập được chọn từ flo, hydroxyl, hydroxymetyl và xyno và trong đó azetidinyl được thế là azetidinyl được thế bằng một đến hai phần tử thế được chọn từ flo, hydroxyl và triflometyl;

Hợp chất có công thức (I), trong đó R^2 và R^3 , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành thiazolidinyl, diflopyrrolidinyl, hydroxypyrrolidinyl, hydroxymetylpyrrolidinyl, xyanopyrrolidinyl, difloazetidinyl hoặc (hydroxyl)(triflometyl)azetidinyl;

Hợp chất có công thức (I), trong đó R^2 và R^3 , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành pyrrolidinyl được thế, trong đó pyrrolidinyl được thế là pyrrolidinyl được thế bằng một đến hai phần tử thế độc lập được chọn từ halogen và hydroxyl;

Hợp chất có công thức (I), trong đó R^2 và R^3 , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành pyrrolidinyl được thế, trong đó pyrrolidinyl được thế là pyrrolidinyl được thế bằng một đến hai phần tử thế độc lập được chọn từ flo và hydroxyl;

Hợp chất có công thức (I), trong đó R^2 và R^3 , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành diflopyrrolidinyl hoặc hydroxypyrolidinyl;

Hợp chất có công thức (I), trong đó R^2 và R^3 , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành diflopyrrolidinyl, hydroxypyrolidinyl, tetraflopyrrolidinyl, methylcarbonylamino, thiazolidinyl, metylpiperazinyl, 2-oxa-7-azaspiro[3.4]octyl hoặc 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptyl, (metyl)(hydroxyl)pyrrolidinyl, hydroxyalkylpyrrolidinyl hoặc xyanopyrrolidinyl;

Hợp chất có công thức (I), trong đó R^4 là halophenyl, haloalkylphenyl, halopyridinyl, oxolanyl, alkylsulfonylphenyl, pyridinyl hoặc xycloalkyltetrazolyl;

Hợp chất có công thức (I), trong đó R^4 là clophenyl, cloflophenyl, triflometylphenyl, clopyridinyl, oxolanyl, metylsulfonylphenyl, pyridinyl hoặc xyclopropyltetrazolyl;

Hợp chất có công thức (I), trong đó R^4 là halophenyl, haloalkylphenyl, halopyridinyl, oxolanyl, alkylsulfonylphenyl hoặc pyridinyl;

Hợp chất có công thức (I), trong đó R^4 là clophenyl, cloflophenyl, triflometylphenyl, clopyridinyl, oxolanyl, metylsulfonylphenyl hoặc pyridinyl; và

Hợp chất có công thức (I), trong đó R^4 là phenyl, clophenyl, cloflophenyl, metylphenyl, triflometylphenyl, clopyridinyl, oxolanyl, metylsulfonylphenyl, pyridinyl, mehtyloxadiazolyl, xyclohexyl, metyl, oxolanyl, metyltetrazolyl, metoxy, triflometyl, metoxyphenyl, thietanyl, triflometyl-1H-pyrazolyl hoặc xyclopropyltetrazolyl.

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

2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin;
 2-tert-butyl-9-[(2-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin;
 2-tert-butyl-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-9-[(4-metylphenyl)metyl]purin;
 2-tert-butyl-9-[(2-clo-4-flophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin;
 2-tert-butyl-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-9-[[2-(triflometyl)phenyl]metyl]purin;
 2-tert-butyl-9-[(2-clopyridin-3-yl)metyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin;
 5-[[2-tert-butyl-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin-9-yl]metyl]-3-metyl-1,2,4-oxadiazol;
 2-tert-butyl-9-(xyclohexylmetyl)-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin;
 2-tert-butyl-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-9-ethylpurin;
 2-tert-butyl-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-9-propylpurin;
 2-[[2-tert-butyl-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin-9-yl]metyl]-5-metyl-1,3,4-oxadiazol;
 2-tert-butyl-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-9-(oxolan-3-yl)purin;
 2-tert-butyl-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-9-(2-phenyletyl)purin;
 2-tert-butyl-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-9-[(1-metyltetrazol-5-yl)metyl]purin;
 2-tert-butyl-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-9-(2-metoxetyl)purin;
 3-[[2-tert-butyl-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin-9-yl]metyl]-4-metyl-1,2,5-oxadiazol;
 2-[2-tert-butyl-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin-9-yl]-1-(2-clophenyl)etanon;
 2-tert-butyl-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-9-[(2-metylsulfonylphenyl)metyl]purin;
 2-tert-butyl-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-9-(3,3,3-triflopropyl)purin;

2-tert-butyl-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-9-[(4-metoxyphenyl)methyl]purin;
 2-tert-butyl-9-[(3-clopyridin-2-yl)methyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin;
 1-[2-tert-butyl-9-[(2-clophenyl)methyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-ol;
 2-tert-butyl-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-9-(2-pyridin-3-ylethyl)purin;
 2-[2-tert-butyl-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin-9-yl]-1-pyridin-2-yletanon;
 1-[2-tert-butyl-9-[(3-clophenyl)methyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-ol;
 1-[2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)methyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-ol;
 3-[2-tert-butyl-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin-9-yl]thietan 1,1-dioxit;
 1-[2-tert-butyl-9-[[2-(triflomethyl)phenyl]methyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-ol;
 1-[2-tert-butyl-9-[(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-ol;
 1-[2-tert-butyl-9-[(1-methyltetrazol-5-yl)methyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-ol;
 1-[2-tert-butyl-9-[(4-metoxyphenyl)methyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-ol;
 1-[2-tert-butyl-9-[(3-clopyridin-2-yl)methyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-ol;
 1-[2-tert-butyl-9-[(2-clopyridin-3-yl)methyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-ol;
 1-[2-tert-butyl-9-[(2-methylsulfonylphenyl)methyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-ol;
 1-(2-tert-butyl-9-ethylpurin-6-yl)pyrolidin-3-ol;
 1-(2-tert-butyl-9-propylpurin-6-yl)pyrolidin-3-ol;
 1-[2-tert-butyl-9-(2-methoxyethyl)purin-6-yl]pyrolidin-3-ol;
 1-[2-tert-butyl-9-(2-phenylethyl)purin-6-yl]pyrolidin-3-ol;
 1-[2-tert-butyl-9-[(4-methylphenyl)methyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-ol;
 1-[2-tert-butyl-9-(cyclohexylmethyl)purin-6-yl]pyrolidin-3-ol;

- 2-tert-butyl-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-9-[[3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]metyl]purin;
- 1-[2-tert-butyl-9-[(2-clo-4-flophenyl)metyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-ol;
- 1-[2-tert-butyl-9-[(4-metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)metyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-ol;
- 1-[2-tert-butyl-9-[[3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]metyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-ol;
- 1-[2-tert-butyl-9-(3,3,3-triflopropyl)purin-6-yl]pyrolidin-3-ol;
- 1-[2-tert-butyl-9-(oxolan-3-yl)purin-6-yl]pyrolidin-3-ol;
- 2-[2-tert-butyl-6-(3-hydroxypyrolidin-1-yl)purin-9-yl]-1-(2-clophenyl)etanon;
- N-[(S)-1-[2-tert-butyl-9-(2-clo-benzyl)-9H-purin-6-yl]-pyrolidin-3-yl]-axetamit;
- N-[(S)-1-[2-tert-butyl-9-[(3-clophenyl)metyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-yl]axetamit;
- N-[(S)-1-[2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-yl]axetamit;
- N-[(S)-1-[2-tert-butyl-9-[[2-(triflometyl)phenyl]metyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-yl]axetamit;
- N-[(S)-1-[2-tert-butyl-9-[(2-metylsulfonylphenyl)metyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-yl]axetamit;
- N-[(S)-1-[2-tert-butyl-9-[(2-clopyridin-3-yl)metyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-yl]axetamit;
- N-[(S)-1-[2-tert-butyl-9-[(3-clopyridin-2-yl)metyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-yl]axetamit
- N-[(S)-1-[2-tert-butyl-9-[(4-metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)metyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-yl]axetamit;
- 7-[2-tert-butyl-9-[(2-clophenyl)metyl]purin-6-yl]-2-oxa-7-azaspiro[3.4]octan;
- 7-[2-tert-butyl-9-[(3-clophenyl)metyl]purin-6-yl]-2-oxa-7-azaspiro[3.4]octan;

7-[2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]purin-6-yl]-2-oxa-7-azaspiro[3.4]octan;

7-[2-tert-butyl-9-[[2-(triflometyl)phenyl]metyl]purin-6-yl]-2-oxa-7-azaspiro[3.4]octan;

7-[2-tert-butyl-9-[(2-metylsulfonylphenyl)metyl]purin-6-yl]-2-oxa-7-azaspiro[3.4]octan;

7-[2-tert-butyl-9-[(2-clopyridin-3-yl)metyl]purin-6-yl]-2-oxa-7-azaspiro[3.4]octan;

7-[2-tert-butyl-9-[(4-metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)metyl]purin-6-yl]-2-oxa-7-azaspiro[3.4]octan;

7-[2-tert-butyl-9-(2-metoxymetyl)purin-6-yl]-2-oxa-7-azaspiro[3.4]octan;

1-[2-tert-butyl-9-[(2-clophenyl)metyl]purin-6-yl]-3-metylpyrolidin-3-ol;

1-[2-tert-butyl-9-[(3-clophenyl)metyl]purin-6-yl]-3-metylpyrolidin-3-ol;

1-[2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]purin-6-yl]-3-metylpyrolidin-3-ol;

1-[2-tert-butyl-9-[[2-(triflometyl)phenyl]metyl]purin-6-yl]-3-metylpyrolidin-3-ol;

1-[2-tert-butyl-9-[(2-clopyridin-3-yl)metyl]purin-6-yl]-3-metylpyrolidin-3-ol;

1-[2-tert-butyl-9-[(3-clopyridin-2-yl)metyl]purin-6-yl]-3-metylpyrolidin-3-ol;

1-[2-tert-butyl-9-[(4-metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)metyl]purin-6-yl]-3-metylpyrolidin-3-ol;

1-[2-tert-butyl-9-(2-metoxymetyl)purin-6-yl]-3-metylpyrolidin-3-ol;

2-tert-butyl-9-[(2-clophenyl)metyl]-6-(3,3,4,4-tetraflopyrolidin-1-yl)purin;

2-tert-butyl-9-[(3-clophenyl)metyl]-6-(3,3,4,4-tetraflopyrolidin-1-yl)purin;

1-[2-tert-butyl-9-[(2-metylsulfonylphenyl)metyl]purin-6-yl]-3-metylpyrolidin-3-ol;

N-[(S)-1-[2-tert-butyl-9-[[4-(triflometyl)-1H-pyrazol-3-yl]metyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-yl]axetamit;

7-[2-tert-butyl-9-[[3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]metyl]purin-6-yl]-2-oxa-7-azaspiro[3.4]octan;

N-[1-[2-tert-butyl-9-[[4-(triflometyl)-1H-pyrazol-3-yl]metyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-yl]axetamit;

7-[2-tert-butyl-9-[[4-(triflometyl)-1H-pyrazol-3-yl]metyl]purin-6-yl]-2-oxa-7-azaspiro[3.4]octan;

2-[[2-tert-butyl-6-(3,3,4,4-tetraflopyrolidin-1-yl)purin-9-yl]metyl]-5-metyl-1,3,4-oxadiazol;

5-[[2-tert-butyl-6-(3,3,4,4-tetraflopyrolidin-1-yl)purin-9-yl]metyl]-3-metyl-1,2,4-oxadiazol;

2-tert-butyl-9-[(1-metyltetrazol-5-yl)metyl]-6-(3,3,4,4-tetraflopyrolidin-1-yl)purin;

3-[[2-tert-butyl-6-(3,3,4,4-tetraflopyrolidin-1-yl)purin-9-yl]metyl]-4-metyl-1,2,5-oxadiazol;

2-tert-butyl-9-(2-metoxetyl)-6-(3,3,4,4-tetraflopyrolidin-1-yl)purin;

1-[2-tert-butyl-9-[[3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]metyl]purin-6-yl]-3-metylpyrolidin-3-ol;

1-[2-tert-butyl-9-[[4-(triflometyl)-1H-pyrazol-3-yl]metyl]purin-6-yl]-3-metylpyrolidin-3-ol;

(3S)-1-[2-tert-butyl-9-[[2-(triflometyl)phenyl]metyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-ol;

(3S)-1-[2-tert-butyl-9-[(3-clophenyl)metyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-ol;

(3S)-1-[2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-ol;

7-[2-tert-butyl-9-(3,3,3-triflopropyl)purin-6-yl]-2-oxa-7-azaspiro[3.4]octan;

(3S)-1-[2-tert-butyl-9-[(2-methylsulfonylphenyl)methyl]purin-6-yl]pyrrolidin-3-ol;
 (3S)-1-[2-tert-butyl-9-[(2-clopyridin-3-yl)methyl]purin-6-yl]pyrrolidin-3-ol;
 (3S)-1-[2-tert-butyl-9-[(3-clopyridin-2-yl)methyl]purin-6-yl]pyrrolidin-3-ol;
 2-tert-butyl-6-(3,3,4,4-tetraflopyrrolidin-1-yl)-9-(3,3,3-triflopropyl)purin;
 (3S)-1-[2-tert-butyl-9-(2-metoxymethyl)purin-6-yl]pyrrolidin-3-ol;
 (3S)-1-[2-tert-butyl-9-[(1-methyltetrazol-5-yl)methyl]purin-6-yl]pyrrolidin-3-ol;
 (3S)-1-[2-tert-butyl-9-[(4-methyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)methyl]purin-6-yl]pyrrolidin-3-ol;
 (3S)-1-[2-tert-butyl-9-[(2-clophenyl)methyl]purin-6-yl]pyrrolidin-3-ol;
 (3S)-1-[2-tert-butyl-9-[[3-(triflomethyl)-1H-pyrazol-4-yl]methyl]purin-6-yl]pyrrolidin-3-ol;
 (3S)-1-[2-tert-butyl-9-(3,3,3-triflopropyl)purin-6-yl]pyrrolidin-3-ol;
 (3S)-1-[2-tert-butyl-9-[[4-(triflomethyl)-1H-pyrazol-3-yl]methyl]purin-6-yl]pyrrolidin-3-ol;
 (3S)-1-[2-tert-butyl-9-[(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl]purin-6-yl]pyrrolidin-3-ol;
 1-[2-tert-butyl-9-(3,3,3-triflopropyl)purin-6-yl]-3-methylpyrrolidin-3-ol;
 N-[(3S)-1-[2-tert-butyl-9-(3,3,3-triflopropyl)purin-6-yl]pyrrolidin-3-yl]acetamid;
 7-[2-tert-butyl-9-[(3-clopyridin-2-yl)methyl]purin-6-yl]-2-oxa-7-azaspiro[3.4]octan;
 2-tert-butyl-6-(3,3,4,4-tetraflopyrrolidin-1-yl)-9-[[2-(triflomethyl)phenyl]methyl]purin;
 2-tert-butyl-9-[(2-methylsulfonylphenyl)methyl]-6-(3,3,4,4-tetraflopyrrolidin-1-yl)purin;

N-tert-butyl-9-[(2-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin-2-amin;

N-tert-butyl-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-9-[[2-(triflometyl)phenyl]metyl]purin-2-amin;

N-tert-butyl-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-9-[(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metyl]purin-2-amin;

N-tert-butyl-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-9-(3,3,3-triflopropyl)purin-2-amin;

N-tert-butyl-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-9-[(4-metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)metyl]purin-2-amin;

N-tert-butyl-9-[(3-clopyridin-2-yl)metyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin-2-amin;

N-tert-butyl-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-9-[(1-metyltetrazol-5-yl)metyl]purin-2-amin;

N-tert-butyl-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-9-[(2-metylsulfonylphenyl)metyl]purin-2-amin;

N-tert-butyl-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-9-[(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)metyl]purin-2-amin;

(3S)-1-[2-(tert-butylamino)-9-[(2-clophenyl)metyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-ol;

(3S)-1-[2-(tert-butylamino)-9-[[2-(triflometyl)phenyl]metyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-ol;

(3S)-1-[2-(tert-butylamino)-9-[(3-clopyridin-2-yl)metyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-ol;

(3S)-1-[2-(tert-butylamino)-9-[(4-metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)metyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-ol;

1-[2-(tert-butylamino)-9-[(2-clophenyl)metyl]purin-6-yl]-3-metylpyrolidin-3-ol;

1-[2-(tert-butylamino)-9-[[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]purin-6-yl]-3-methylpyrrolidin-3-ol;

(3S)-1-[2-(tert-butylamino)-9-[[3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]methyl]purin-6-yl]pyrrolidin-3-ol;

1-[2-(tert-butylamino)-9-[(4-methyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)methyl]purin-6-yl]-3-methylpyrrolidin-3-ol;

9-[(2-clophenyl)methyl]-6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-2-(2,2-dimethylpropoxy)purin;

6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-2-(2,2-dimethylpropoxy)-9-[[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]purin;

6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-2-(2,2-dimethylpropoxy)-9-[(2-methylsulfonylphenyl)methyl]purin;

2-[[6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-2-(2,2-dimethylpropoxy)purin-9-yl]methyl]-5-methyl-1,3,4-oxadiazol;

5-[[6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-2-(2,2-dimethylpropoxy)purin-9-yl]methyl]-3-methyl-1,2,4-oxadiazol;

6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-2-(2,2-dimethylpropoxy)-9-[(1-methyltetrazol-5-yl)methyl]purin;

(3S)-1-[2-(tert-butylamino)-9-(3,3,3-triflopropyl)purin-6-yl]pyrrolidin-3-ol;

1-[9-[(2-clophenyl)methyl]-2-(2,2-dimethylpropoxy)purin-6-yl]-3-methylpyrrolidin-3-ol;

1-[2-(2,2-dimethylpropoxy)-9-[[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]purin-6-yl]-3-methylpyrrolidin-3-ol;

1-[2-(2,2-dimethylpropoxy)-9-[(2-methylsulfonylphenyl)methyl]purin-6-yl]-3-methylpyrrolidin-3-ol;

1-[9-[(3-clopyridin-2-yl)methyl]-2-(2,2-dimethylpropoxy)purin-6-yl]-3-methylpyrrolidin-3-ol;

1-[2-(2,2-dimethylpropoxy)-9-[(4-methyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)methyl]purin-6-yl]-3-methylpyrrolidin-3-ol;

1-[2-(tert-butylamino)-9-[[3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]methyl]purin-6-yl]-3-methylpyrrolidin-3-ol;

N-tert-butyl-6-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)-9-[[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl] purin-2-amin;

N-tert-butyl-9-[(2-clophenyl)methyl]-6-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)purin-2-amin;

(3S)-1-[2-tert-butyl-9-[(1-cyclopropyltetrazol-5-yl)methyl]purin-6-yl]pyrrolidin-3-ol;

3-[[6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-2-(2,2-dimethylpropoxy)purin-9-yl]methyl]-4-methyl-1,2,5-oxadiazol;

N-tert-butyl-9-[(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl]-6-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)purin-2-amin;

N-tert-butyl-6-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)-9-(3,3,3-triflopropyl)purin-2-amin;

6-[9-[(2-clophenyl)methyl]-2-(2,2-dimethylpropoxy)purin-6-yl]-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan;

3-[[2-tert-butyl-6-(4-methylpiperazin-1-yl)purin-9-yl]methyl]-4-methyl-1,2,5-oxadiazol;

[(2R)-1-[2-tert-butyl-9-[(4-methyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)methyl]purin-6-yl]pyrrolidin-2-yl]metanol;

[(2R)-1-[2-tert-butyl-9-[(1-cyclopropyltetrazol-5-yl)methyl]purin-6-yl]pyrrolidin-2-yl]metanol;

(2R)-1-[2-tert-butyl-9-[(1-xyclopropyltetrazol-5-yl)methyl]purin-6-yl]pyrolidin-2-carbonitril;

(2R)-1-[2-tert-butyl-9-[(4-metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)methyl]purin-6-yl]pyrolidin-2-carbonitril;

6-[2-tert-butyl-9-[(4-metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)methyl]purin-6-yl]-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan; và

3-[[2-tert-butyl-6-(1,3-thiazolidin-3-yl)purin-9-yl]methyl]-4-metyl-1,2,5-oxadiazol.

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

6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-2-(2,2-dimetylpropoxy)-9H-purin;

[(3S)-1-[2-(tert-butylamino)-9-[(4-metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)methyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-yl]axetat;

[1-[2-(tert-butylamino)-9-[(4-metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)methyl]purin-6-yl]-3-metylpyrolidin-3-yl]axetat;

9-benzyl-2-clo-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin;

(3S)-1-[2-tert-butyl-9-[(1-propan-2-yltetrazol-5-yl)methyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-ol;

2-tert-butyl-9-[(1-xyclopropyltetrazol-5-yl)methyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin;

[(2R)-1-[2-tert-butyl-9-[(3-clopyridin-2-yl)methyl]purin-6-yl]pyrolidin-2-yl]metanol;

(3S)-1-[2-tert-butyl-9-[(1-propyltetrazol-5-yl)methyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-ol;

(2R,3S)-1-[2-tert-butyl-9-[(3-clopyridin-2-yl)methyl]purin-6-yl]-2-(hydroxymetyl)pyrolidin-3-ol;

2-tert-butyl-9-[(3-clopyridin-2-yl)methyl]-6-(3,3-difloazetidin-1-yl)purin;

3-[2-tert-butyl-9-[(3-clopyridin-2-yl)metyl]purin-6-yl]-1,3-thiazolidin;

6-[2-tert-butyl-9-[(3-clopyridin-2-yl)metyl]purin-6-yl]-2λ6-thia-6-azaspiro[3.3]heptan 2,2-dioxit;

(2R)-1-[2-tert-butyl-9-[(3-clopyridin-2-yl)metyl]purin-6-yl]pyrolidin-2-carbonitril;

(3S)-1-[2-tert-butyl-9-[[1-(xyclopropyl)metyl]tetrazol-5-yl)metyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-ol;

1-[2-tert-butyl-9-[(3-clopyridin-2-yl)metyl]purin-6-yl]-3-(triflometyl)pyrolidin-3-ol;

(3S)-1-[2-tert-butyl-9-[(1-tert-butyltetrazol-5-yl)metyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-ol;

1-[2-tert-butyl-9-[(3-clopyridin-2-yl)metyl]purin-6-yl]-3-(triflometyl)azetidin-3-ol;

2-tert-butyl-9-[(3-clopyridin-2-yl)metyl]-6-(2,2-diflo-5-azaspiro[2.4]heptan-5-yl)purin; và

1-[2-tert-butyl-9-[(3-clopyridin-2-yl)metyl]purin-6-yl]-3-metylazetidin-3-ol.

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

2-tert-butyl-9-[(2-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin;

2-tert-butyl-9-[(2-clo-4-flophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin;

2-tert-butyl-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-9-[[2-(triflometyl)phenyl)metyl]purin;

2-tert-butyl-9-[(2-clopyridin-3-yl)metyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin;

2-tert-butyl-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-9-(oxolan-3-yl)purin;

2-[2-tert-butyl-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin-9-yl]-1-(2-clophenyl)etanon;

2-tert-butyl-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-9-[(2-metylsulfonylphenyl)metyl]purin;

2-tert-butyl-9-[(3-clopyridin-2-yl)metyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin;
 2-tert-butyl-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-9-(2-pyridin-3-yletyl)purin;
 1-[2-tert-butyl-9-[[2-(triflometyl)phenyl]metyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-ol;
 1-[2-tert-butyl-9-[(3-clopyridin-2-yl)metyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-ol;
 1-[2-tert-butyl-9-[(2-clopyridin-3-yl)metyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-ol;
 1-[2-tert-butyl-9-[(2-clo-4-flophenyl)metyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-ol;
 (3S)-1-[2-tert-butyl-9-[[2-(triflometyl)phenyl]metyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-ol;
 (3S)-1-[2-tert-butyl-9-[(3-clophenyl)metyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-ol;
 (3S)-1-[2-tert-butyl-9-[(2-clopyridin-3-yl)metyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-ol;
 (3S)-1-[2-tert-butyl-9-[(2-clophenyl)metyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-ol;
 9-[(2-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-2-(2,2-dimetylpropoxy)purin;
 và
 6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-2-(2,2-dimetylpropoxy)-9-[[2-(triflometyl)phenyl]
 metyl]purin.

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

2-tert-butyl-9-[(1-xyclopropyltetrazol-5-yl)metyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin;
 [(2R)-1-[2-tert-butyl-9-[(3-clopyridin-2-yl)metyl]purin-6-yl]pyrolidin-2-yl]metanol;
 2-tert-butyl-9-[(3-clopyridin-2-yl)metyl]-6-(3,3-difloazetidin-1-yl)purin;
 3-[2-tert-butyl-9-[(3-clopyridin-2-yl)metyl]purin-6-yl]-1,3-thiazolidin;
 (2R)-1-[2-tert-butyl-9-[(3-clopyridin-2-yl)metyl]purin-6-yl]pyrolidin-2-carbonitril; và

1-[2-tert-butyl-9-[(3-clopyridin-2-yl)methyl]purin-6-yl]-3-(triflometyl)azetidin-3-ol.

Sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I) để điều trị hoặc phòng chứng đau, xơ vữa động mạch, thoái hóa điểm vàng do tuổi tác, bệnh vồng mạc đái tháo, bệnh glôcôm, bệnh tắc tĩnh mạch vồng mạc, bệnh vồng mạc ở trẻ sinh non, hội chứng thiếu máu cục bộ ở mắt, teo thê địa lý, bệnh tiểu đường, viêm, bệnh viêm ruột, tổn thương do thiếu máu cục bộ-tái tưới máu, suy gan cấp, bệnh xơ hóa gan, bệnh xơ hóa phổi, bệnh xơ hóa thận, bệnh xơ hóa toàn thân, thải bỏ mảnh ghép cấp tính, bệnh thận ghép mãn, bệnh thận đái tháo đường, bệnh thận tiểu cầu, bệnh cơ tim, suy tim, chứng thiếu máu cục bộ cơ tim, bệnh nhồi máu cơ tim, xơ hóa toàn thân, tổn thương do nhiệt, bỏng, sẹo phì đại, u sùi, sốt viêm lợi, xơ gan hoặc u gan, điều hòa khối lượng xương, thoái hóa thần kinh, bệnh xơ cứng teo cơ một bên, bệnh xơ cứng rải rác, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, đột quy, cơn thiếu máu cục thoáng qua hoặc viêm màng mạch nhỏ;

Sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I) để bào chế thuốc để điều trị hoặc phòng chứng đau, xơ vữa động mạch, thoái hóa điểm vàng do tuổi tác, bệnh vồng mạc đái tháo, bệnh glôcôm, bệnh tắc tĩnh mạch vồng mạc, bệnh vồng mạc ở trẻ sinh non, hội chứng thiếu máu cục bộ ở mắt, teo thê địa lý, bệnh tiểu đường, viêm, bệnh viêm ruột, tổn thương do thiếu máu cục bộ-tái tưới máu, suy gan cấp, bệnh xơ hóa gan, bệnh xơ hóa phổi, bệnh xơ hóa thận, bệnh xơ hóa toàn thân, thải bỏ mảnh ghép cấp tính, bệnh thận ghép mãn, bệnh thận đái tháo đường, bệnh thận tiểu cầu, bệnh cơ tim, suy tim, chứng thiếu máu cục bộ cơ tim, bệnh nhồi máu cơ tim, xơ hóa toàn thân, tổn thương do nhiệt, bỏng, sẹo phì đại, u sùi, sốt viêm lợi, xơ gan hoặc u gan, điều hòa khối lượng xương, thoái hóa thần kinh, bệnh xơ cứng teo cơ một bên, bệnh xơ cứng rải rác, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, đột quy, cơn thiếu máu cục thoáng qua hoặc viêm màng mạch nhỏ;

Hợp chất có công thức (I) để điều trị hoặc phòng chứng đau, xơ vữa động mạch, thoái hóa điểm vàng do tuổi tác, bệnh vồng mạc đái tháo, bệnh glôcôm, bệnh tắc tĩnh mạch vồng mạc, bệnh vồng mạc ở trẻ sinh non, hội chứng thiếu máu cục bộ ở mắt, teo thê địa lý, bệnh tiểu đường, viêm, bệnh viêm ruột, tổn thương do thiếu máu cục bộ-tái tưới máu, suy gan cấp, bệnh xơ hóa gan, bệnh xơ hóa phổi, bệnh xơ hóa thận, bệnh xơ

hóa toàn thân, thải bỏ mảnh ghép cấp tính, bệnh thận ghép mãn, bệnh thận đái tháo đường, bệnh thận tiểu cầu, bệnh cơ tim, suy tim, chứng thiếu máu cục bộ cơ tim, bệnh nhồi máu cơ tim, xơ hóa toàn thân, tổn thương do nhiệt, bỏng, sẹo phì đại, u sùi, sốt viêm lợi, xơ gan hoặc u gan, điều hòa khối lượng xương, thoái hóa thần kinh, bệnh xơ cứng teo cơ một bên, bệnh xơ cứng rải rác, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, đột quy, cơn thiếu máu cục thoáng qua hoặc viêm màng mạch nhỏ; và

Sáng chế mô tả phương pháp để điều trị hoặc phòng ngừa chứng đau, xơ vữa động mạch, thoái hóa điểm vàng do tuổi tác, bệnh võng mạc đái tháo, bệnh glôcôm, bệnh tắc tĩnh mạch võng mạc, bệnh võng mạc ở trẻ sinh non, hội chứng thiếu máu cục bộ ở mắt, teo thể địa lý, bệnh tiểu đường, viêm, bệnh viêm ruột, tổn thương do thiếu máu cục bộ-tái tưới máu, suy gan cấp, bệnh xơ hóa gan, bệnh xơ hóa phổi, bệnh xơ hóa thận, bệnh xơ hóa toàn thân, thải bỏ mảnh ghép cấp tính, bệnh thận ghép mãn, bệnh thận đái tháo đường, bệnh thận tiểu cầu, bệnh cơ tim, suy tim, chứng thiếu máu cục bộ cơ tim, bệnh nhồi máu cơ tim, xơ hóa toàn thân, tổn thương do nhiệt, bỏng, sẹo phì đại, u sùi, sốt viêm lợi, xơ gan hoặc u gan, điều hòa khối lượng xương, thoái hóa thần kinh, bệnh xơ cứng teo cơ một bên, bệnh xơ cứng rải rác, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, đột quy, cơn thiếu máu cục thoáng qua hoặc viêm màng mạch nhỏ, phương pháp này bao gồm việc dùng một lượng hữu hiệu hợp chất có công thức (I) cho bệnh nhân cần chúng.

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

Cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh nhồi máu cơ tim.

Cụ thể, sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức (I) để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh thoái hóa điểm vàng liên quan đến tuổi tác, bệnh võng mạc đái tháo, chứng tăng nhãn áp, khớp cắn tĩnh mạch vòng mạc, bệnh võng mạc ở trẻ sinh non, hội chứng thiếu máu cục bộ mắt, chứng teo thể địa lý hoặc viêm màng mạch nhỏ.

Cụ thể, sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức (I) để điều trị hoặc phòng ngừa chứng xơ cứng teo cơ một bên hoặc bệnh xơ cứng rải rác.

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

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

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

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

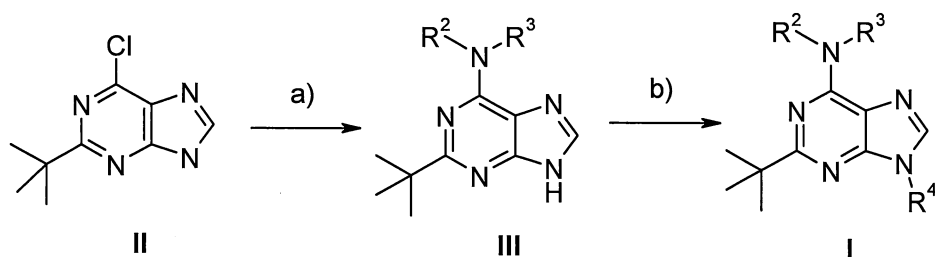
Chế phẩm điển hình được bào chế bằng cách trộn hợp chất theo sáng chế và chất mang hoặc tá dược. Các chất mang và tá dược thích hợp đã được biết rõ đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực và được mô tả chi tiết trong tài liệu: ví dụ, Ansel, Howard C., et al., *Ansel's Pharmaceutical Dosage 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 oxy hóa, chất làm mờ, chất gây trượt, chất trợ xử lý, các chất màu, các chất tạo ngọt, chất tạo hương thơm, chất tạo mùi, các chất pha loãng và các chất phụ gia đã biết khác tạo ra thuốc có vẻ ngoài dễ nhìn (tức là, hợp chất theo sáng chế hoặc dược phẩm chứa nó) hoặc chất trợ trong việc bào chế dược phẩm (tức là, thuốc).

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

hiệt 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 hợp 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.

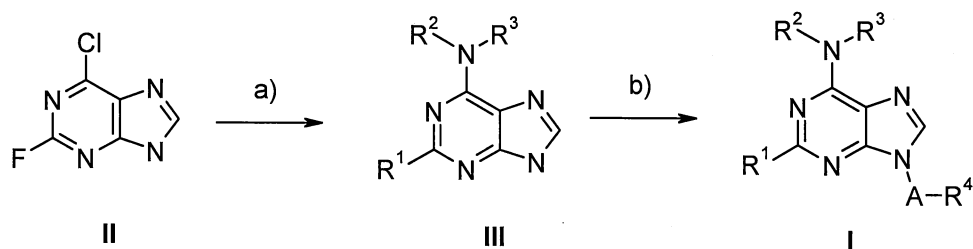
Việc tổng hợp hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế, ví dụ, theo các sơ đồ dưới đây.

Sơ đồ 1



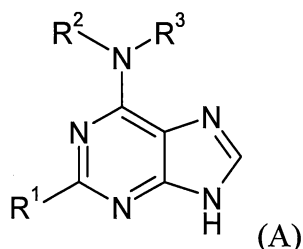
- a) 2-tert-butyl-6-clo-9H-purin II thuận tiện có thể được cho phản ứng với amin (có bán trên thị trường, hoặc đã biết trong lĩnh vực) với sự có mặt hoặc không có mặt của bazơ tạo ra hợp chất trung gian III.
- b) Hợp chất trung gian III thuận tiện có thể được cho phản ứng với chất ái điện tử (có bán trên thị trường, hoặc đã biết trong lĩnh vực) với sự có mặt hoặc không có mặt của bazơ tạo ra hợp chất ở đề mục này có công thức I. Đây có thể là hợp chất mong muốn cuối cùng, tuy nhiên nhóm bảo vệ bất kỳ hoặc là trên R^3 hoặc NR^2R^3 một cách thuận tiện có thể được phân tách trong các điều kiện thích hợp để tạo ra hợp chất mong muốn cuối cùng có công thức I.

Sơ đồ 2



- a) Hợp chất 6-clo-2-flo-9H-purin II có bán trên thị trường (purin được thể thích hợp khác bất kỳ dùng làm nguyên liệu ban đầu tương đương) hoặc có thể được tạo ra bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực và một cách thuận lợi có thể được cho phản ứng với các chất ái nhân (1. amin 2. rượu theo cách khác: 1.amin 2. amin, phụ thuộc vào bản chất và khả năng phản ứng của các amin tương ứng) để tạo ra các dẫn xuất imidazopyrimidin được thể có công thức III. Việc sử dụng các nhóm bảo vệ được khuyến tùy ý phụ thuộc vào bản chất và khả năng phản ứng của các chất phản ứng.
- b) Hợp chất trung gian III thuận tiện có thể được cho phản ứng với chất ái điện tử (có bán trên thị trường, hoặc đã biết trong lĩnh vực) với sự có mặt hoặc không có mặt của bazơ tạo ra hợp chất ở đề mục này có công thức I. Đây có thể là hợp chất mong muốn cuối cùng tuy nhiên nhóm bảo vệ bất kỳ hoặc là trên R⁴ hoặc NR²R³ một cách thuận tiện có thể được phân tách trong các điều kiện thích hợp để tạo ra hợp chất mong muốn cuối cùng có công thức I.

Như vậy, sáng chế còn đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức (I), quy trình này bao gồm phản ứng của hợp chất có công thức (A)



với sự có mặt của Y-A-R⁴, trong đó Y là nhóm rời chuyển và trong đó A và R¹ đến R⁴ là như được xác định ở trên.

Trong quy trình của sáng chế, ví dụ nhóm rời chuyển thích hợp là clo hoặc brom.

Quy trình theo sáng chế có thể được thực hiện với sự có mặt của bazơ. Các ví dụ về các bazơ thích hợp là NaH hoặc KOtBu.

Quy trình theo sáng chế có thể được thực hiện ví dụ trong NMP (*N*-Metyl-2-pyrrolidon), DMF (dimetylformamit) hoặc THF (tetrahydrofuran).

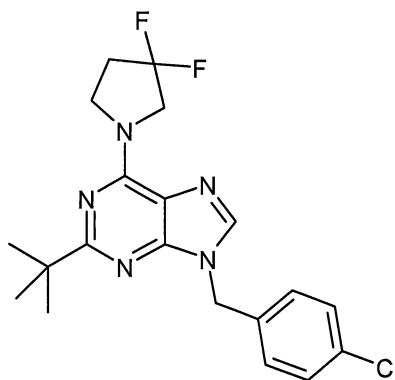
Sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức (I), khi được sản xuất theo quy trình của sáng chế.

Bây giờ sáng chế sẽ được minh họa bằng các ví dụ thực hiện dưới đây mà không có nghĩa làm giới hạn phạm vi bảo hộ của sáng chế.

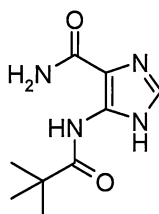
Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

2-*tert*-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)purin



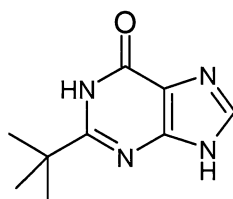
a) Amit của axit 5-(2,2-dimetyl-propionylamino)-1H-imidazol-4-carboxylic



Bổ sung từ từ 2,2-dimetyl-propionyl clorua (10,74 mL, 87,30 mmol) vào dung dịch của amit của axit 5-amino-1H-imidazol-4-carboxylic (10g, 79,36 mmol) và DMAP

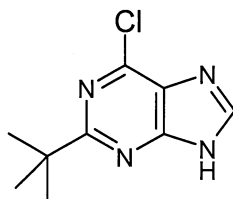
(291 mg, 2,38 mmol) trong pyridin khan (200 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 80°C trong 8 giờ. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm và cặn được pha loãng bằng nước lạnh (50 mL). Chất kết tủa được lọc ra, được rửa bằng nước (30 mL) và được làm khô để thu được hợp chất ở đề mục này (9 g, 54%) dưới dạng chất rắn màu xám bạc. MS(m/e): 211,4 (M+H).

b) 2-tert-butyl-1,9-dihydro-purin-6-on



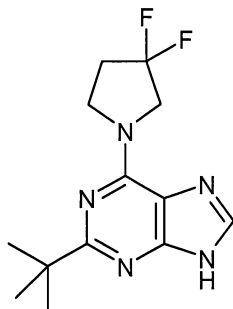
Dung dịch của amit của axit 5-(2,2-dimethyl-propionylamino)-1H-imidazol-4-carboxylic (22 g, 174,6 mmol) trong dung dịch nước KHCO₃ (0,5N, 400 mL) được gia nhiệt đến hồi lưu trong 48 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm, cặn được làm lạnh xuống 0°C và độ pH được điều chỉnh đến 6 bằng cách sử dụng dung dịch nước HCl 10%. Chất kết tủa được lọc ra, được rửa bằng nước và được đồng sôi với toluen để tạo ra chất rắn màu nâu, chất này được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (MeOH/DCM theo tỷ lệ 2-5%) để tạo ra hợp chất ở đề mục này (12 g, 36%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS(m/e): 191,0 (M+H).

c) 2-tert-butyl-6-clo-9H-purin



Bổ sung DMF (4 mL) vào dung dịch của 2-tert-butyl-5,9-dihydro-purin-6-on (4 g, 20,83 mmol) trong CHCl₃ (100 mL), tiếp theo là bổ sung SOCl₂ (3,04 mL, 41,66 mmol) và hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong 3 giờ. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không và cặn được pha loãng bằng nước (50 mL), được khuấy trong 10 phút ở 25°C và được lọc. Chất kết tủa được rửa bằng nước và pentan tạo ra hợp chất ở đề mục này (3,6 g, 82%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS(m/e): 211,2 (M+H).

d) 2-tert-butyl-6-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-9H-purin



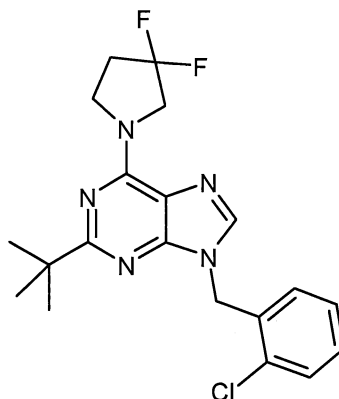
Bổ sung DIPEA (2,29 mL, 13,86 mmol) vào dung dịch của 2-tert-butyl-6-clo-9H-purin (970 mg, 4,62 mmol) và 3,3-diflo-pyrolidin (995 mg, 6,93 mmol) trong EtOH (10 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 100°C trong 16 giờ. Dung môi được làm bay hơi, phần cặn được hòa tan bằng DCM (60 mL) và được rửa bằng nước. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc và được làm bay hơi. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (25-30% EtOAc/hexan) để tạo ra (1g, 77%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS(m/e): 282,2 (M+H).

e) 2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin

Bổ sung NaH (60% trong dầu khoáng) (10 mg, 0,214 mmol) vào dung dịch của 2-tert-butyl-6-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-9H-purin (50 mg, 0,178mmol) trong DMF khô (3 mL) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 25°C trong 45 phút. Hợp chất 1-bromometyl-4-clo-benzen (54,7 mg, 0,267 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở 0°C, và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến 60°C trong 16 giờ. Hỗn hợp này được dừng bằng nước (10 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 15 mL). Lớp hữu cơ được kết hợp được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc và được làm bay hơi. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (20-30% EtOAc/hexan) để tạo ra (54,7 mg, 61%) dưới dạng chất lỏng màu vàng nhạt. MS(m/e): 406,4 (M+H).

Ví dụ 2

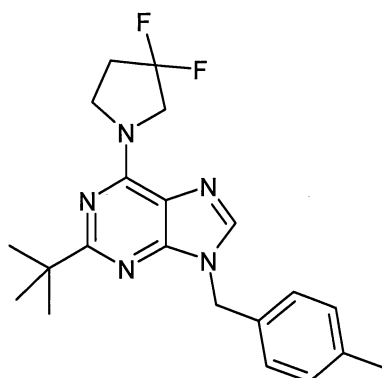
2-tert-butyl-9-[(2-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 2-tert-butyl-6-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-9H-purin (ví dụ 1, bước d) và 1-bromometyl-2-clo-benzen. MS(m/e): 406,4 (M+H).

Ví dụ 3

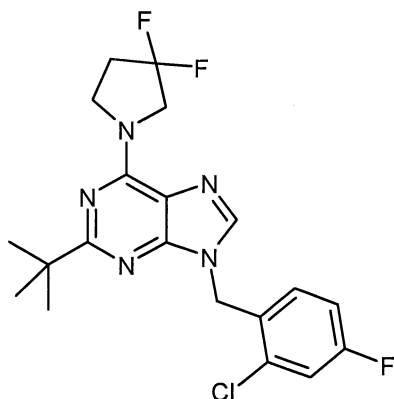
2-tert-butyl-6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-9-[(4-metylphenyl)metyl]purin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 2-tert-butyl-6-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-9H-purin (ví dụ 1, bước d) và 1-bromometyl-4-metyl-benzen. MS(m/e): 386,0 (M+H).

Ví dụ 4

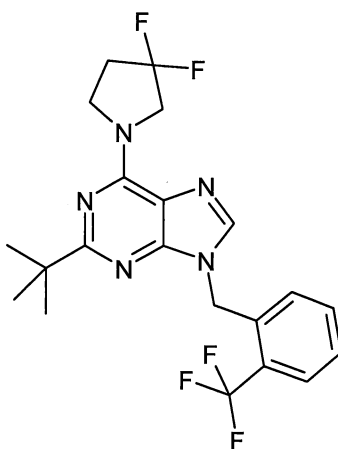
2-tert-butyl-9-[(2-clo-4-flophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)purin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 2-tert-butyl-6-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-9H-purin (ví dụ 1, bước d) và 1-bromometyl-2-clo-4-flo-benzen. MS(m/e): 424,0 (M+H).

Ví dụ 5

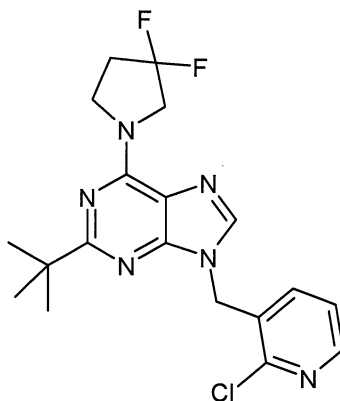
2-tert-butyl-6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-9-[[2-(triflometyl)phenyl] metyl]purin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 2-tert-butyl-6-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-9H-purin (ví dụ 1, bước d) và 1-bromometyl-2-triflometyl-benzen. MS(m/e): 440,0 (M+H).

Ví dụ 6

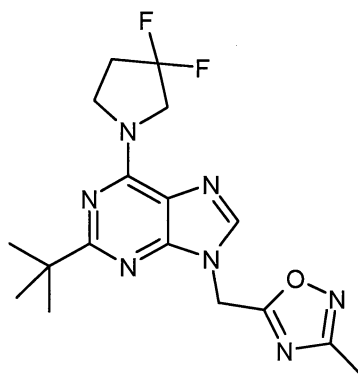
2-tert-butyl-9-[(2-clopyridin-3-yl)metyl]-6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)purin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 2-tert-butyl-6-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-9H-purin (ví dụ 1, bước d) và 2-clo-3-clometyl-pyridin. MS(m/e): 407,0 (M+H).

Ví dụ 7

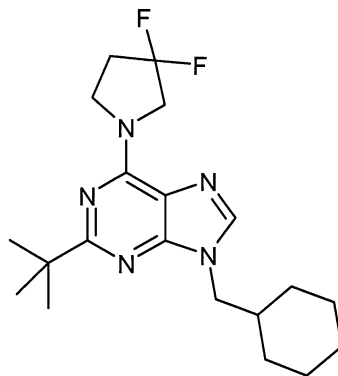
5-[[2-tert-butyl-6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)purin-9-yl]metyl]-3-metyl-1,2,4-oxadiazol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 2-tert-butyl-6-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-9H-purin (ví dụ 1, bước d) và 5-clometyl-3-metyl-[1,2,4]oxadiazol. MS(m/e): 378,2 (M+H).

Ví dụ 8

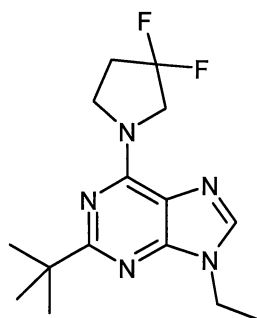
2-tert-butyl-9-(xyclohexylmetyl)-6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)purin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 2-tert-butyl-6-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-9H-purin (ví dụ 1, bước d) và bromometyl-xyclohexan. MS(m/e): 378,2 (M+H).

Ví dụ 9

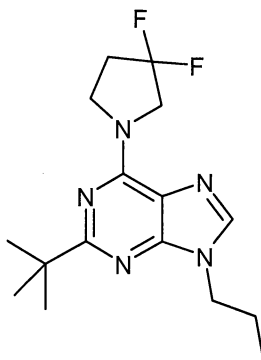
2-tert-butyl-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-9-ethylpurin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 2-tert-butyl-6-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-9H-purin (ví dụ 1, bước d) và iodo-etan. MS(m/e): 310,2 (M+H).

Ví dụ 10

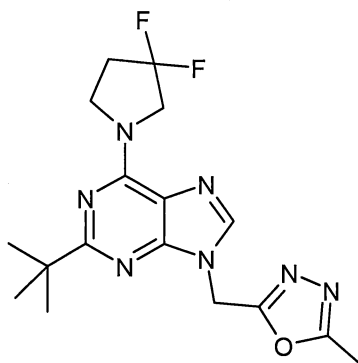
2-tert-butyl-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-9-propylpurin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 2-tert-butyl-6-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-9H-purin (ví dụ 1, bước d) và 1-iodo-propan. MS(m/e): 324,0 (M+H).

Ví dụ 11

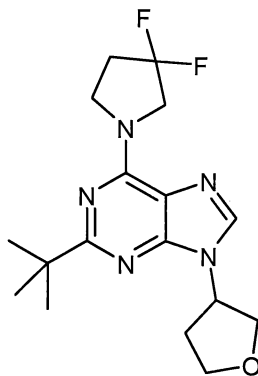
2-[[2-tert-butyl-6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)purin-9-yl]metyl]-5-metyl-1,3,4-oxadiazol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 2-tert-butyl-6-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-9H-purin (ví dụ 1, bước d) và 2-clometyl-5-metyl-[1,3,4]oxadiazol. MS(m/e): 378,2 (M+H).

Ví dụ 12

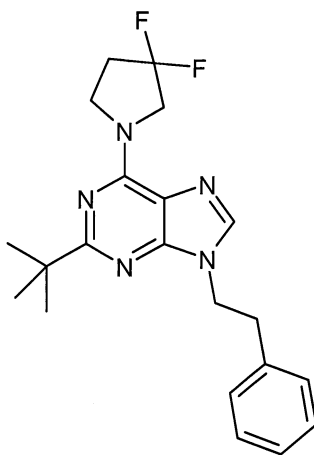
2-tert-butyl-6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-9-(oxolan-3-yl)purin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 2-tert-butyl-6-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-9H-purin (ví dụ 1, bước d) và 3-bromo-tetrahydro-furan. MS(m/e): 352,0 (M+H).

Ví dụ 13

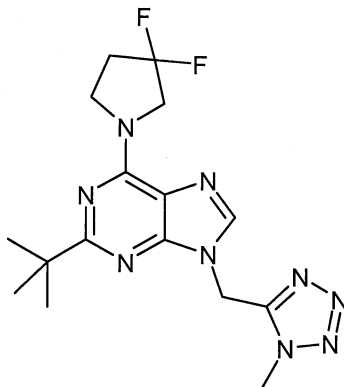
2-tert-butyl-6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-9-(2-phenylethyl)purin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 2-tert-butyl-6-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-9H-purin (ví dụ 1, bước d) và 2-bromo-etyl)-benzen. MS(m/e): 386,0 (M+H).

Ví dụ 14

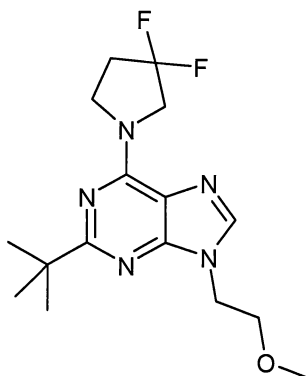
2-tert-butyl-6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-9-[(1-metyltetrazol-5-yl)metyl]purin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 2-tert-butyl-6-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-9H-purin (ví dụ 1, bước d) và 5-clometyl-1-metyl-1H-tetrazol. MS(m/e): 378,2 (M+H).

Ví dụ 15

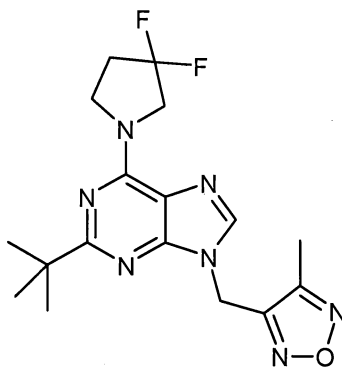
2-tert-butyl-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-9-(2-metoxetyl)purin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 2-tert-butyl-6-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-9H-purin (ví dụ 1, bước d) và 1-Iodo-2-metoxetyan. MS(m/e): 340,0 (M+H).

Ví dụ 16

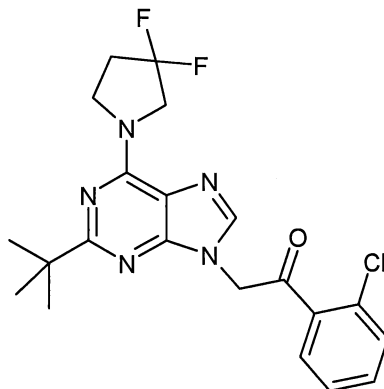
3-[[2-tert-butyl-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin-9-yl]metyl]-4-metyl-1,2,5-oxadiazol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-chlorophenyl)methyl]-6-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 2-tert-butyl-6-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-9H-purin (ví dụ 1, bước d) và 3-chloromethyl-4-methyl-furazan. MS(m/e): 378,2 (M+H).

Ví dụ 17

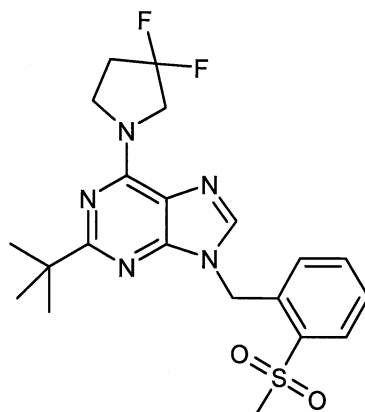
2-[2-tert-butyl-6-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)purin-9-yl]-1-(2-chlorophenyl)etanon



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-chlorophenyl)methyl]-6-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 2-tert-butyl-6-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-9H-purin (ví dụ 1, bước d) và 2-bromo-1-(2-chlorophenyl)etanon. MS(m/e): 434,0 (M+H).

Ví dụ 18

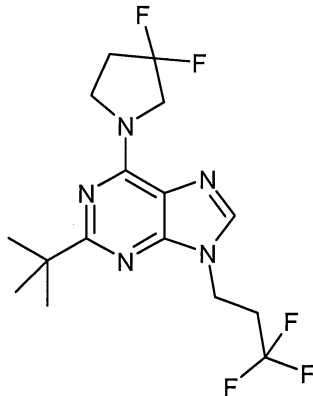
2-tert-butyl-6-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-9-[(2-methylsulfonylphenyl)methyl]purin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 2-tert-butyl-6-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-9H-purin (ví dụ 1, bước d) và 1-bromometyl-2-metansulfonyl-benzen. MS(m/e): 450,0 (M+H).

Ví dụ 19

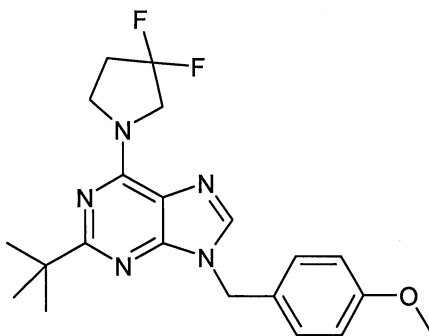
2-tert-butyl-6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-9-(3,3,3-triflopropyl)purin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 2-tert-butyl-6-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-9H-purin (ví dụ 1, bước d) và 1,1,1-triflo-3-iodo-propan. MS(m/e): 378,2 (M+H).

Ví dụ 20

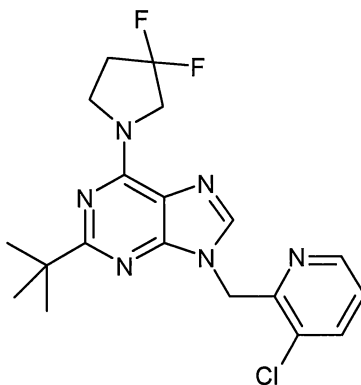
2-tert-butyl-6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-9-[(4-metoxyphenyl)metyl]purin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 2-tert-butyl-6-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-9H-purin (ví dụ 1, bước d) và 1-bromometyl-4-metoxi-benzen. MS(m/e): 402,2 (M+H).

Ví dụ 21

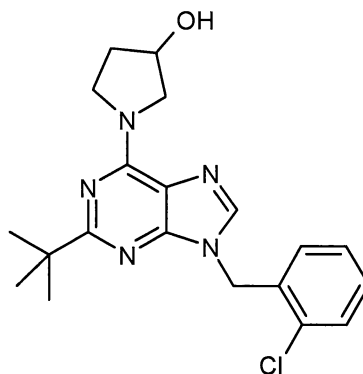
2-tert-butyl-9-[(3-clopyridin-2-yl)metyl]-6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)purin



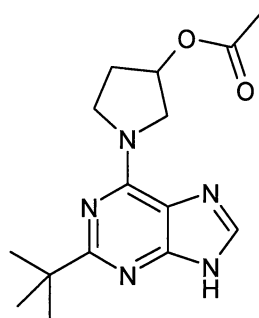
Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 2-tert-butyl-6-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-9H-purin (ví dụ 1, bước d) và 3-clo-2-clometyl-pyridin. MS(m/e): 407,0 (M+H).

Ví dụ 22

1-[2-tert-butyl-9-[(2-clophenyl)metyl]purin-6-yl]pyrrolidin-3-ol



a) 1-(2-tert-butyl-9H-purin-6-yl)-pyrrolidin-3-yl este của axit axetic



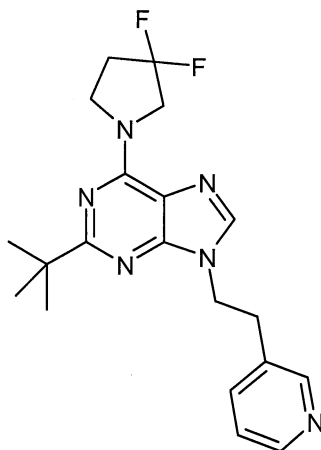
Bổ sung Et_3N (2,37 mL, 17,14 mmol) vào dung dịch của 2-tert-butyl-6-clo-9H-purin (1,2 g, 5,71 mmol) và pyrrolidin-3-yl este của axit axetic (1,66 g, 6,85 mmol) trong EtOH (7 mL) ở 25°C , và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 100°C trong 5 giờ. Dung môi được làm bay hơi và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silic oxit (EtOAc/hexan 30-45%) để tạo ra hợp chất ở đề mục (1,1 g, 63%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS(m/e): 304,0 (M+H).

b) 1-[2-tert-butyl-9-[(2-clophenyl)metyl]purin-6-yl]pyrrolidin-3-ol

Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 1-(2-tert-butyl-9H-purin-6-yl)-pyrrolidin-3-yl este của axit axetic (ví dụ 22, bước a) và 1-bromometyl-2-clo-benzen cùng với việc xử lý sau đó hỗn hợp thô / cặn bằng K_2CO_3 trong MeOH để phân tách gốc este. MS(m/e): 386,2 (M+H).

Ví dụ 23

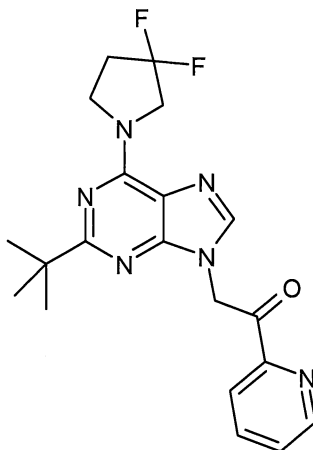
2-tert-butyl-6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-9-(2-pyridin-3-yletyl)purin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 2-tert-butyl-6-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-9H-purin (ví dụ 1, bước d) và 3-(2-bromo-etyl)-pyridin. MS(m/e): 387,2 (M+H).

Ví dụ 24

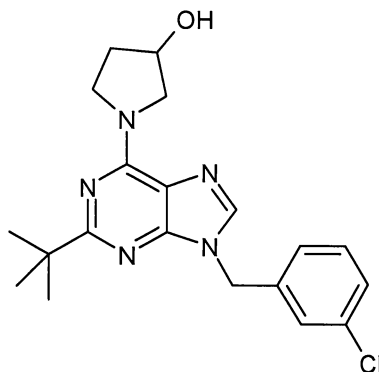
2-[2-tert-butyl-6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)purin-9-yl]-1-pyridin-2-yletanon



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 2-tert-butyl-6-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-9H-purin (ví dụ 1, bước d) và 2-bromo-1-pyridin-2-yl-etanon. MS(m/e): 401,2 (M+H).

Ví dụ 25

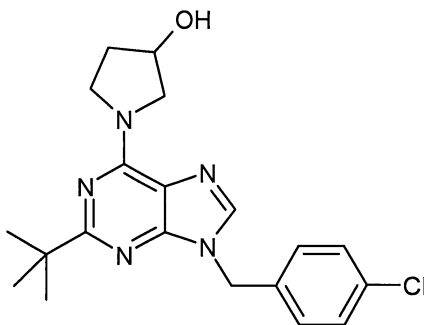
1-[2-tert-butyl-9-[(3-clophenyl)metyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 1-(2-tert-butyl-9H-purin-6-yl)-pyrolidin-3-yl este của axit axetic (ví dụ 22, bước a) và 1-bromometyl-3-clo-benzen cùng với việc xử lý sau đó hỗn hợp thô / cạn bằng K_2CO_3 trong MeOH để phân tách gốc este. MS(m/e): 386,2 (M+H).

Ví dụ 26

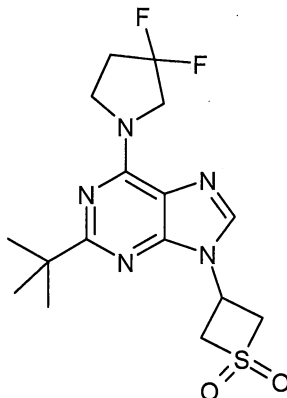
1-[2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 1-(2-tert-butyl-9H-purin-6-yl)-pyrolidin-3-yl este của axit axetic (ví dụ 22, bước a) và 1-bromometyl-4-clo-benzen cùng với việc xử lý sau đó hỗn hợp thô / cạn bằng K_2CO_3 trong MeOH để phân tách gốc este. MS(m/e): 386,2 (M+H).

Ví dụ 27

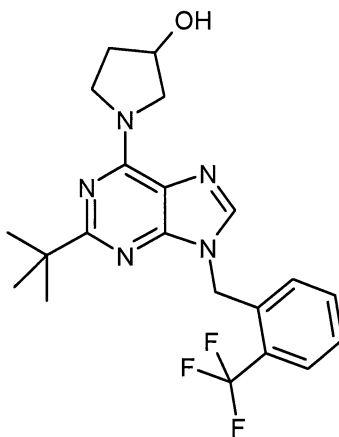
3-[2-tert-butyl-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin-9-yl]thietan 1,1-dioxit



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 2-tert-butyl-6-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-9H-purin (ví dụ 1, bước d) và 3-bromo-thietan 1,1-dioxit. MS(m/e): 386,2 (M+H).

Ví dụ 28

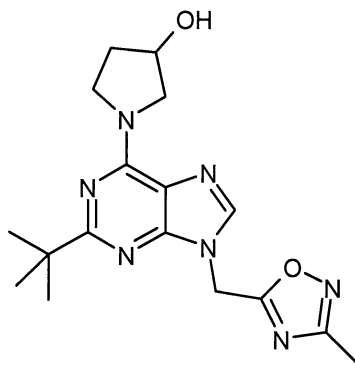
1-[2-tert-butyl-9-[[2-(triflometyl)phenyl]metyl]purin-6-yl]pyrrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 1-(2-tert-butyl-9H-purin-6-yl)-pyrrolidin-3-yl este của axit axetic (ví dụ 22, bước a) và 1-bromometyl-2-triflometyl-benzen cùng với việc xử lý sau đó hỗn hợp thô / căn bằng K_2CO_3 trong MeOH để phân tách gốc este. MS(m/e): 420,2 (M+H).

Ví dụ 29

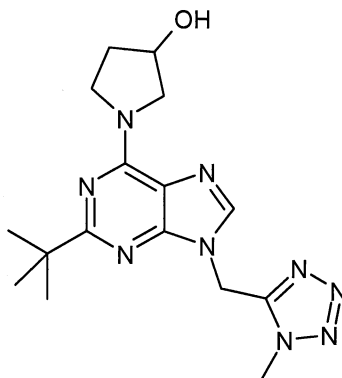
1-[2-tert-butyl-9-[(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)metyl]purin-6-yl]pyrrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 1-(2-tert-butyl-9H-purin-6-yl)-pyrrolidin-3-yl este của axit axetic (ví dụ 22, bước a) và 5-clometyl-3-metyl-[1,2,4]oxadiazol cùng với việc xử lý sau đó hỗn hợp thô / cạn bằng K_2CO_3 trong MeOH để phân tách gốc este. MS(m/e): 358,0 (M+H).

Ví dụ 30

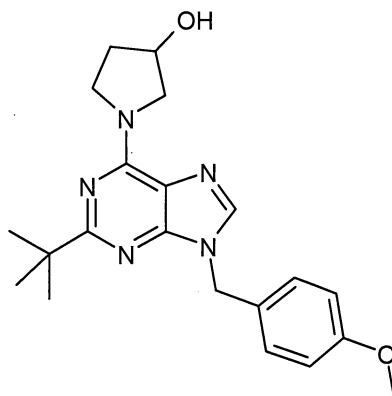
1-[2-tert-butyl-9-[(1-metyltetrazol-5-yl)metyl]purin-6-yl]pyrrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 1-(2-tert-butyl-9H-purin-6-yl)-pyrrolidin-3-yl este của axit axetic (ví dụ 22, bước a) và 5-clometyl-1-metyl-1H-tetrazol cùng với việc xử lý sau đó hỗn hợp thô / cạn bằng K_2CO_3 trong MeOH để phân tách gốc este. MS(m/e): 358,2 (M+H).

Ví dụ 31

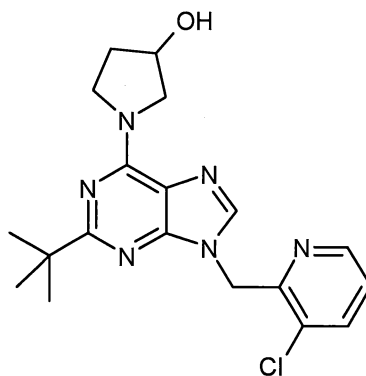
1-[2-tert-butyl-9-[(4-metoxypheyl)metyl]purin-6-yl]pyrrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 1-(2-tert-butyl-9H-purin-6-yl)-pyrrolidin-3-yl este của axit axetic (ví dụ 22, bước a) và 1-bromometyl-4-metoxi-benzen cùng với việc xử lý sau đó hỗn hợp thô / cạn bằng K_2CO_3 trong MeOH để phân tách gốc este. MS(m/e): 382,0 (M+H).

Ví dụ 32

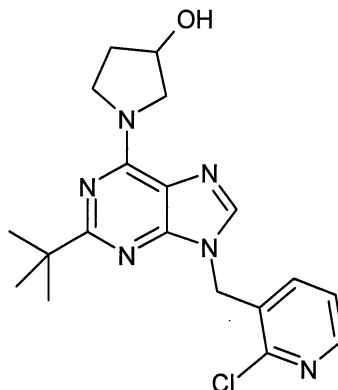
1-[2-tert-butyl-9-[(3-clopyridin-2-yl)metyl]purin-6-yl]pyrrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 1-(2-tert-butyl-9H-purin-6-yl)-pyrrolidin-3-yl este của axit axetic (ví dụ 22, bước a) và 3-clo-2-clometyl-pyridin cùng với việc xử lý sau đó hỗn hợp thô / cạn bằng K_2CO_3 trong MeOH để phân tách gốc este. MS(m/e): 387,0 (M+H).

Ví dụ 33

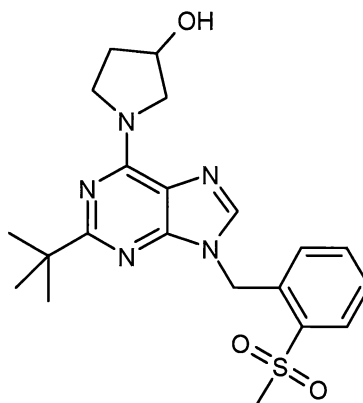
1-[2-tert-butyl-9-[(2-clopyridin-3-yl)metyl]purin-6-yl]pyrrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 1-(2-tert-butyl-9H-purin-6-yl)-pyrrolidin-3-yl este của axit axetic (ví dụ 22, bước a) và 2-clo-3-clometyl-pyridin cùng với việc xử lý sau đó hỗn hợp thô / cặn bằng K_2CO_3 trong MeOH để phân tách gốc este. MS(m/e): 387,0 (M+H).

Ví dụ 34

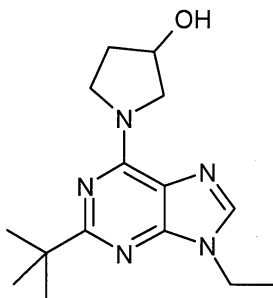
1-[2-tert-butyl-9-[(2-metylsulfonylphenyl)metyl]purin-6-yl]pyrrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 1-(2-tert-butyl-9H-purin-6-yl)-pyrrolidin-3-yl este của axit axetic (ví dụ 22, bước a) và 1-bromometyl-2-metansulfonyl-benzen cùng với việc xử lý sau đó hỗn hợp thô / cặn bằng K_2CO_3 trong MeOH để phân tách gốc este. MS(m/e): 430,0 (M+H).

Ví dụ 35

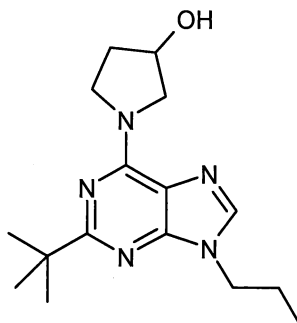
1-(2-tert-butyl-9-ethylpurin-6-yl)pyrrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 1-(2-tert-butyl-9H-purin-6-yl)-pyrrolidin-3-yl este của axit axetic (ví dụ 22, bước a) và iodo-etan cùng với việc xử lý sau đó hỗn hợp thô / cạn bằng K_2CO_3 trong MeOH để phân tách gốc este. MS(m/e): 290,0 (M+H).

Ví dụ 36

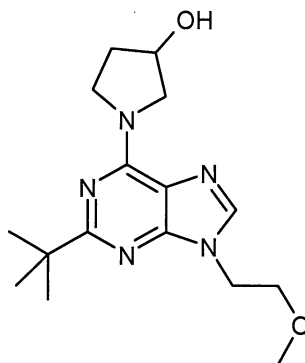
1-(2-tert-butyl-9-propylpurin-6-yl)pyrrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 1-(2-tert-butyl-9H-purin-6-yl)-pyrrolidin-3-yl este của axit axetic (ví dụ 22, bước a) và iodo-propan cùng với việc xử lý sau đó hỗn hợp thô / cạn bằng K_2CO_3 trong MeOH để phân tách gốc este. MS(m/e): 304,0 (M+H).

Ví dụ 37

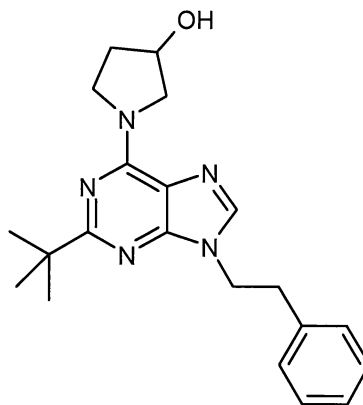
1-[2-tert-butyl-9-(2-metoxyletyl)purin-6-yl]pyrrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 1-(2-tert-butyl-9H-purin-6-yl)-pyrrolidin-3-yl este của axit axetic (ví dụ 22, bước a) và 1-iodo-2-metoxi-etan cùng với việc xử lý sau đó hỗn hợp thô / cạn bằng K_2CO_3 trong MeOH để phân tách gốc este. MS(m/e): 320,2 (M+H).

Ví dụ 38

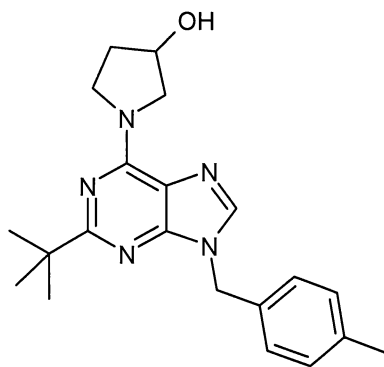
1-[2-tert-butyl-9-(2-phenyletyl)purin-6-yl]pyrrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 1-(2-tert-butyl-9H-purin-6-yl)-pyrrolidin-3-yl este của axit axetic (ví dụ 22, bước a) và 2-(bromo-etyl)-benzen cùng với việc xử lý sau đó hỗn hợp thô / cạn bằng K_2CO_3 trong MeOH để phân tách gốc este. MS(m/e): 365,9 (M+H).

Ví dụ 39

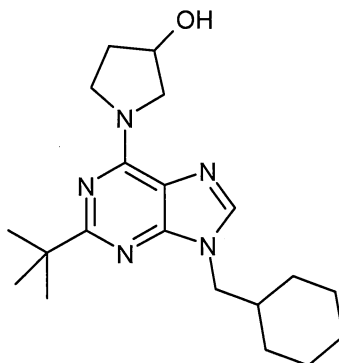
1-[2-tert-butyl-9-[(4-metylphenyl)metyl]purin-6-yl]pyrrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 1-(2-tert-butyl-9H-purin-6-yl)-pyrrolidin-3-yl este của axit axetic (ví dụ 22, bước a) và 1-bromometyl-4-metyl-benzen cùng với việc xử lý sau đó hỗn hợp thô / cạn bằng K_2CO_3 trong MeOH để phân tách gốc este. MS(m/e): 365,9 (M+H).

Ví dụ 40

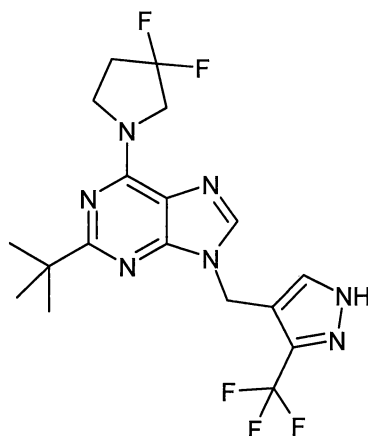
1-[2-tert-butyl-9-(xyclohexylmetyl)purin-6-yl]pyrrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 1-(2-tert-butyl-9H-purin-6-yl)-pyrrolidin-3-yl este của axit axetic (ví dụ 22, bước a) và bromometyl-xyclohexan cùng với việc xử lý sau đó hỗn hợp thô / cạn bằng K_2CO_3 trong MeOH để phân tách gốc este. MS(m/e): 358,0 (M+H).

Ví dụ 41

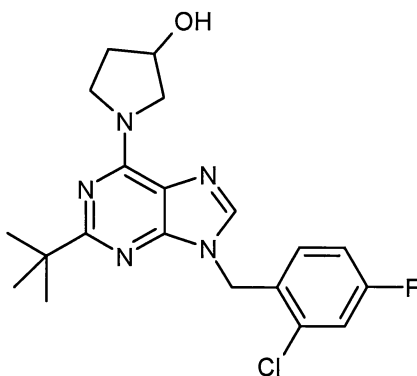
2-tert-butyl-6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-9-[[3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]metyl]purin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 2-tert-butyl-6-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-9H-purin (ví dụ 1, bước d) và 4-bromometyl-3-triflometyl-1-trityl-1H-pyrazol. MS(m/e): 430,0 (M+H).

Ví dụ 42

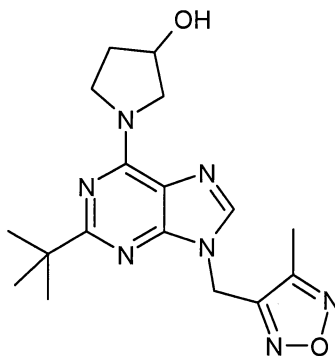
1-[2-tert-butyl-9-[(2-clo-4-flophenyl)metyl]purin-6-yl]pyrrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 1-(2-tert-butyl-9H-purin-6-yl)-pyrrolidin-3-yl este của axit axetic (ví dụ 22, bước a) và 1-bromometyl-2-clo-4-flo-benzen cùng với việc xử lý sau đó hỗn hợp thô / căn bằng K_2CO_3 trong MeOH để phân tách gốc este. MS(m/e): 404,2 (M+H).

Ví dụ 43

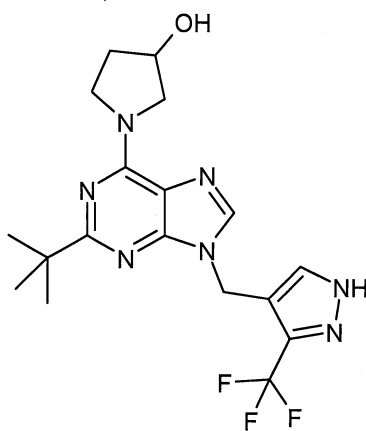
1-[2-tert-butyl-9-[(4-metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)metyl]purin-6-yl]pyrrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)methyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 1-(2-tert-butyl-9H-purin-6-yl)-pyrolidin-3-yl este của axit axetic (ví dụ 22, bước a) và 3-clometyl-4-metyl-furazan cùng với việc xử lý sau đó hỗn hợp thô / cặn bằng K_2CO_3 trong MeOH để phân tách gốc este. MS(m/e): 358,4 (M+H).

Ví dụ 44

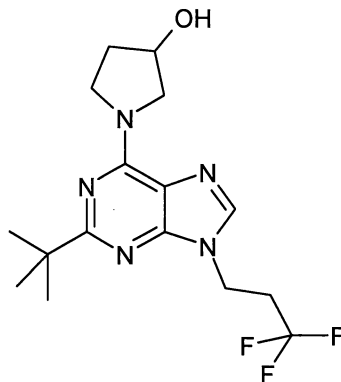
1-[2-tert-butyl-9-[[3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]metyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)methyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 1-(2-tert-butyl-9H-purin-6-yl)-pyrolidin-3-yl este của axit axetic (ví dụ 22, bước a) và 4-bromometyl-3-triflometyl-1-trityl-1H-pyrazol cùng với việc xử lý sau đó hỗn hợp thô / cặn bằng K_2CO_3 trong MeOH để phân tách gốc este. Sau đó nhóm bảo vệ trityl được phân tách bằng TFA. MS(m/e): 410,0 (M+H).

Ví dụ 45

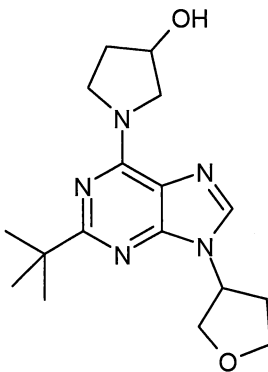
1-[2-tert-butyl-9-(3,3,3-triflopropyl)purin-6-yl]pyrrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 1-(2-tert-butyl-9H-purin-6-yl)-pyrrolidin-3-yl este của axit axetic (ví dụ 22, bước a) và 1,1,1-triflo-3-iodo-propan cùng với việc xử lý sau đó hỗn hợp thô / cặn bằng K_2CO_3 trong MeOH để phân tách gốc este. MS(m/e): 358,0 (M+H).

Ví dụ 46

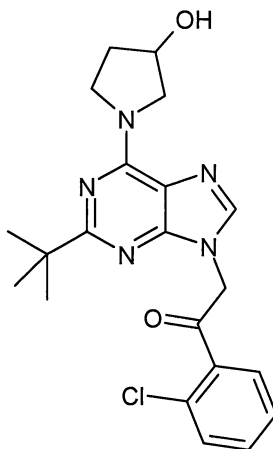
1-[2-tert-butyl-9-(oxolan-3-yl)purin-6-yl]pyrrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 1-(2-tert-butyl-9H-purin-6-yl)-pyrrolidin-3-yl este của axit axetic (ví dụ 22, bước a) và 3-bromotetrahydrofuran cùng với việc xử lý sau đó hỗn hợp thô / cặn bằng K_2CO_3 trong MeOH để phân tách gốc este. MS(m/e): 332,2 (M+H).

Ví dụ 47

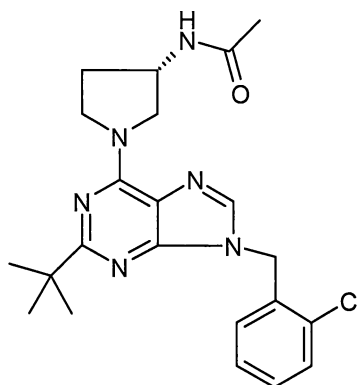
2-[2-tert-butyl-6-(3-hydroxypyrolidin-1-yl)purin-9-yl]-1-(2-clophenyl)etanon



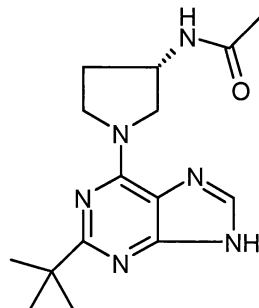
Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 1-(2-tert-butyl-9H-purin-6-yl)-pyrolidin-3-yl este của axit axetic (ví dụ 22, bước a) và 2-bromo-1-(2-clo-phenyl)-etanon cùng với việc xử lý sau đó hỗn hợp thô / cạn bằng K_2CO_3 trong MeOH để phân tách gốc este. MS(m/e): 414,0 (M+H).

Ví dụ 48

N-[(S)-1-[2-tert-butyl-9-(2-clo-benzyl)-9H-purin-6-yl]-pyrolidin-3-yl]-axetamit



a) N-[(S)-1-(2-tert-butyl-9H-purin-6-yl)-pyrolidin-3-yl]-axetamit



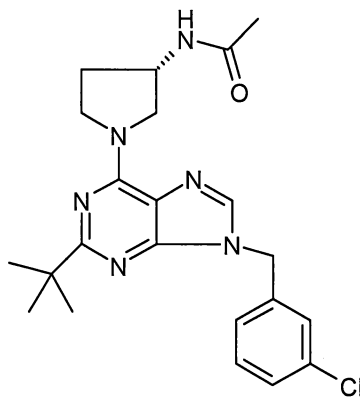
Bổ sung DIPEA (1,49 ml, 8,571 mmol) vào dung dịch của 2-tert-butyl-6-clo-9H-purin (600 mg, 2,857 mmol) và (S)-N-pyrrolidin-3-yl-axetamit (402,28 mg, 3,143 mmol) trong EtOH (30 mL) và hỗn hợp phản ứng tạo ra được khuấy ở 100°C trong 16 giờ. Các chất dễ bay hơi được làm bay hơi và cặn được pha loãng bằng DCM (200 mL) và được rửa bằng nước (2 x 75 mL). Lốp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, được lọc và được làm bay hơi. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (EtOAc/hexan 30-40%) để tạo ra hợp chất ở đề mục (660 mg, 76%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS(m/e): 303,0 (M+H).

b) N-{(S)-1-[2-tert-butyl-9-(2-clo-benzyl)-9H-purin-6-yl]-pyrrolidin-3-yl}-axetamit

Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ N-[(S)-1-(2-tert-butyl-9H-purin-6-yl)-pyrrolidin-3-yl]-axetamit (ví dụ 4, bước a) và 1-bromometyl-2-clo-benzen. MS(m/e): 427,4 (M+H).

Ví dụ 49

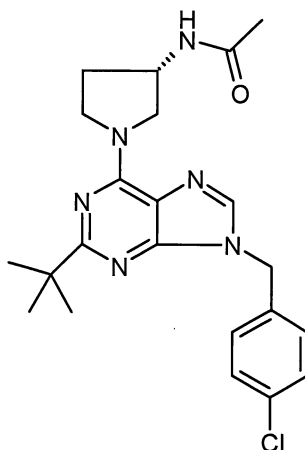
N-[(S)-1-[2-tert-butyl-9-[(3-clophenyl)metyl]purin-6-yl]pyrrolidin-3-yl]axetamit



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ N-[(S)-1-(2-tert-butyl-9H-purin-6-yl)-pyrrolidin-3-yl]-axetamit (ví dụ 48, bước a) và 1-bromometyl-3-clo-benzen. MS(m/e): 427,4 (M+H).

Ví dụ 50

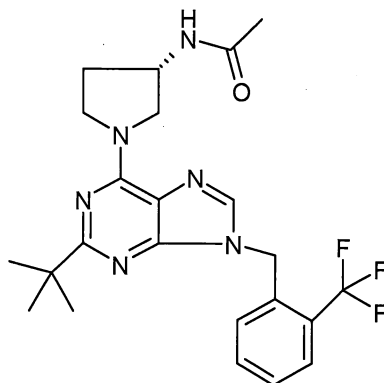
N-[(S)-1-[2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]purin-6-yl]pyrrolidin-3-yl]axetamit



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ N-[(S)-1-(2-tert-butyl-9H-purin-6-yl)-pyrrolidin-3-yl]-axetamit (ví dụ 48, bước a) và 1-bromometyl-4-clo-benzen. MS(m/e): 427,0 (M+H).

Ví dụ 51

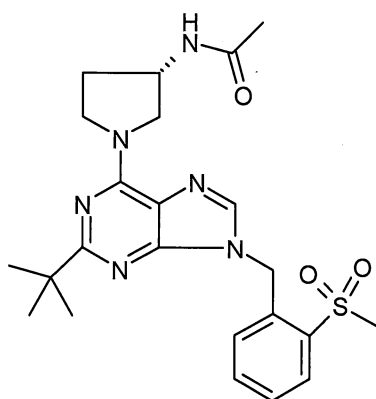
N-[(S)-1-[2-tert-butyl-9-[[2-(triflometyl)phenyl]metyl]purin-6-yl]pyrrolidin-3-yl]axetamit



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ N-[(S)-1-(2-tert-butyl-9H-purin-6-yl)-pyrolidin-3-yl]-axetamit (ví dụ 48, bước a) và 1-bromometyl-2-triflometyl-benzen. MS(m/e): 461,2 (M+H).

Ví dụ 52

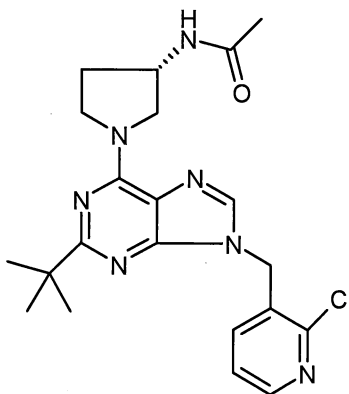
N-[(S)-1-[2-tert-butyl-9-[(2-metylsulfonylphenyl)metyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-yl]axetamit



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ N-[(S)-1-(2-tert-butyl-9H-purin-6-yl)-pyrolidin-3-yl]-axetamit (ví dụ 48, bước a) và 1-bromometyl-2-metansulfonyl-benzen. MS(m/e): 471,2 (M+H).

Ví dụ 53

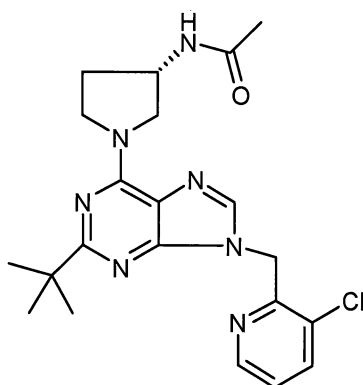
N-[(S)-1-[2-tert-butyl-9-[(2-clopyridin-3-yl)metyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-yl]axetamit



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ N-[(S)-1-(2-tert-butyl-9H-purin-6-yl)-pyrolidin-3-yl]-axetamit (ví dụ 48, bước a) và 2-clo-3-clometyl-pyridin. MS(m/e): 428,2 (M+H).

Ví dụ 54

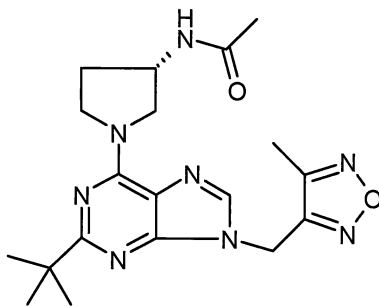
N-[(S)-1-[2-tert-butyl-9-[(3-clopyridin-2-yl)metyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-yl]axetamit



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ N-[(S)-1-(2-tert-butyl-9H-purin-6-yl)-pyrolidin-3-yl]-axetamit (ví dụ 48, bước a) và 3-clo-2-clometyl-pyridin. MS(m/e): 428,2 (M+H).

Ví dụ 55

N-[(S)-1-[2-tert-butyl-9-[(4-metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)metyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-yl]axetamit

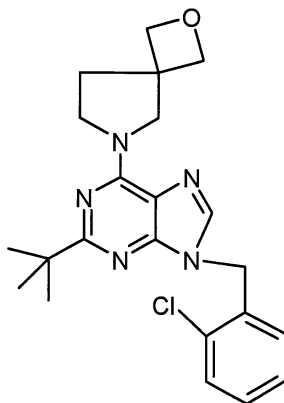


Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này

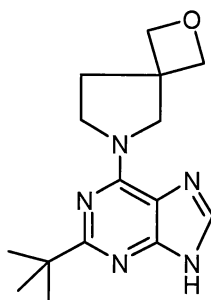
được điều chế từ N-[(S)-1-(2-tert-butyl-9H-purin-6-yl)-pyrrolidin-3-yl]-axetamit (ví dụ 48, bước a) và 2-clometyl-5-metyl-[1,3,4]oxadiazol. MS(m/e): 399,0 (M+H).

Ví dụ 56

7-[2-tert-butyl-9-[(2-clophenyl)metyl]purin-6-yl]-2-oxa-7-azaspiro[3.4]octan



a) 2-tert-butyl-6-(2-oxa-6-aza-spiro[3.4]oct-6-yl)-9H-purin



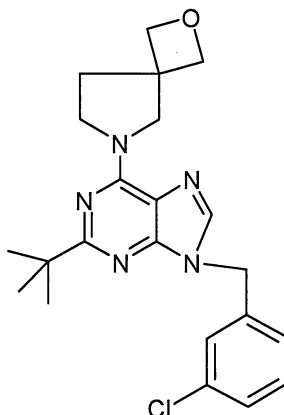
Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất N-[(S)-1-(2-tert-butyl-9H-purin-6-yl)-pyrrolidin-3-yl]-axetamit (ví dụ 48, a) hợp chất ở đề mục được điều chế từ 2-tert-butyl-6-clo-9H-purin và 2-oxa-6-aza-spiro [3.4] octan. MS(m/e): 288,0 (M+H).

b) 7-[2-tert-butyl-9-[(2-clophenyl)metyl]purin-6-yl]-2-oxa-7-azaspiro[3.4]octan

Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 2-tert-butyl-6-(2-oxa-6-aza-spiro[3.4]oct-6-yl)-9H-purin (ví dụ 56, bước a) và 1-bromometyl-2-clo-benzen. MS(m/e): 412,4 (M+H).

Ví dụ 57

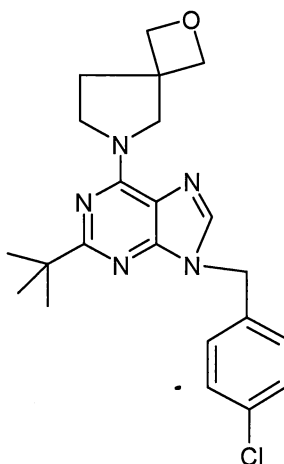
7-[2-tert-butyl-9-[(3-clophenyl)metyl]purin-6-yl]-2-oxa-7-azaspiro[3.4]octan



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 2-tert-butyl-6-(2-oxa-6-aza-spiro[3.4]oct-6-yl)-9H-purin (ví dụ 56, bước a) và 1-bromometyl-3-clo-benzen. MS(m/e): 412,2 (M+H).

Ví dụ 58

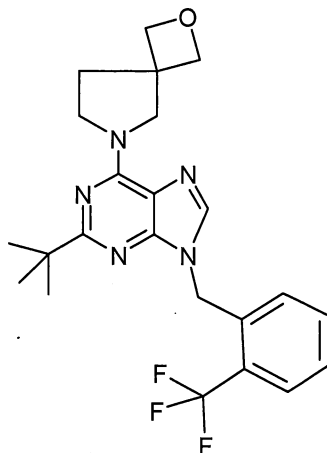
7-[2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]purin-6-yl]-2-oxa-7-azaspiro[3.4]octan



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 2-tert-butyl-6-(2-oxa-6-aza-spiro[3.4]oct-6-yl)-9H-purin (ví dụ 56, bước a) và 1-bromometyl-4-clo-benzen. MS(m/e): 412,2 (M+H).

Ví dụ 59

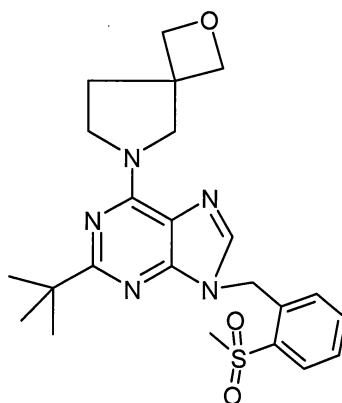
7-[2-tert-butyl-9-[[2-(triflometyl)phenyl]metyl]purin-6-yl]-2-oxa-7-azaspiro[3.4]octan



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 2-tert-butyl-6-(2-oxa-6-aza-spiro[3.4]oct-6-yl)-9H-purin (ví dụ 56, bước a) và 1-bromometyl-2-triflometyl-benzen. MS(m/e): 446,0 (M+H).

Ví dụ 60

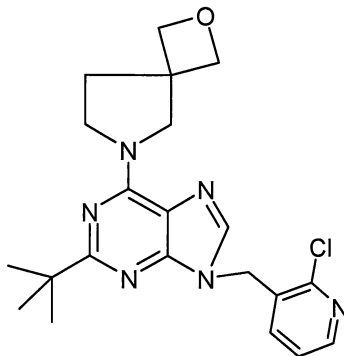
7-[2-tert-butyl-9-[(2-metylsulfonylphenyl)metyl]purin-6-yl]-2-oxa-7-azaspiro[3.4]octan



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 2-tert-butyl-6-(2-oxa-6-aza-spiro[3.4]oct-6-yl)-9H-purin (ví dụ 56, bước a) và 1-bromometyl-2-metansulfonyl-benzen. MS(m/e): 456,0 (M+H).

Ví dụ 61

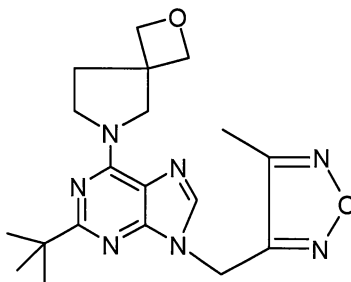
7-[2-tert-butyl-9-[(2-clopyridin-3-yl)metyl]purin-6-yl]-2-oxa-7-azaspiro[3.4]octan



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 2-tert-butyl-6-(2-oxa-6-aza-spiro[3.4]oct-6-yl)-9H-purin (ví dụ 56, bước a) và 2-Clo-3-clometyl-pyridin. MS(m/e): 413,2 (M+H).

Ví dụ 62

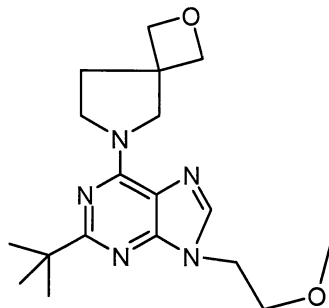
7-[2-tert-butyl-9-[(4-metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)metyl]purin-6-yl]-2-oxa-7-azaspiro[3.4]octan



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 2-tert-butyl-6-(2-oxa-6-aza-spiro[3.4]oct-6-yl)-9H-purin (ví dụ 56, bước a) và 3-clometyl-4-metyl-furazan. MS(m/e): 384,2 (M+H).

Ví dụ 63

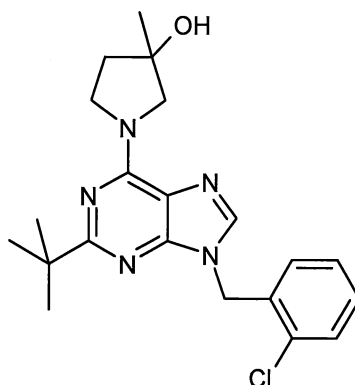
7-[2-tert-butyl-9-(2-metoxyetyl)purin-6-yl]-2-oxa-7-azaspiro[3.4]octan



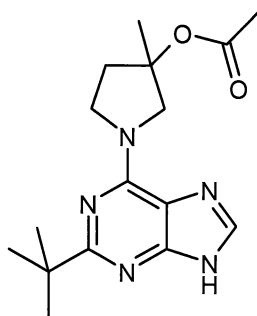
Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)methyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 2-tert-butyl-6-(2-oxa-6-aza-spiro[3.4]oct-6-yl)-9H-purin (ví dụ 56, bước a) và 1-bromo-2-metoxý-etan. MS(m/e): 346,0 (M+H).

Ví dụ 64

1-[2-tert-butyl-9-[(2-clophenyl)methyl]purin-6-yl]-3-metylpyrolidin-3-ol



a) 1-(2-tert-butyl-9H-purin-6-yl)-3-metyl-pyrolidin-3-yl este của axit axetic



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất N-[(S)-1-(2-tert-butyl-9H-purin-6-yl)-pyrolidin-3-yl]-axetamit (ví dụ 48, a) hợp chất ở đề mục được điều chế từ

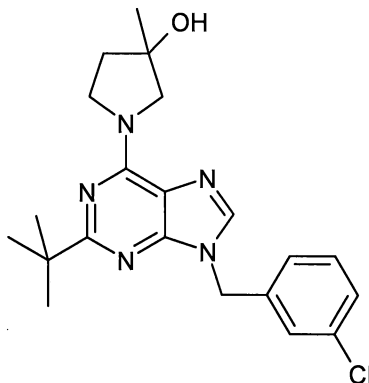
2-tert-butyl-6-clo-9H-purin và 3-metyl-pyrolidin-3-yl este của axit axetic. MS(m/e): 317,8 (M+H).

b) 1-[2-tert-butyl-9-[(2-clophenyl)metyl]purin-6-yl]-3-metylpyrolidin-3-ol

Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 1-(2-tert-butyl-9H-purin-6-yl)-3-metyl-pyrolidin-3-yl este của axit axetic (ví dụ 64, bước a) và 1-bromometyl-2-clo-benzen. MS(m/e): 400,0 (M+H).

Ví dụ 65

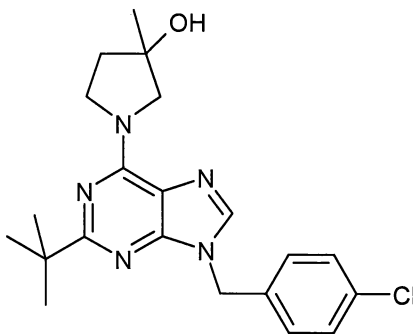
1-[2-tert-butyl-9-[(3-clophenyl)metyl]purin-6-yl]-3-metylpyrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 1-(2-tert-butyl-9H-purin-6-yl)-3-metyl-pyrolidin-3-yl este của axit axetic (ví dụ 64, bước a) và 1-bromometyl-3-clo-benzen. MS(m/e): 400,0 (M+H).

Ví dụ 66

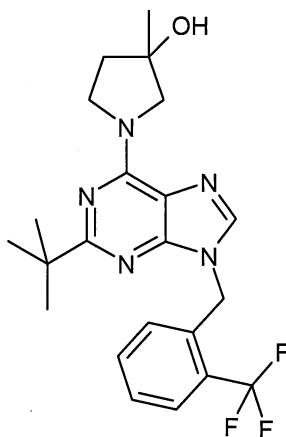
1-[2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]purin-6-yl]-3-metylpyrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 1-(2-tert-butyl-9H-purin-6-yl)-3-metyl-pyrrolidin-3-yl este của axit axetic (ví dụ 64, bước a) và 1-bromometyl-4-clo-benzen. MS(m/e): 400,0 (M+H).

Ví dụ 67

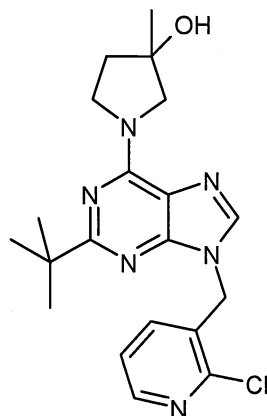
1-[2-tert-butyl-9-[[2-(triflometyl)phenyl]metyl]purin-6-yl]-3-metylpyrrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 1-(2-tert-butyl-9H-purin-6-yl)-3-metyl-pyrrolidin-3-yl este của axit axetic (ví dụ 64, bước a) và 1-bromometyl-2-triflometyl-benzen. MS(m/e): 434,0 (M+H).

Ví dụ 68

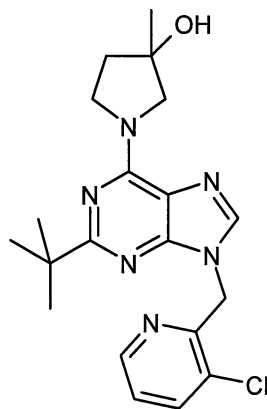
1-[2-tert-butyl-9-[(2-clopyridin-3-yl)metyl]purin-6-yl]-3-metylpyrrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-chlorophenyl)methyl]-6-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 1-(2-tert-butyl-9H-purin-6-yl)-3-methyl-pyrrolidin-3-yl este của axit axetic (ví dụ 64, bước a) và 2-clo-3-clometyl-pyridin. MS(m/e): 401,0 (M+H).

Ví dụ 69

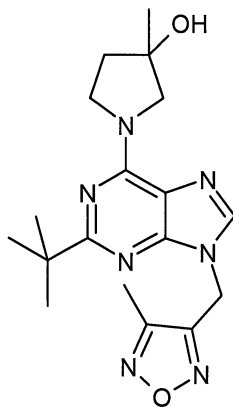
1-[2-tert-butyl-9-[(3-clopyridin-2-yl)methyl]purin-6-yl]-3-metylpyrrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-chlorophenyl)methyl]-6-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 1-(2-tert-butyl-9H-purin-6-yl)-3-methyl-pyrrolidin-3-yl este của axit axetic (ví dụ 64, bước a) và 3-clo-2-clometyl-pyridin. MS(m/e): 401,0 (M+H).

Ví dụ 70

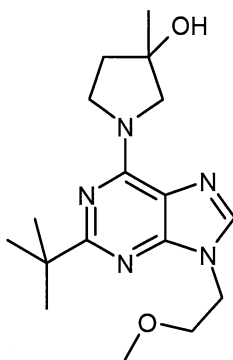
1-[2-tert-butyl-9-[(4-metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)metyl]purin-6-yl]-3-metylpyrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 1-(2-tert-butyl-9H-purin-6-yl)-3-metyl-pyrolidin-3-yl este của axit axetic (ví dụ 64, bước a) và 3-clometyl-4-metyl-furazan. MS(m/e): 372,2 (M+H).

Ví dụ 71

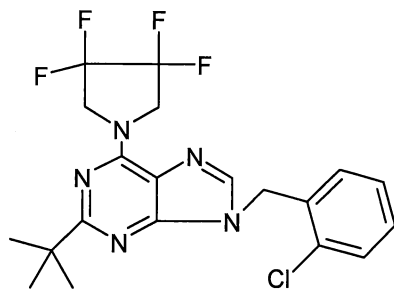
1-[2-tert-butyl-9-(2-metoxyetyl)purin-6-yl]-3-metylpyrolidin-3-ol



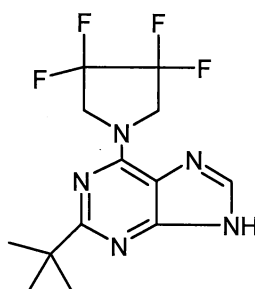
Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 1-(2-tert-butyl-9H-purin-6-yl)-3-metyl-pyrolidin-3-yl este của axit axetic (ví dụ 64, bước a) và 1-bromo-2-metoxy-etan. MS(m/e): 334,0 (M+H).

Ví dụ 72

2-tert-butyl-9-[(2-clophenyl)metyl]-6-(3,3,4,4-tetraflopyrolidin-1-yl)purin



a) 2-tert-butyl-6-(3,3,4,4-tetraflo-pyrolidin-1-yl)-9H-purin



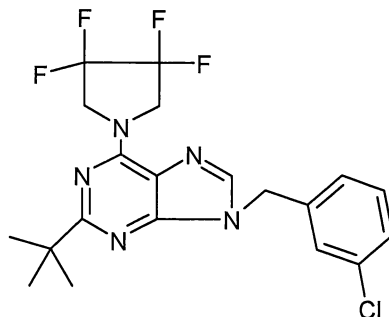
Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất N-[(S)-1-(2-tert-butyl-9H-purin-6-yl)-pyrrolidin-3-yl]-axetamit (ví dụ 48, a) hợp chất ở đề mục được điều chế từ 2-tert-butyl-6-clo-9H-purin và 3, 3, 4, 4-tetraflo-pyrolidin. MS(m/e): 318,0 (M+H).

b) 2-tert-butyl-9-[(2-clophenyl)metyl]-6-(3,3,4,4-tetraflopyrolidin-1-yl)purin

Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 2-tert-butyl-6-(3,3,4,4-tetraflo-pyrolidin-1-yl)-9H-purin (ví dụ 72, bước a) và 1-bromometyl-2-clo-benzen. MS(m/e): 442,3 (M+H).

Ví dụ 73

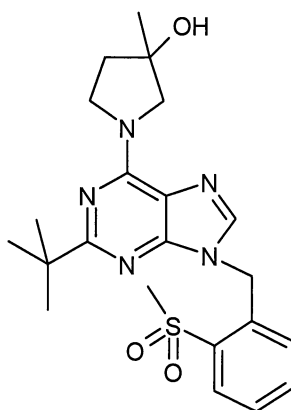
2-tert-butyl-9-[(3-clophenyl)metyl]-6-(3,3,4,4-tetraflopyrolidin-1-yl)purin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 2-tert-butyl-6-(3,3,4,4-tetraflo-pyrrolidin-1-yl)-9H-purin (ví dụ 72, bước a) và 1-bromometyl-3-clo-benzen. MS(m/e): 441,2 (M+H).

Ví dụ 74

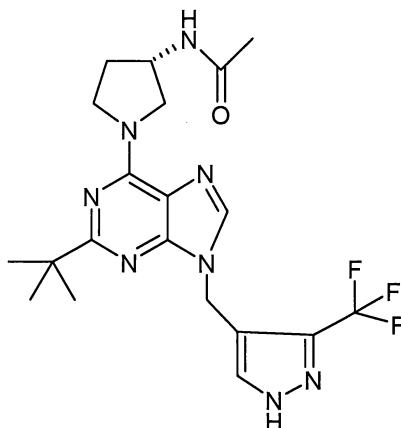
1-[2-tert-butyl-9-[(2-metylsulfonylphenyl)metyl]purin-6-yl]-3-metylpyrrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 1-(2-tert-butyl-9H-purin-6-yl)-3-metyl-pyrrolidin-3-yl este của axit axetic (ví dụ 64, bước a) và 1-bromometyl-2-metansulfonyl-benzen. MS(m/e): 444,2 (M+H).

Ví dụ 75

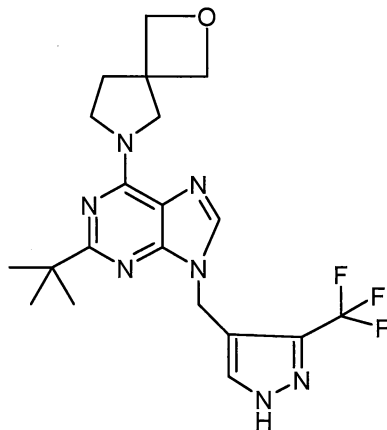
N-[(S)-1-[2-tert-butyl-9-[[3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]metyl]purin-6-yl]pyrrolidin-3-yl]axetamit



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-chlorophenyl)methyl]-6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ N-[(S)-1-(2-tert-butyl-9H-purin-6-yl)-pyrrolidin-3-yl]-axetamit (ví dụ 48, bước a) và 4-bromometyl-3-triflometyl-1-trityl-1H-pyrazol với việc phân tách sau đó nhóm bảo vệ trityl bằng TFA. MS(m/e): 451,2 (M+H).

Ví dụ 76

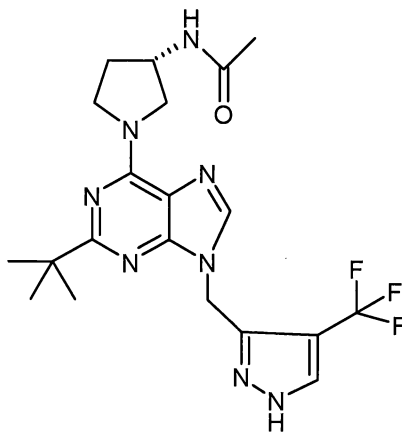
7-[2-tert-butyl-9-[[3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]metyl]purin-6-yl]-2-oxa-7-azaspiro[3.4]octan



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-chlorophenyl)methyl]-6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 2-tert-butyl-6-(2-oxa-6-aza-spiro[3.4]oct-6-yl)-9H-purin (ví dụ 56 bước a) và 4-bromometyl-3-triflometyl-1-trityl-1H-pyrazol với việc phân tách sau đó nhóm bảo vệ trityl bằng TFA. MS(m/e): 436,2 (M+H).

Ví dụ 77

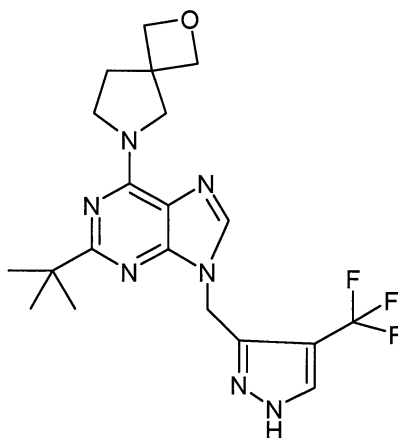
N-[(S)-1-[2-tert-butyl-9-[[4-(triflometyl)-1H-pyrazol-3-yl]metyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-yl]axetamit



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ N-[(S)-1-(2-tert-butyl-9H-purin-6-yl)-pyrolidin-3-yl]-axetamit (ví dụ 48, bước a) và 3-bromometyl-4-triflometyl-1-trityl-1H-pyrazol với việc phân tách sau đó nhóm bảo vệ trityl bằng TFA. MS(m/e): 451,0 (M+H).

Ví dụ 78

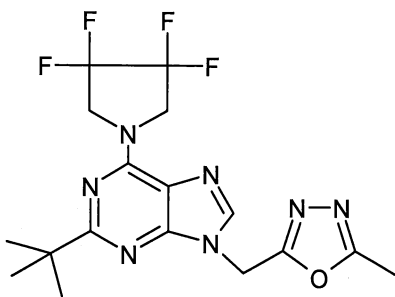
7-[2-tert-butyl-9-[[4-(triflometyl)-1H-pyrazol-3-yl]metyl]purin-6-yl]-2-oxa-7-azaspiro[3.4]octan



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 2-tert-butyl-6-(2-oxa-6-aza-spiro[3.4]oct-6-yl)-9H-purin (ví dụ 56 bước a) và 4-bromometyl-3-triflometyl-1-trityl-1H-pyrazol với việc phân tách sau đó nhóm bảo vệ trityl bằng TFA. MS(m/e): 436,2 (M+H).

Ví dụ 79

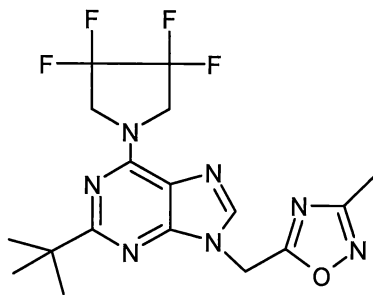
2-[[2-tert-butyl-6-(3,3,4,4-tetraflopyrolidin-1-yl)purin-9-yl]metyl]-5-metyl-1,3,4-oxadiazol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 2-tert-butyl-6-(3,3,4,4-tetraflopyrrolidin-1-yl)-9H-purin (ví dụ 72, bước a) và 2-clometyl-5-metyl-[1,3,4]oxadiazol. MS(m/e): 413,8 (M+H).

Ví dụ 80

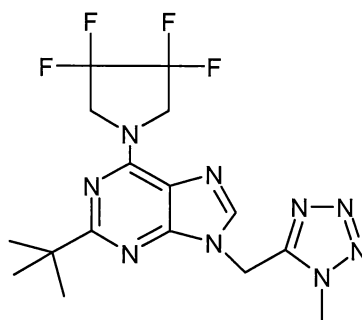
5-[[2-tert-butyl-6-(3,3,4,4-tetraflopyrolidin-1-yl)purin-9-yl]metyl]-3-metyl-1,2,4-oxadiazol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 2-tert-butyl-6-(3,3,4,4-tetraflo-pyrolidin-1-yl)-9H-purin (ví dụ 72, bước a) và 5-clometyl-3-metyl-[1,2,4]oxadiazol. MS(m/e): 414,0 (M+H).

Ví dụ 81

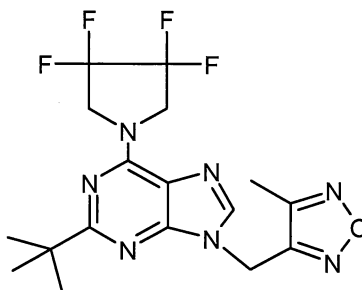
2-tert-butyl-9-[(1-metyltetrazol-5-yl)metyl]-6-(3,3,4,4-tetraflopyrolidin-1-yl)purin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 2-tert-butyl-6-(3,3,4,4-tetraflo-pyrolidin-1-yl)-9H-purin (ví dụ 72, bước a) và 5-clometyl-1-metyl-1H-tetrazol. MS(m/e): 414,2 (M+H).

Ví dụ 82

3-[[2-tert-butyl-6-(3,3,4,4-tetraflopyrolidin-1-yl)purin-9-yl]metyl]-4-metyl-1,2,5-oxadiazol

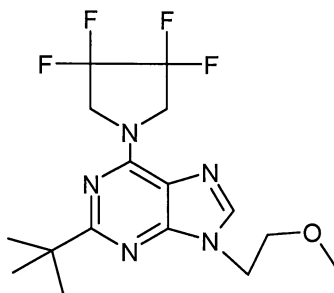


Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này

được điều chế từ 2-tert-butyl-6-(3,3,4,4-tetrafluoropyrrolidin-1-yl)-9H-purin (ví dụ 72, bước a) và 3-clometyl-4-metyl-furazan. MS(m/e): 414,2 (M+H).

Ví dụ 83

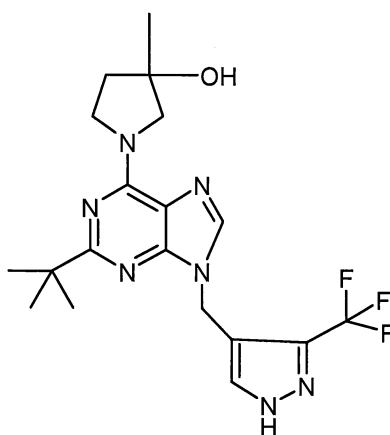
2-tert-butyl-9-(2-metoxyletyl)-6-(3,3,4,4-tetrafluoropyrrolidin-1-yl)purin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 2-tert-butyl-6-(3,3,4,4-tetrafluoropyrrolidin-1-yl)-9H-purin (ví dụ 72, bước a) và 1-bromo-2-metoxyletan. MS(m/e): 376,0 (M+H).

Ví dụ 84

1-[2-tert-butyl-9-[[3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]metyl]purin-6-yl]-3-metylpyrrolidin-3-ol

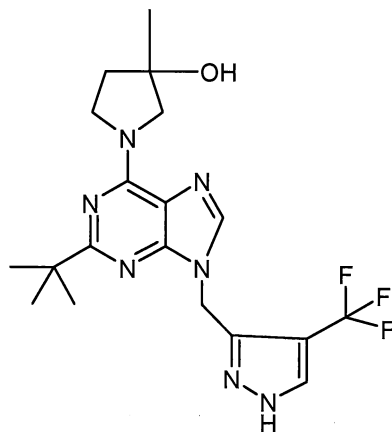


Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 1-(2-tert-butyl-9H-purin-6-yl)-3-metylpyrrolidin-3-yl este của axit

axetic (ví dụ 64, bước a) và 4-bromometyl-3-triflometyl-1-trityl-1H-pyrazol với việc phân tách sau đó nhóm bảo vệ trityl bằng TFA. MS(m/e): 424,3 (M+H).

Ví dụ 85

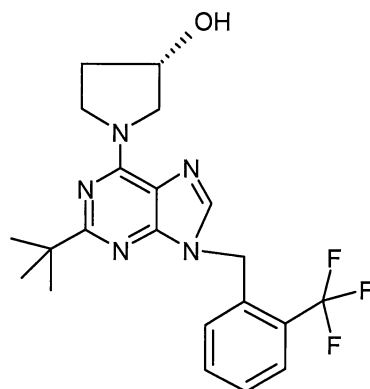
1-[2-tert-butyl-9-[[4-(triflometyl)-1H-pyrazol-3-yl]metyl]purin-6-yl]-3-metylpyrrolidin-3-ol



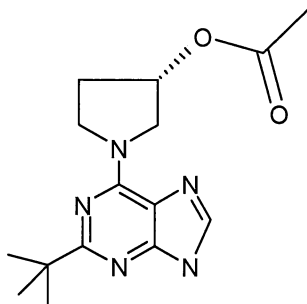
Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 1-(2-tert-butyl-9H-purin-6-yl)-3-metyl-pyrrolidin-3-yl este của axit axetic (ví dụ 64, bước a) và 3-bromometyl-4-triflometyl-1-trityl-1H-pyrazol với việc phân tách sau đó nhóm bảo vệ trityl bằng TFA. MS(m/e): 424,0 (M+H).

Ví dụ 86

(3*S*)-1-[2-tert-butyl-9-[[2-(triflometyl)phenyl]metyl]purin-6-yl]pyrrolidin-3-ol



- a) (S)-1-(2-tert-butyl-9H-purin-6-yl)-pyrrolidin-3-yl este của axit axetic



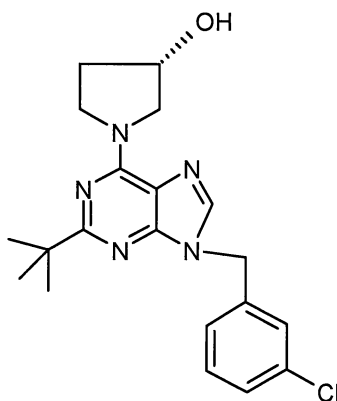
Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất N-[(S)-1-(2-tert-butyl-9H-purin-6-yl)-pyrrolidin-3-yl]-axetamid (ví dụ 48, a) hợp chất ở đề mục được điều chế từ 2-tert-butyl-6-clo-9H-purin và (S)-pyrrolidin-3-yl este của axit axetic. MS(m/e): 303,8 (M+H).

- b) (3S)-1-[2-tert-butyl-9-[[2-(triflometyl)phenyl]metyl]purin-6-yl]pyrrolidin-3-ol

Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ a) (S)-1-(2-tert-butyl-9H-purin-6-yl)-pyrrolidin-3-yl este của axit axetic (ví dụ 86, bước a) và 1-bromometyl-2-clo-benzen cùng với việc xử lý sau đó hỗn hợp thô / cạn bằng K_2CO_3 trong MeOH để phân tách gốc este. MS(m/e): 420,0 (M+H).

Ví dụ 87

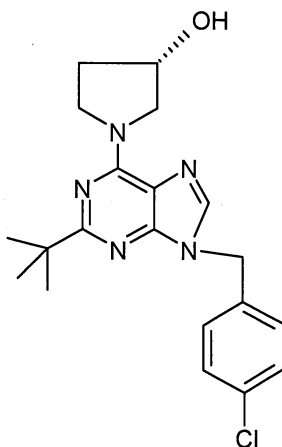
- (3S)-1-[2-tert-butyl-9-[(3-clophenyl)metyl]purin-6-yl]pyrrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ a) (S)-1-(2-tert-butyl-9H-purin-6-yl)-pyrolidin-3-yl este của axit axetic (ví dụ 86, bước a) và 1-bromometyl-3-clo-benzen cùng với việc xử lý sau đó hỗn hợp thô / cạn bằng K_2CO_3 trong MeOH để phân tách gốc este. MS(m/e): 386,0 (M+H).

Ví dụ 88

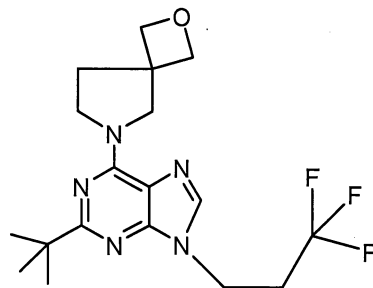
(3S)-1-[2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ a) (S)-1-(2-tert-butyl-9H-purin-6-yl)-pyrolidin-3-yl este của axit axetic (ví dụ 86, bước a) và 1-bromometyl-4-clo-benzen cùng với việc xử lý sau đó hỗn hợp thô / cạn bằng K_2CO_3 trong MeOH để phân tách gốc este. MS(m/e): 386,0 (M+H).

Ví dụ 89

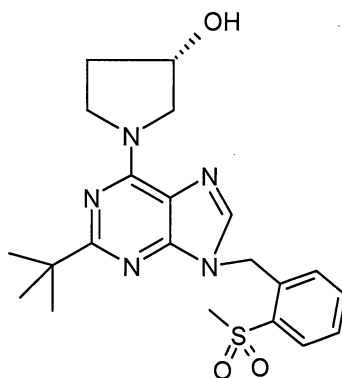
7-[2-tert-butyl-9-(3,3,3-triflopropyl)purin-6-yl]-2-oxa-7-azaspiro[3.4]octan



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ a) 2-tert-butyl-6-(2-oxa-6-aza-spiro[3.4]oct-6-yl)-9H-purin (ví dụ 56, bước a) và 1-bromo-2-metoxi-etan. MS(m/e): 384,0 (M+H).

Ví dụ 90

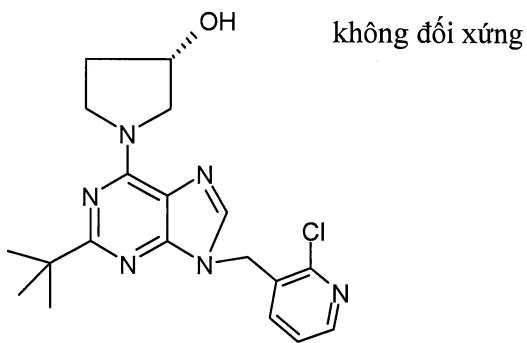
(3*S*)-1-[2-tert-butyl-9-[(2-metylsulfonylphenyl)metyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ a) (S)-1-(2-tert-butyl-9H-purin-6-yl)-pyrolidin-3-yl este của axit axetic (ví dụ 86, bước a) và 1-bromometyl-2-metansulfonyl-benzen. MS(m/e): 430,2 (M+H).

Ví dụ 91

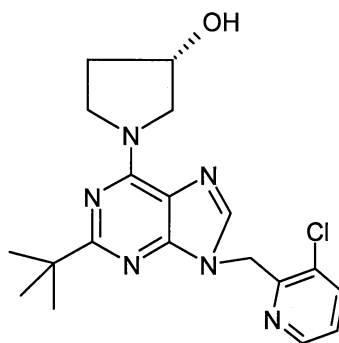
(3*S*)-1-[2-tert-butyl-9-[(2-clopyridin-3-yl)metyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ a) (S)-1-(2-tert-butyl-9H-purin-6-yl)-pyrrolidin-3-yl este của axit axetic (ví dụ 86, bước a) và 1-bromometyl-2-metansulfonyl-benzen. MS(m/e): 387,2 (M+H).

Ví dụ 92

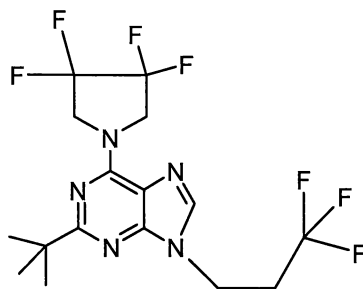
(3S)-1-[2-tert-butyl-9-[(3-clopyridin-2-yl)metyl]purin-6-yl]pyrrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ a) (S)-1-(2-tert-butyl-9H-purin-6-yl)-pyrrolidin-3-yl este của axit axetic (ví dụ 86, bước a) và 3-clo-2-clometyl-pyridin. MS(m/e): 387,2 (M+H).

Ví dụ 93

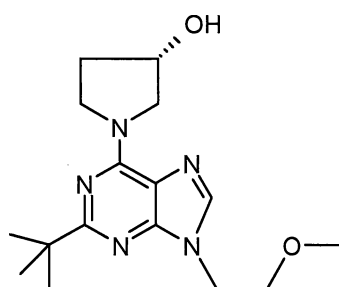
2-tert-butyl-6-(3,3,4,4-tetraflopyrolidin-1-yl)-9-(3,3,3-triflopropyl)purin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 2-tert-butyl-6-(3,3,4,4-tetraflo-pyrolidin-1-yl)-9H-purin (ví dụ 72, bước a) và 1,1,1-triflo-3-iodo-propan. MS(m/e): 414,2 (M+H).

Ví dụ 94

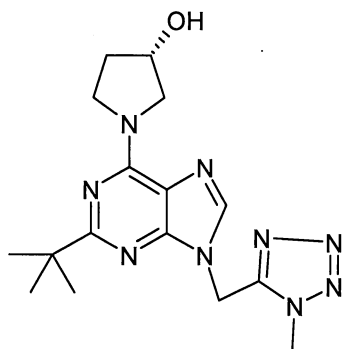
(3*S*)-1-[2-tert-butyl-9-(2-metoxetyl)purin-6-yl]pyrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ a) (S)-1-(2-tert-butyl-9H-purin-6-yl)-pyrolidin-3-yl este của axit axetic (ví dụ 86, bước a) và 1-bromo-2-metoxetyl-etan. MS(m/e): 320,0 (M+H).

Ví dụ 95

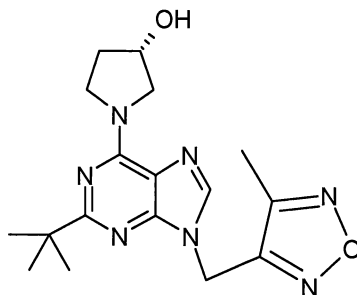
(3*S*)-1-[2-tert-butyl-9-[(1-metyltetrazol-5-yl)metyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)methyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ a) (S)-1-(2-tert-butyl-9H-purin-6-yl)-pyrolidin-3-yl este của axit axetic (ví dụ 86, bước a) và 5-clometyl-1-metyl-1H-tetrazol cùng với việc xử lý sau đó hỗn hợp thô / cạn bằng K_2CO_3 trong MeOH để phân tách gốc este. MS(m/e): 358,2 (M+H).

Ví dụ 96

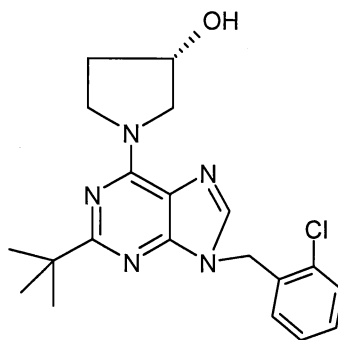
(3S)-1-[2-tert-butyl-9-[(4-metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)methyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)methyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ a) (S)-1-(2-tert-butyl-9H-purin-6-yl)-pyrolidin-3-yl este của axit axetic (ví dụ 86, bước a) và 3-clometyl-4-metyl-furazan cùng với việc xử lý sau đó hỗn hợp thô / cạn bằng K_2CO_3 trong MeOH để phân tách gốc este. MS(m/e): 358,2 (M+H).

Ví dụ 97

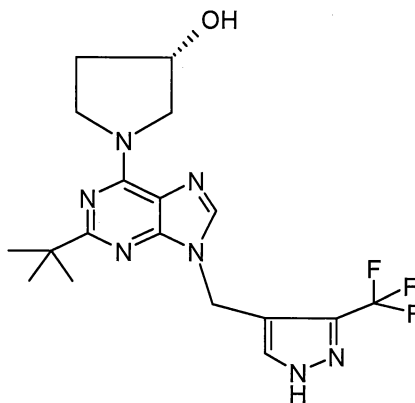
(3S)-1-[2-tert-butyl-9-[(2-clophenyl)methyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ a) (S)-1-(2-tert-butyl-9H-purin-6-yl)-pyrrolidin-3-yl este của axit axetic (ví dụ 86, bước a) và 1-bromometyl-2-clo-benzen cùng với việc xử lý sau đó hỗn hợp thô / cạn bằng K_2CO_3 trong MeOH để phân tách gốc este. MS(m/e): 386,4 (M+H).

Ví dụ 98

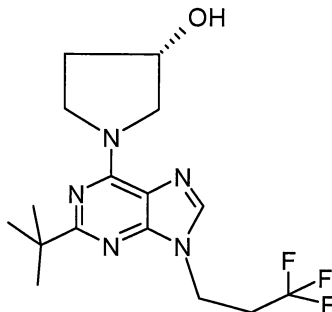
(3S)-1-[2-tert-butyl-9-[[3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]metyl]purin-6-yl]pyrrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ a) (S)-1-(2-tert-butyl-9H-purin-6-yl)-pyrrolidin-3-yl este của axit axetic (ví dụ 86, bước a) và 4-bromometyl-3-triflometyl-1-trityl-1H-pyrazol cùng với việc xử lý sau đó hỗn hợp thô / cạn bằng K_2CO_3 trong MeOH để phân tách gốc este. Nhóm trityl sau đó được phân tách bằng TFA. MS(m/e): 410,4 (M+H).

Ví dụ 99

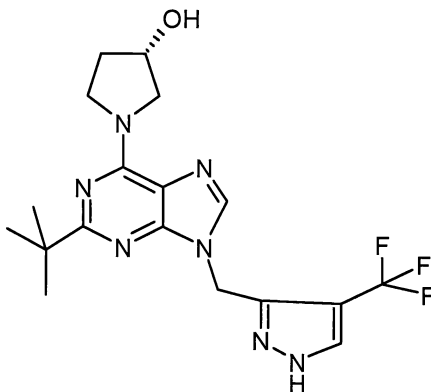
(3*S*)-1-[2-*tert*-butyl-9-(3,3,3-triflopropyl)purin-6-yl]pyrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-*tert*-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ a) (S)-1-(2-*tert*-butyl-9H-purin-6-yl)-pyrolidin-3-yl este của axit axetic (ví dụ 86, bước a) và 1,1,1-triflo-3-iodo-propan. MS(m/e): 358,0 (M+H).

Ví dụ 100

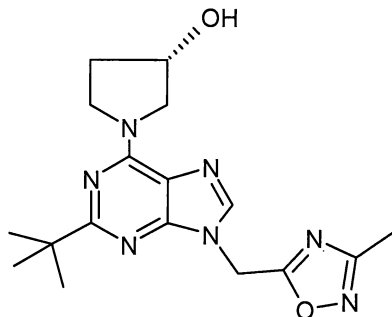
(3*S*)-1-[2-*tert*-butyl-9-[[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-3-yl]metyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-*tert*-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ a) (S)-1-(2-*tert*-butyl-9H-purin-6-yl)-pyrolidin-3-yl este của axit axetic (ví dụ 86, bước a) và 3-bromometyl-4-triflometyl-1-trityl-1H-pyrazolcùng với việc xử lý sau đó hỗn hợp thô / cạn bằng K₂CO₃ trong MeOH để phân tách gốc este. Nhóm trityl sau đó được phân tách bằng TFA. MS(m/e): 410,2 (M+H).

Ví dụ 101

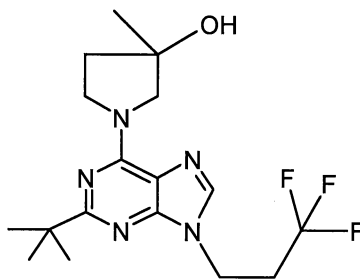
(3*S*)-1-[2-*tert*-butyl-9-[(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)metyl]purin-6-yl]pyrrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-*tert*-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ a) (S)-1-(2-*tert*-butyl-9H-purin-6-yl)-pyrrolidin-3-yl este của axit axetic (ví dụ 86, bước a) và 5-clometyl-3-metyl-[1,2,4]oxadiazol cùng với việc xử lý sau đó hỗn hợp thô / cạn bằng K₂CO₃ trong MeOH để phân tách gốc este. MS(m/e): 358,0 (M+H).

Ví dụ 102

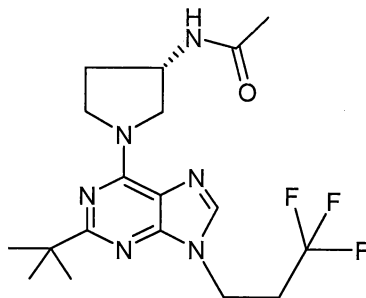
1-[2-*tert*-butyl-9-(3,3,3-triflopropyl)purin-6-yl]-3-metylpyrrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-*tert*-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 1-(2-*tert*-butyl-9H-purin-6-yl)-3-metyl-pyrrolidin-3-yl este của axit axetic (ví dụ 64, bước a) và 1,1,1-triflo-3-iodo-propan cùng với việc xử lý sau đó hỗn hợp thô / cạn bằng K₂CO₃ trong MeOH để phân tách gốc este. MS(m/e): 372,2 (M+H).

Ví dụ 103

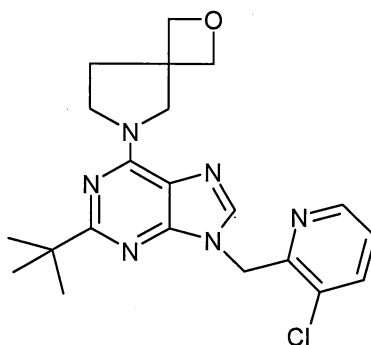
N-[(3*S*)-1-[2-*tert*-butyl-9-(3,3,3-triflopropyl)purin-6-yl]pyrolidin-3-yl]axetamit



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-*tert*-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ *N*-[(*S*)-1-(2-*tert*-butyl-9H-purin-6-yl)-pyrolidin-3-yl]-axetamit (ví dụ 48, bước a) và 1,1,1-triflo-3-iodo-propan. MS(*m/e*): 399,0 (*M*+*H*).

Ví dụ 104

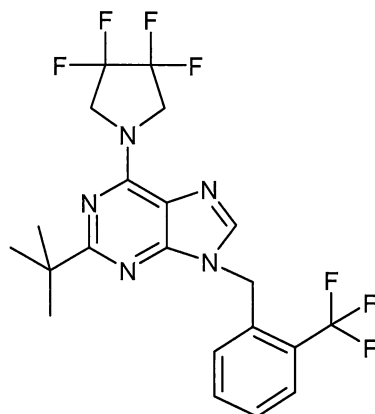
7-[2-*tert*-butyl-9-[(3-clopyridin-2-yl)metyl]purin-6-yl]-2-oxa-7-azaspiro[3.4]octan



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-*tert*-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ a) 2-*tert*-butyl-6-(2-oxa-6-aza-spiro[3.4]oct-6-yl)-9H-purin (ví dụ 56, bước a) và 3-clo-2-clometyl-pyridin. MS(*m/e*): 413,0 (*M*+*H*).

Ví dụ 105

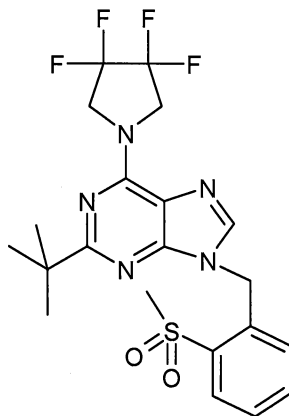
2-*tert*-butyl-6-(3,3,4,4-tetraflopyrolidin-1-yl)-9-[[2-(triflometyl)phenyl] metyl]purin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 2-tert-butyl-6-(3,3,4,4-tetraflo-pyrrolidin-1-yl)-9H-purin (ví dụ 72, bước a) và 1-bromometyl-2-triflometyl-benzen. MS(m/e): 476,0 (M+H).

Ví dụ 106

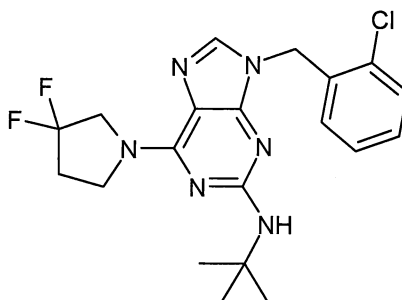
2-tert-butyl-9-[(2-metylsulfonylphenyl)metyl]-6-(3,3,4,4-tetraflopyrrolidin-1-yl)purin



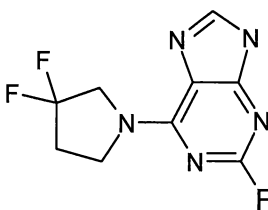
Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)purin (ví dụ 1) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 2-tert-butyl-6-(3,3,4,4-tetraflo-pyrrolidin-1-yl)-9H-purin (ví dụ 72, bước a) và 1-bromometyl-2-metansulfonyl-benzen. MS(m/e): 485,8 (M+H).

Ví dụ 107

N-tert-butyl-9-[(2-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)purin-2-amin

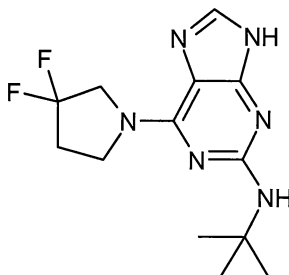


a) 6-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-2-flo-9H-purin



Bổ sung DIPEA (0,68 mL, 3,76 mmol) vào dung dịch của 6-clo-2-flo-9H-purin (500 mg 2,89 mmol) trong tBuOH (10 mL) tiếp theo là bổ sung 3,3-diflo-pyrolidin hydroclorua (415,5 mg 2,89 mmol) và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt trong ống gắn kín ở 80°C trong 22 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột Combi-Flash (40g, hexan/EtOAc 1/6) để tạo ra hợp chất ở đề mục (500 mg; 71%) dưới dạng chất rắn màu nâu MS(m/e): 244,2 (M+H).

b) tert-butyl-[6-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-9H-purin-2-yl]-amin



Trong bình được đậy kín, dung dịch của 6-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-2-flo-9H-purin (500 mg, 2,058 mmol) trong t-BuOH (10 mL) và tert-butyl amin (1,5 g, 20,57 mmol) được gia nhiệt ở 160°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống 25°C và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột

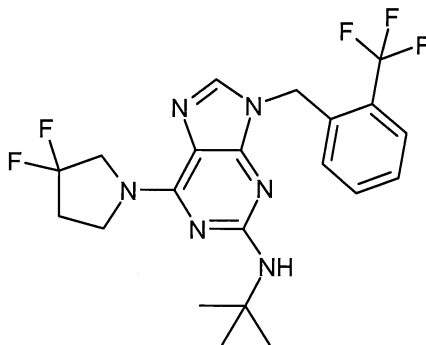
Combi-Flash (40 g, hexan/EtOAc 1/7) để tạo ra hợp chất ở đề mục (214 mg; 35%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(m/e): 297,2 (M+H).

c) *N*-tert-butyl-9-[(2-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin-2-amin

Bổ sung NaH (10 mg, 0,132 mmol) vào dung dịch đã được khuấy của 2-tert-butyl-4-(2-oxa-6-aza-spiro[3.3]hept-6-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (30 mg, 0,11 mmol) trong DMF (5 mL) ở 0°C và được khuấy ở 25°C trong 1 giờ. Bổ sung thành một phần vào 1-bromometyl-2-clo-benzen (30 mg, 0,143 mmol) này và hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng NH₄Cl, dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, cặn được hòa tan trong H₂O (10 mL), được chiết bằng EtOAc được rửa bằng nước muối và được cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất ở đề mục (25 mg, 59%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS(m/e): 421 (M+H).

Ví dụ 108

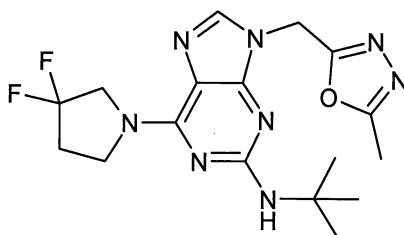
N-tert-butyl-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-9-[[2-(triflometyl)phenyl]metyl] purin-2-amin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất *N*-tert-butyl-9-[(2-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin-2-amin (ví dụ 107) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ tert-butyl-[6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-9H-purin-2-yl]-amin (ví dụ 107, bước b). MS(m/e): 455 (M+H).

Ví dụ 109

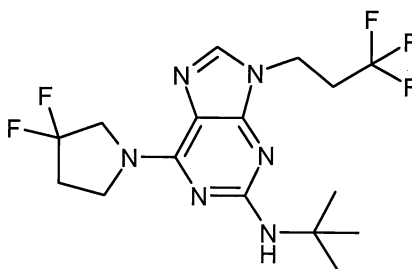
N-tert-butyl-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-9-[(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metyl]purin-2-amin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất N-tert-butyl-9-[(2-chlorophenyl)methyl]-6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)purin-2-amin (ví dụ 107) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ tert-butyl-[6-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-9H-purin-2-yl]-amin (ví dụ 107, bước b). MS(m/e): 393 (M+H).

Ví dụ 110

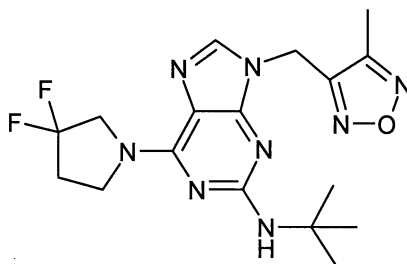
N-tert-butyl-6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-9-(3,3,3-triflopropyl)purin-2-amin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất N-tert-butyl-9-[(2-chlorophenyl)methyl]-6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)purin-2-amin (ví dụ 107) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ tert-butyl-[6-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-9H-purin-2-yl]-amin (ví dụ 107, bước b). MS(m/e): 393 (M+H).

Ví dụ 111

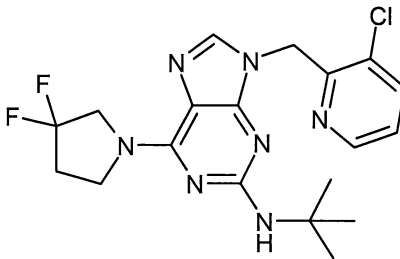
N-tert-butyl-6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-9-[(4-metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)methyl]purin-2-amin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất N-tert-butyl-9-[(2-clophenyl)methyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin-2-amin (ví dụ 107) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ tert-butyl-[6-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-9H-purin-2-yl]-amin (ví dụ 107, bước b). MS(m/e): 393 (M+H).

Ví dụ 112

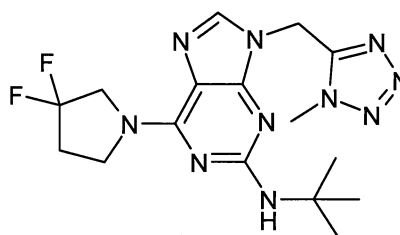
N-tert-butyl-9-[(3-clopyridin-2-yl)methyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin-2-amin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất N-tert-butyl-9-[(2-clophenyl)methyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin-2-amin (ví dụ 107) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ tert-butyl-[6-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-9H-purin-2-yl]-amin (ví dụ 107, bước b). MS(m/e): 422 (M+H).

Ví dụ 113

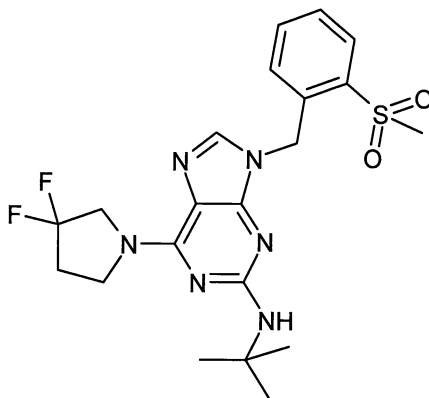
N-tert-butyl-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-9-[(1-metyltetrazol-5-yl)methyl]purin-2-amin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất N-tert-butyl-9-[(2-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin-2-amin (ví dụ 107) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ tert-butyl-[6-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-9H-purin-2-yl]-amin (ví dụ 107, bước b). MS(m/e): 393 (M+H).

Ví dụ 114

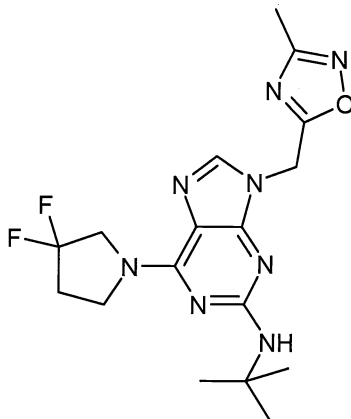
N-tert-butyl-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-9-[(2-metylsulfonylphenyl)metyl] purin-2-amin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất N-tert-butyl-9-[(2-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin-2-amin (ví dụ 107) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ tert-butyl-[6-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-9H-purin-2-yl]-amin (ví dụ 107, bước b). MS(m/e): 465 (M+H).

Ví dụ 115

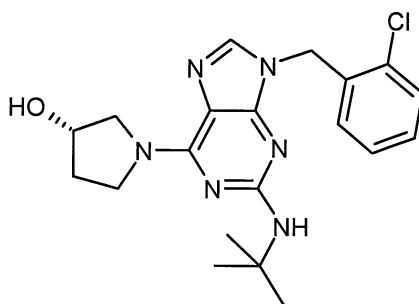
N-tert-butyl-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-9-[(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)metyl]purin-2-amin



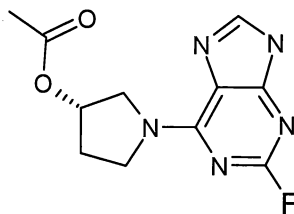
Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất N-tert-butyl-9-[(2-clophenyl)methyl]-6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)purin-2-amin (ví dụ 107) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ tert-butyl-[6-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-9H-purin-2-yl]-amin (ví dụ 107, bước b). MS(m/e): 393 (M+H).

Ví dụ 116

(3S)-1-[2-(tert-butylamino)-9-[(2-clophenyl)methyl]purin-6-yl]pyrrolidin-3-ol

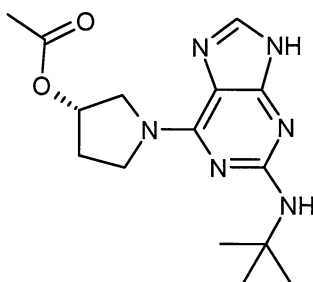


a) S)-1-(2-flo-9H-purin-6-yl)-pyrrolidin-3-yl este của axit axetic



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 6-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-2-flo-9H-purin (ví dụ 107, bước a) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 6-clo-2-flo-9H-purin và (S)-pyrrolidin-3-yl este của axit axetic. MS(m/e): 266,1 (M+H).

b) (S)-1-(2-tert-butylamino-9H-purin-6-yl)-pyrrolidin-3-yl este của axit axetic



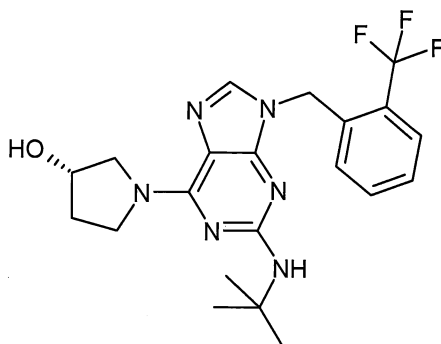
Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất tert-butyl-[6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-9H-purin-2-yl]-amin (ví dụ 107, bước b) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ S)-1-(2-flo-9H-purin-6-yl)-pyrrolidin-3-yl este của axit axetic và tert.-butylamin. MS(m/e): 318,8 (M+H).

c) (3*S*)-1-[2-(tert-butylamino)-9-[(2-clophenyl)metyl]purin-6-yl]pyrrolidin-3-ol

Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất N-tert-butyl-9-[(2-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)purin-2-amin (ví dụ 107) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ (S)-1-(2-tert-butylamino-9H-purin-6-yl)-pyrrolidin-3-yl este của axit axetic (ví dụ 108, bước b) và 1-bromometyl-2-clo-benzen. MS(m/e): 401,3 (M+H).

Ví dụ 117

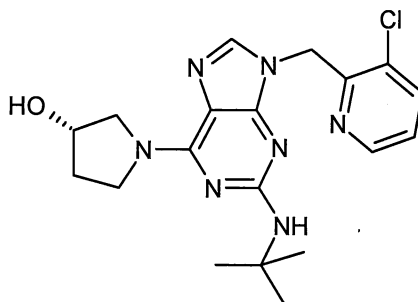
(3*S*)-1-[2-(tert-butylamino)-9-[[2-(triflometyl)phenyl]metyl]purin-6-yl] pyrrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất N-tert-butyl-9-[(2-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)purin-2-amin (ví dụ 107) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ (S)-1-(2-tert-butylamino-9H-purin-6-yl)-pyrrolidin-3-yl este của axit axetic (ví dụ 116, bước b). MS(m/e): 435,2 (M+H).

Ví dụ 118

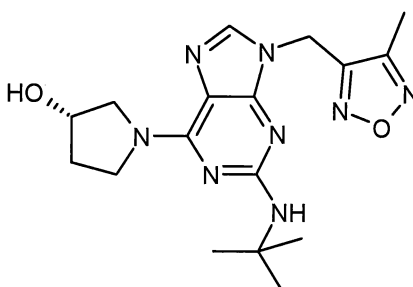
(3*S*)-1-[2-(tert-butylamino)-9-[(3-clopyridin-2-yl)metyl]purin-6-yl]pyrrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất N-tert-butyl-9-[(2-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)purin-2-amin (ví dụ 107) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ (S)-1-(2-tert-butylamino-9H-purin-6-yl)-pyrrolidin-3-yl este của axit axetic (ví dụ 116, bước b). MS(m/e): 401,8 (M+H).

Ví dụ 119

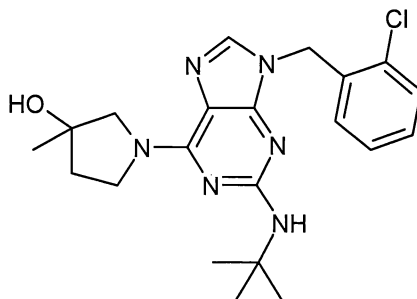
(3S)-1-[2-(tert-butylamino)-9-[(4-metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)metyl]purin-6-yl]pyrrolidin-3-ol



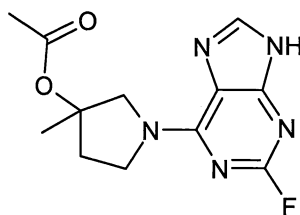
Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất N-tert-butyl-9-[(2-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)purin-2-amin (ví dụ 107) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ (S)-1-(2-tert-butylamino-9H-purin-6-yl)-pyrrolidin-3-yl este của axit axetic (ví dụ 116, bước b). MS(m/e): 373,4 (M+H).

Ví dụ 120

1-[2-(tert-butylamino)-9-[(2-clophenyl)metyl]purin-6-yl]-3-metylpyrrolidin-3-ol

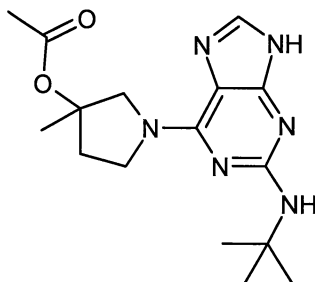


- a) 1-(2-flo-9H-purin-6-yl)-3-metyl-pyrrolidin-3-yl este của axit axetic



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 6-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-2-flo-9H-purin (ví dụ 107, bước a) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 6-clo-2-flo-9H-purin và 3-metyl-pyrrolidin-3-yl este của axit axetic. MS(m/e): 280,1 (M+H).

- b) 1-(2-tert-butylamino-9H-purin-6-yl)-3-metyl-pyrrolidin-3-yl este của axit axetic



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất tert-butyl-[6-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-9H-purin-2-yl]-amin (ví dụ 107, bước b) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 1-(2-flo-9H-purin-6-yl)-3-metyl-pyrrolidin-3-yl este của axit axetic và tert.-butyl-amin. MS(m/e): 333,2 (M+H).

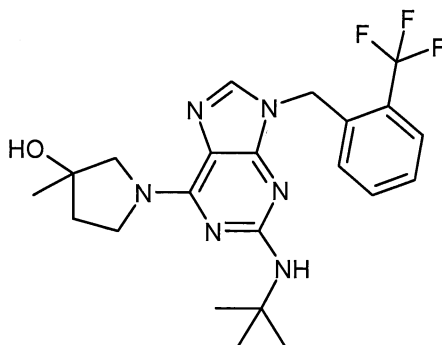
- c) 1-[2-(tert-butylamino)-9-[(2-clophenyl)metyl]purin-6-yl]-3-metylpyrrolidin-3-ol

Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất N-tert-butyl-9-[(2-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)purin-2-amin (ví dụ 107) hợp chất ở đề

mục này được điều chế từ 1-(2-tert-butylamino-9H-purin-6-yl)-3-metyl-pyrolidin-3-yl este của axit axetic (ví dụ 120, bước b) và 1-bromometyl-2-clo-benzen. MS(m/e): 415,2 (M+H).

Ví dụ 121

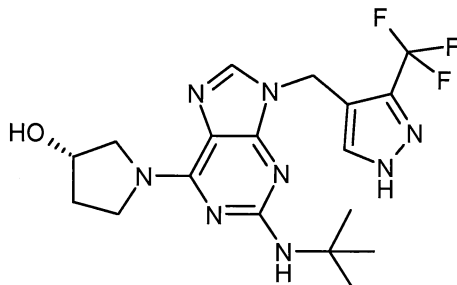
1-[2-(tert-butylamino)-9-[[2-(triflometyl)phenyl]metyl]purin-6-yl]-3-metylpyrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất N-tert-butyl-9-[(2-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin-2-amin (ví dụ 107) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 1-(2-tert-butylamino-9H-purin-6-yl)-3-metyl-pyrolidin-3-yl este của axit axetic (ví dụ 120, bước b). MS(m/e): 449,2 (M+H).

Ví dụ 122

(3*S*)-1-[2-(tert-butylamino)-9-[[3-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]metyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-ol

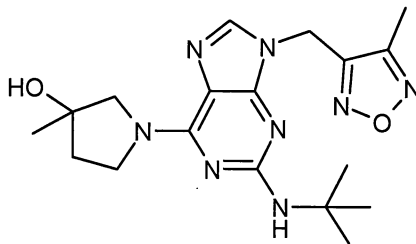


Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất N-tert-butyl-9-[(2-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin-2-amin (ví dụ 107) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ (S)-1-(2-tert-butylamino-9H-purin-6-yl)-pyrolidin-3-yl este

của axit axetic (ví dụ 116, bước b) cùng với việc khử bảo vệ nhóm trityl bằng TFA.
MS(m/e): 425 (M+H).

Ví dụ 123

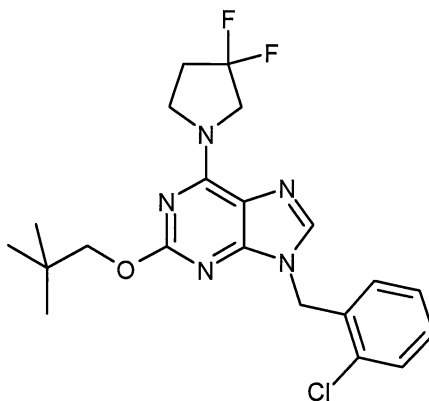
1-[2-(tert-butylamino)-9-[(4-metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)metyl]purin-6-yl]-3-methylpyrrolidin-3-ol



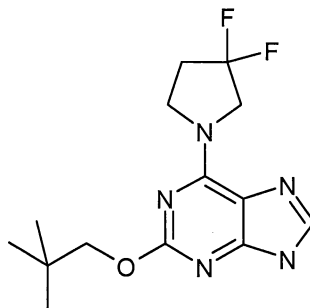
Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất N-tert-butyl-9-[(2-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)purin-2-amin (ví dụ 107) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 1-(2-tert-butylamino-9H-purin-6-yl)-3-metyl-pyrrolidin-3-yl este của axit axetic (ví dụ 120, bước b). MS(m/e): 387,3 (M+H).

Ví dụ 124

9-[(2-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-2-(2,2-dimetylpropoxy) purin



a) 6-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-2-(2,2-dimetyl-propoxy)-9H-purin



Bổ sung dihydro-pyran (0,75 ml, 8,23 mmol) và pTSA (39 mg; 0,21mmol) vào dung dịch của 2-clo-6-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-9H-purin (1 g, 4,12 mmol) trong EtOAc (5 mL) ở 25°C và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 50°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc ở 25°C, được rửa bằng nước, được rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa, được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄ khan và được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột Combi-Flash (40g; hexan/EtOAc 20/80) để tạo ra 2-clo-6-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-9-(tetrahydro-pyran-2-yl)-9H-purin (1,0 g; 74%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: 344 (M+H).

Hỗn hợp của 2,2-dimetyl-propan-1-ol (1,9 g, 21,81 mmol) và NaH (60% trong dầu; 116 mg 2,90 mmol) được gia nhiệt ở 50°C và bổ sung 2-clo-6-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-9-(tetrahydro-pyran-2-yl)-9H-purin (500 mg 1,45 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 80°C trong 12 giờ. Hỗn hợp này được dừng bằng nước, được chiết bằng DCM, được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄ khan và được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột Combi-Flash (40g; hexan/EtOAc 30/70) để tạo ra 6-(3, 3-diflo-pyrolidin-1-yl)-2-(2,2-dimetyl-propoxy)-9-(tetrahydro-pyran-2-yl)-9H-purin (250 mg; 35%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 396 (M+H).

Bổ sung pTSA (12 mg; 0,064 mmol) vào dung dịch của 6-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-2-(2, 2-dimetyl-propoxy)-9-(tetrahydro-pyran-2-yl)-9H-purin (500 mg, 1,26 mmol) trong EtOH (5 mL) và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 80°C trong 4 giờ. Hỗn hợp này được làm bay hơi ở 25°C. Cặn được hòa tan trong EtOAc, được rửa bằng nước, dung dịch NaHCO₃ bão hòa, nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄ khan và được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột Combi-Flash (40g;

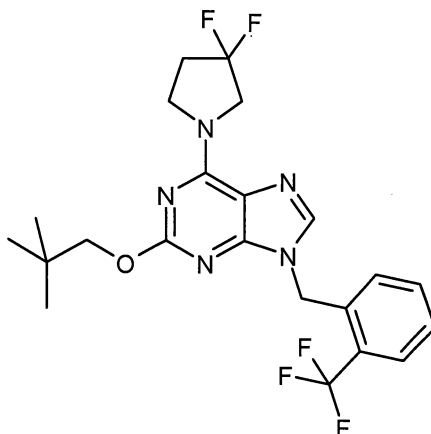
hexan/EtOAc 20/80) để tạo ra hợp chất ở đề mục (350 mg; 89%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: 312 (M+H).

b) 9-[(2-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-2-(2,2-dimetylpropoxy)purin

Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất N-tert-butyl-9-[(2-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin-2-amin (ví dụ 107) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 6-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-2-(2,2-dimetyl-propoxy)-9H-purin (ví dụ 124, bước a) và 1-bromometyl-2-clo-benzen. MS(m/e): 436 (M+H).

Ví dụ 125

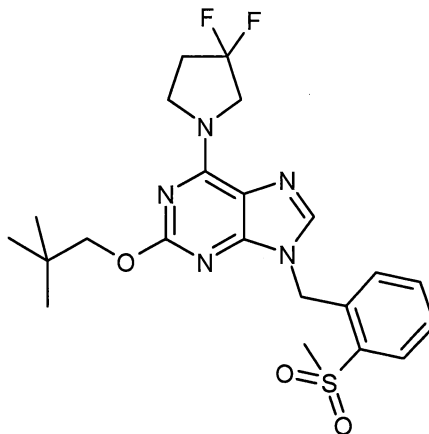
6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-2-(2,2-dimetylpropoxy)-9-[[2-(triflometyl)phenyl]metyl] purin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất N-tert-butyl-9-[(2-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin-2-amin (ví dụ 107) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 6-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-2-(2,2-dimetyl-propoxy)-9H-purin (ví dụ 124, bước a). MS(m/e): 470 (M+H).

Ví dụ 126

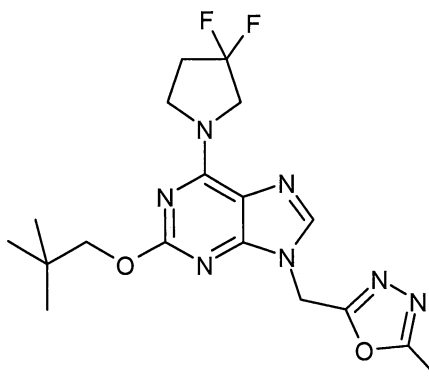
6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-2-(2,2-dimetylpropoxy)-9-[(2-metylsulfonylphenyl)metyl]purin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất N-tert-butyl-9-[(2-clophenyl)methyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin-2-amin (ví dụ 107) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 6-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-2-(2,2-dimetyl-propoxy)-9H-purin (ví dụ 124, bước a). MS(m/e): 479,8 (M+H).

Ví dụ 127

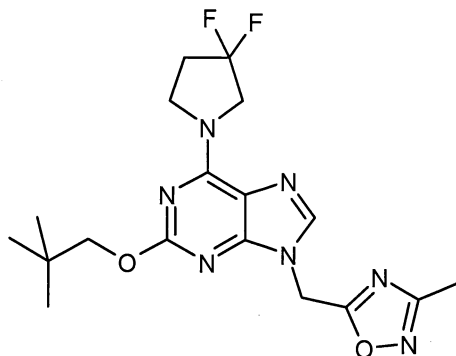
2-[[6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-2-(2,2-dimetylpropoxy)purin-9-yl]metyl]-5-metyl-1,3,4-oxadiazol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất N-tert-butyl-9-[(2-clophenyl)methyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin-2-amin (ví dụ 107) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 6-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-2-(2,2-dimetyl-propoxy)-9H-purin (ví dụ 124, bước a). MS (m/e): 408 (M+H).

Ví dụ 128

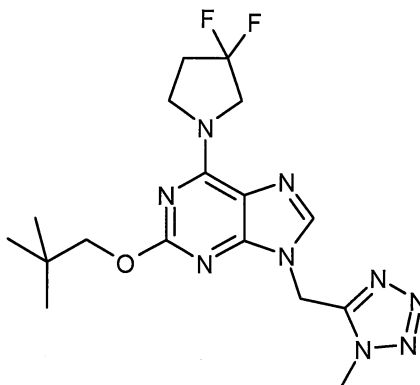
5-[[6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-2-(2,2-dimetylpropoxy)purin-9-yl]metyl]-3-metyl-1,2,4-oxadiazol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất N-tert-butyl-9-[(2-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin-2-amin (ví dụ 107) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 6-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-2-(2,2-dimetyl-propoxy)-9H-purin (ví dụ 124, bước a). MS(m/e): 408 (M+H).

Ví dụ 129

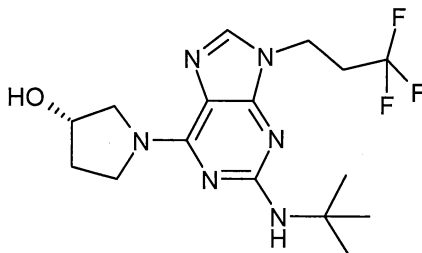
6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-2-(2,2-dimetylpropoxy)-9-[(1-metyltetrazol-5-yl)metyl] purin



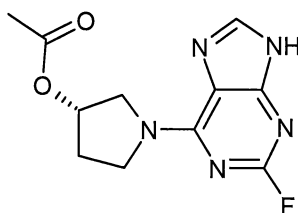
Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất N-tert-butyl-9-[(2-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin-2-amin (ví dụ 107) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 6-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-2-(2,2-dimetyl-propoxy)-9H-purin (ví dụ 124, bước a). MS(m/e): 408 (M+H).

Ví dụ 130

(3*S*)-1-[2-(tert-butylamino)-9-(3,3,3-triflopropyl)purin-6-yl]pyrrolidin-3-ol

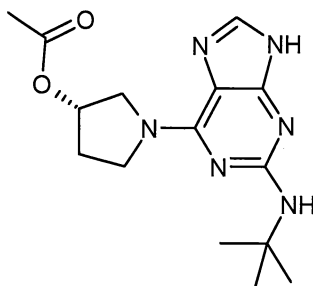


a) *S*)-1-(2-flo-9H-purin-6-yl)-pyrrolidin-3-yl este của axit axetic



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 6-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-2-flo-9H-purin (ví dụ 107, bước a) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 6-clo-2-flo-9H-purin và (*S*)-pyrrolidin-3-yl este của axit axetic. MS(*m/e*): 266,1 (*M*+*H*).

b) (*S*)-1-(2-tert-butylamino-9H-purin-6-yl)-pyrrolidin-3-yl este của axit axetic



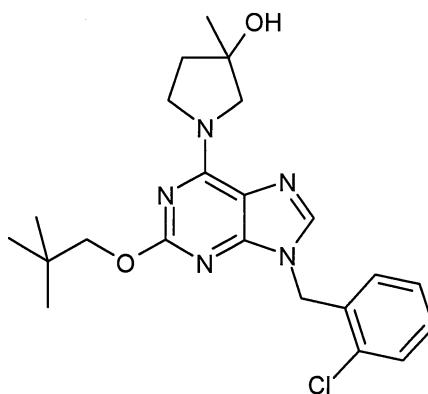
Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất tert-butyl-[6-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-9H-purin-2-yl]-amin (ví dụ 107, bước b) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ *S*)-1-(2-flo-9H-purin-6-yl)-pyrrolidin-3-yl este của axit axetic và tert.-butyl-amin. MS(*m/e*): 277 (*M*+*H*).

c) (3*S*)-1-[2-(tert-butylamino)-9-(3,3,3-triflopropyl)purin-6-yl]pyrrolidin-3-ol

Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất N-tert-butyl-9-[(2-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin-2-amin (ví dụ 107) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ (S)-1-(2-tert-butylamino-9H-purin-6-yl)-pyrolidin-3-yl este của axit axetic (ví dụ 130, bước b). MS(m/e): 373,3 (M+H).

Ví dụ 131

1-[9-[(2-clophenyl)metyl]-2-(2,2-dimetylpropoxy)purin-6-yl]-3-metyl pyrolidin-3-ol



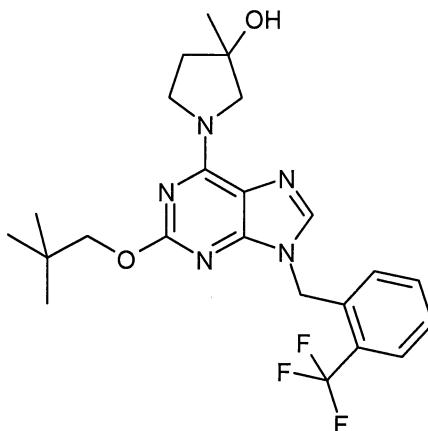
Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 9-[(2-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-2-(2,2-dimetylpropoxy)purin (ví dụ 124) hợp chất trung gian 1-[2-(2,2-dimetyl-propoxy)-9H-purin-6-yl]-3-metyl-pyrolidin-3-ol được điều chế từ 1-(2-flo-9H-purin-6-yl)-3-metyl-pyrolidin-3-yl este của axit axetic bằng cách bảo vệ N1 bằng THP và sự thay thế sau đó ở vị trí C7 bằng 2,2-dimetyl-propan-1-ol và cuối cùng khử bảo vệ ở N1 bằng p-TSA. LC-MS: 306,4 (M+H).

Gốc rượu tự do được bảo vệ bằng TBDMS bằng phản ứng của 1-[2-(2,2-dimetyl-propoxy)-9H-purin-6-yl]-3-metyl-pyrolidin-3-ol với tert-butyldimetylsilyl clorua và imidiazol trong DMF.

Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất N-tert-butyl-9-[(2-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin-2-amin (ví dụ 107) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 1-[2-(2,2-dimetyl-propoxy)-9H-purin-6-yl]-3-metyl-pyrolidin-3-ol và 1-bromometyl-2-clo-benzen được bảo vệ bằng TBDMS. Loại bảo vệ nhóm bảo vệ silyl bằng TBAF tạo ra hợp chất ở đề mục. MS(m/e): 430 (M+H).

Ví dụ 132

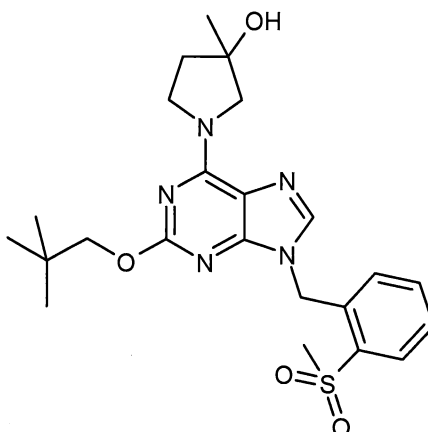
1-[2-(2,2-dimethylpropoxy)-9-[[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]purin-6-yl]-3-methylpyrrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 1-[9-[(2-clophenyl)methyl]-2-(2,2-dimethylpropoxy)purin-6-yl]-3-methylpyrrolidin-3-ol (ví dụ 131) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 1-[2-(2,2-dimethyl-propoxy)-9H-purin-6-yl]-3-methyl-pyrrolidin-3-ol và 1-bromomethyl-2-trifluoromethyl-benzen được bảo vệ bằng TBDMS cùng với phân tách nhóm TBDMS bằng TBAF. MS(m/e): 463,8 (M+H).

Ví dụ 133

1-[2-(2,2-dimethylpropoxy)-9-[(2-methylsulfonylphenyl)methyl]purin-6-yl]-3-methylpyrrolidin-3-ol

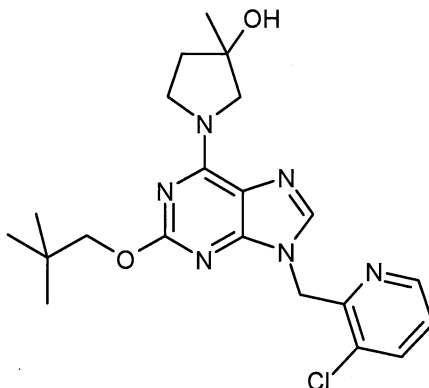


Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 1-[9-[(2-clophenyl)methyl]-2-(2,2-dimethylpropoxy)purin-6-yl]-3-methylpyrrolidin-3-ol (ví dụ 131) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 1-[2-(2,2-dimethyl-propoxy)-9H-purin-6-yl]-3-methyl-pyrrolidin-3-

ol và 1-bromometyl-2-metansulfonyl-benzen được bảo vệ bằng TBDMS cùng với phân tách nhóm TBDMS bằng TBAF. MS(m/e): 474,0 (M+H).

Ví dụ 134

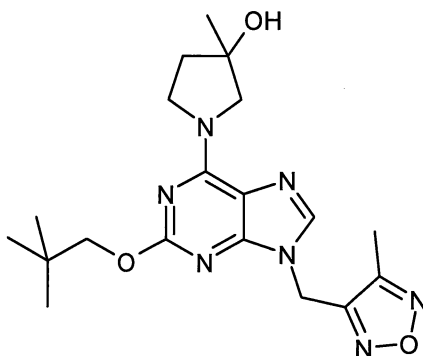
1-[9-[(3-clopyridin-2-yl)metyl]-2-(2,2-dimetylpropoxy)purin-6-yl]-3-metylpyrolidin-3-ol

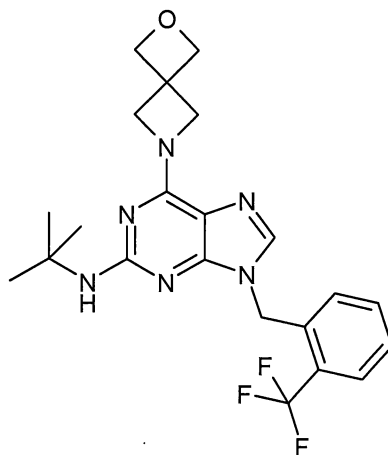


Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 1-[9-[(2-clophenyl)metyl]-2-(2,2-dimetylpropoxy)purin-6-yl]-3-metylpyrolidin-3-ol (ví dụ 131) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 1-[2-(2,2-dimetyl-propoxy)-9H-purin-6-yl]-3-metyl-pyrolidin-3-ol và 2-bromometyl-3-clo-pyridin được bảo vệ bằng TBDMS cùng với việc phân tách nhóm TBDMS bằng TBAF. MS (m/e): 430,8 (M+H).

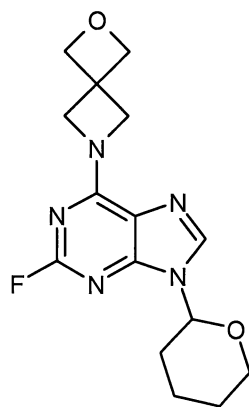
Ví dụ 135

1-[2-(2,2-dimetylpropoxy)-9-[(4-metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)metyl]purin-6-yl]-3-metylpyrolidin-3-ol



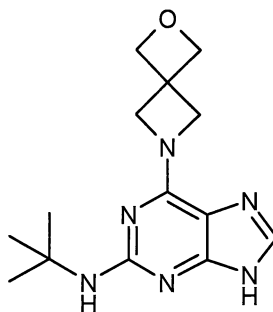


a) 2-Flo-6-(2-oxa-6-aza-spiro[3.3]hept-6-yl)-9-(tetrahydro-pyran-2-yl)-9H-purin



Hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 6-clo-2-flo-9-(tetrahydro-pyran-2-yl)-9H-purin và bảo vệ bằng THP. LC-MS: 320,3 (M+H).

b) tert-butyl-[6-(2-oxa-6-aza-spiro[3.3]hept-6-yl)-9H-purin-2-yl]-amin



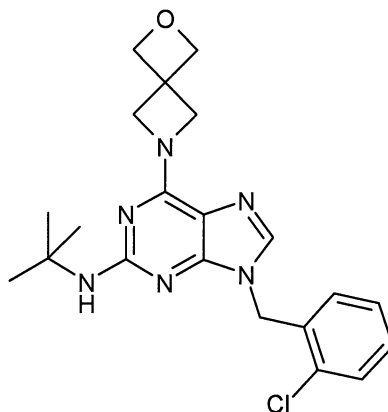
Hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 2-flo-6-(2-oxa-6-aza-spiro[3.3]hept-6-yl)-9-(tetrahydro-pyran-2-yl)-9H-purin thông qua sự thay thế ái nhân bằng tert.butylamin và sau đó phân tách nhóm THP bằng PTSA.

- c) *N*-tert-butyl-6-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)-9-[[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]purin-2-amin

Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất *N*-tert-butyl-9-[(2-clophenyl)methyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin-2-amin (ví dụ 107) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ tert-butyl-[6-(2-oxa-6-aza-spiro[3.3]hept-6-yl)-9H-purin-2-yl]-amin (ví dụ 137, bước b). MS(m/e): 446,8 (M+H).

Ví dụ 138

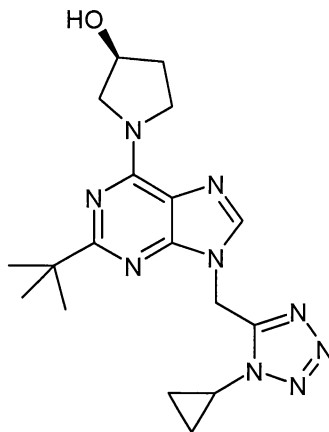
N-tert-butyl-9-[(2-clophenyl)methyl]-6-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)purin-2-amin



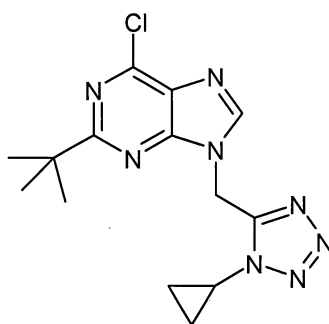
Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất *N*-tert-butyl-9-[(2-clophenyl)methyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin-2-amin (ví dụ 107) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ tert-butyl-[6-(2-oxa-6-aza-spiro[3.3]hept-6-yl)-9H-purin-2-yl]-amin (ví dụ 137, bước b). MS(m/e): 413 (M+H).

Ví dụ 139

(3*S*)-1-[2-tert-butyl-9-[(1-xyclopropyl)tetrazol-5-yl)methyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-ol



a) 2-tert-butyl-6-clo-9-(1-xyclopropyl-1H-tetrazol-5-ylmetyl)-9H-purin



Hỗn hợp của 2-tert-butyl-6-clo-9H-purin (200 mg, 949 μmol), NaH 60% (49,4 mg, 1,23 mmol) trong DMF (8 mL) đã được xử lý bằng 5-(clometyl)-1-xyclopropyl-1H-tetrazol (226 mg, 1,42 mmol) và được khuấy ở 60°C. Hỗn hợp này được dừng bằng nước (20 mL) và được chiết bằng EtOAc (3 x 20 mL). Các lớp hữu cơ được thu gom, được làm khô bằng Na_2SO_4 , được lọc và được cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng HPLC để tạo ra hợp chất ở đề mục (203 mg, 64%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.

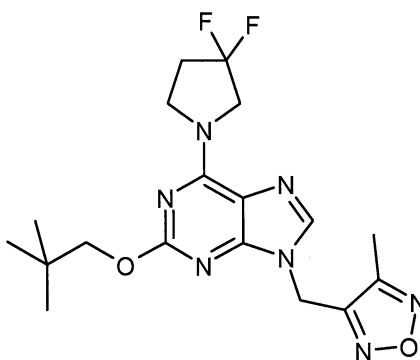
b) (3*S*)-1-[2-tert-butyl-9-[(1-xyclopropyltetrazol-5-yl)metyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-ol

2-tert-butyl-6-clo-9-((1-xyclopropyl-1H-tetrazol-5-yl)metyl)-9H-purin (50 mg, 150 μmol) trong axetonitril (683 μL) đã được xử lý bằng DIPEA (29,1 mg, 225 μmol) và (S)-pyrolidin-3-ol (14,4 mg, 165 μmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung 1 mL toluen vào hỗn hợp phản ứng này và dung dịch này được cô. Cặn được chuyển vào phễu tách, được xử lý bằng axit xitric 10% và được chiết. Pha nước được chiết hai lần bằng toluen. Các pha hữu cơ được kết hợp

được rửa bằng NaHCO_3 tiếp theo là rửa bằng NaCl . Các chất chiết hữu cơ được kết hợp và được làm khô bằng Na_2SO_4 . Trong khi khuấy bổ sung heptan. Sau 5 phút sản phẩm bắt đầu kết tinh và huyền phù này được khuấy qua đêm. Huyền phù này được lọc, các tinh thể được rửa bằng heptan và được làm khô để tạo ra hợp chất ở đề mục (16 mg, 28%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(m/e): 384,5 (M+H).

Ví dụ 140

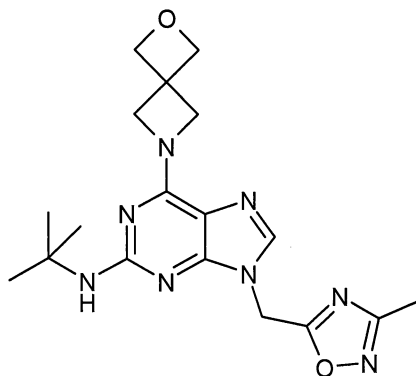
3-[[6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-2-(2,2-dimetylpropoxy)purin-9-yl]metyl]-4-metyl-1,2,5-oxadiazol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất N-tert-butyl-9-[(2-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin-2-amin (ví dụ 107) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 6-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-2-(2,2-dimetyl-propoxy)-9H-purin (ví dụ 124, bước a). MS(m/e): 408 (M+H).

Ví dụ 141

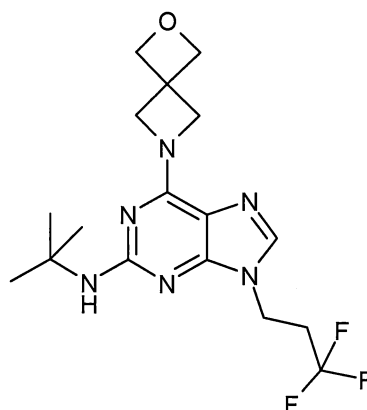
N-tert-butyl-9-[(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)metyl]-6-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)purin-2-amin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất N-tert-butyl-9-[(2-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin-2-amin (ví dụ 107) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ tert-butyl-[6-(2-oxa-6-aza-spiro[3.3]hept-6-yl)-9H-purin-2-yl]-amin (ví dụ 137, bước b). MS(m/e): 385,3 (M+H).

Ví dụ 142

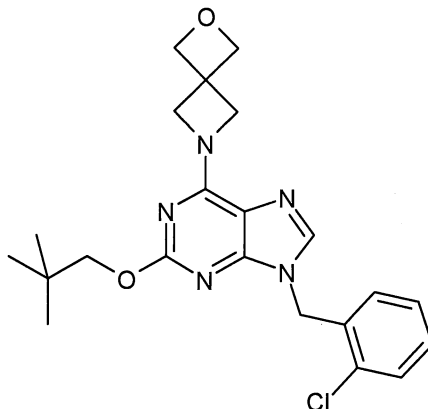
N-tert-butyl-6-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)-9-(3,3,3-triflopropyl)purin-2-amin



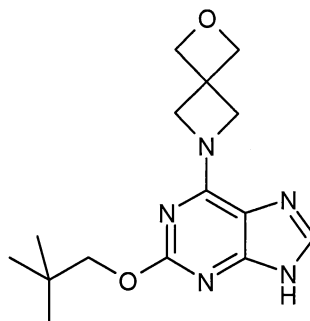
Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất N-tert-butyl-9-[(2-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin-2-amin (ví dụ 107) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ tert-butyl-[6-(2-oxa-6-aza-spiro[3.3]hept-6-yl)-9H-purin-2-yl]-amin (ví dụ 137, bước b). MS(m/e): 385,2 (M+H).

Ví dụ 143

6-[9-[(2-clophenyl)metyl]-2-(2,2-dimetylpropoxy)purin-6-yl]-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan



a) 2-(2,2-dimethyl-propoxy)-6-(2-oxa-6-aza-spiro[3.3]hept-6-yl)-9H-purin



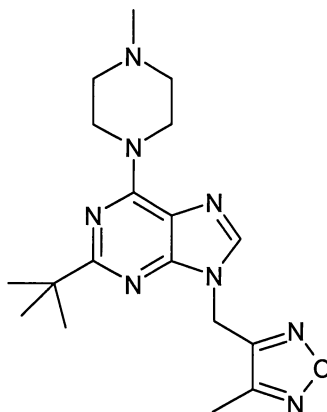
2,6-diclo-9H-purin được bảo vệ ở vị trí N1 bằng THP với sự có mặt của PTSA. Sự thay thế ái nhân sau đó trước tiên bằng 2-oxa-6-aza-spiro[3.3]heptan ở vị trí C5 và thứ hai là bằng 2,2-dimethyl-propan-1-ol ở vị trí C7 tạo ra hợp chất trung gian, hợp chất này được loại bảo vệ ở N1 bằng PTSA để tạo ra hợp chất ở đề mục.

b) 6-[9-[(2-clophenyl)metyl]-2-(2,2-dimetylpropoxy)purin-6-yl]-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan

Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất N-tert-butyl-9-[(2-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin-2-amin (ví dụ 107) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 2-(2,2-dimetyl-propoxy)-6-(2-oxa-6-aza-spiro[3.3]hept-6-yl)-9H-purin (ví dụ 143, bước a). MS(m/e): 428 (M+H).

Ví dụ 144

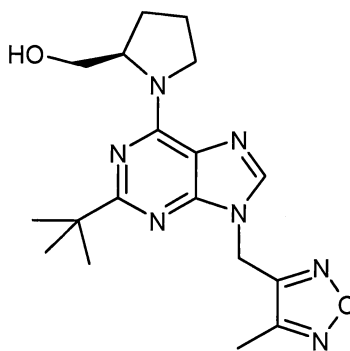
3-[[2-tert-butyl-6-(4-metyl)piperazin-1-yl]purin-9-yl]metyl]-4-metyl-1,2,5-oxadiazol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất (3*S*)-1-[2-*tert*-butyl-9-[(1-xylopropyltetrazol-5-yl)methyl]purin-6-yl]pyrrolidin-3-ol (ví dụ 139) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 2-*tert*-butyl-6-clo-9H-purin, 3-(clometyl)-4-metyl-1,2,5-oxadiazol và 1-metylpiperazin. MS(*m/e*): 371,7 (*M*+*H*).

Ví dụ 145

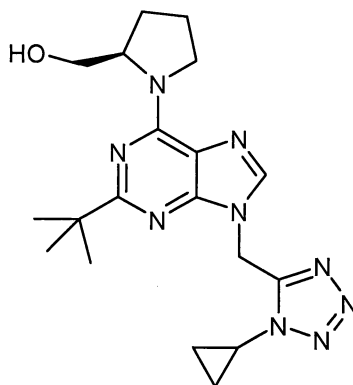
[(2*R*)-1-[2-*tert*-butyl-9-[(4-metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)methyl]purin-6-yl]pyrrolidin-2-yl]metanol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất (3*S*)-1-[2-*tert*-butyl-9-[(1-xylopropyltetrazol-5-yl)methyl]purin-6-yl]pyrrolidin-3-ol (ví dụ 139) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 2-*tert*-butyl-6-clo-9H-purin, 3-(clometyl)-4-metyl-1,2,5-oxadiazol và (*R*)-pyrrolidin-2-ylmetanol. MS(*m/e*): 372,7 (*M*+*H*).

Ví dụ 146

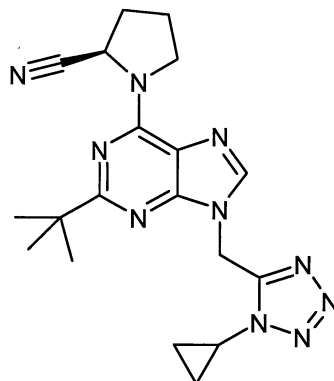
[(2*R*)-1-[2-*tert*-butyl-9-[(1-xylopropyltetrazol-5-yl)methyl]purin-6-yl]pyrrolidin-2-yl]metanol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất (3*S*)-1-[2-tert-butyl-9-[(1-xyclopropyltetrazol-5-yl)methyl]purin-6-yl]pyrrolidin-3-ol (ví dụ 139) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 2-tert-butyl-6-clo-9H-purin, 5-(clometyl)-1-xyclopropyl-1H-tetrazol và (R)-pyrrolidin-2-ylmetanol. MS(m/e): 398,5 (M+H).

Ví dụ 147

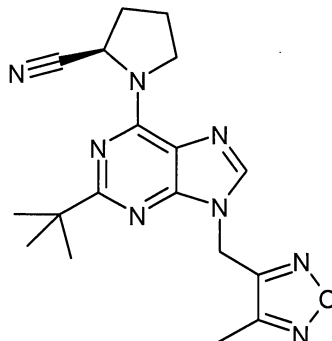
(2*R*)-1-[2-tert-butyl-9-[(1-xyclopropyltetrazol-5-yl)methyl]purin-6-yl]pyrrolidin-2-carbonitril



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất (3*S*)-1-[2-tert-butyl-9-[(1-xyclopropyltetrazol-5-yl)methyl]purin-6-yl]pyrrolidin-3-ol (ví dụ 139) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 2-tert-butyl-6-clo-9H-purin, 5-(clometyl)-1-xyclopropyl-1H-tetrazol và (R)-pyrrolidin-2-carbonitril hydroclorua. MS(m/e): 393,6 (M+H).

Ví dụ 148

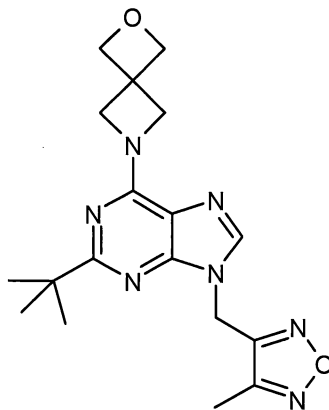
(2*R*)-1-[2-*tert*-butyl-9-[(4-metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)metyl]purin-6-yl]pyrolidin-2-carbonitril



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất (3*S*)-1-[2-*tert*-butyl-9-[(1-xyclopropyltetrazol-5-yl)metyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-ol (ví dụ 139) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 2-*tert*-butyl-6-clo-9H-purin, 3-(clometyl)-4-metyl-1,2,5-oxadiazol và (R)-pyrolidin-2-carbonitril hydroclorua. MS(m/e): 367,5 (M+H).

Ví dụ 149

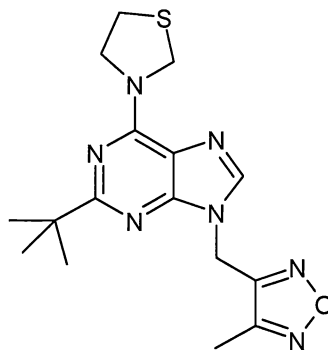
6-[2-*tert*-butyl-9-[(4-metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)metyl]purin-6-yl]-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất (3*S*)-1-[2-*tert*-butyl-9-[(1-xyclopropyltetrazol-5-yl)metyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-ol (ví dụ 139) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 2-*tert*-butyl-6-clo-9H-purin, 3-(clometyl)-4-metyl-1,2,5-oxadiazol và 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan oxalat. MS(m/e): 370,5 (M+H).

Ví dụ 150

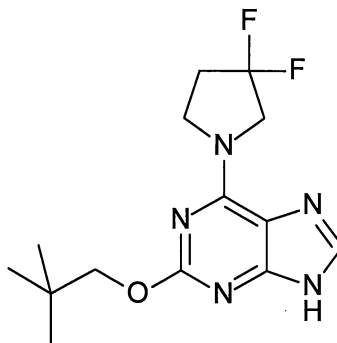
3-[[2-tert-butyl-6-(1,3-thiazolidin-3-yl)purin-9-yl]metyl]-4-metyl-1,2,5-oxadiazol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất (3*S*)-1-[2-tert-butyl-9-[(1-xyclopropyltetrazol-5-yl)metyl]purin-6-yl]pyrrolidin-3-ol (ví dụ 139) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 2-tert-butyl-6-clo-9H-purin, 3-(clometyl)-4-metyl-1,2,5-oxadiazol và thiazolidin. MS(m/e): 360,5 (M+H).

Ví dụ 151

6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-2-(2,2-dimetylpropoxy)-9H-purin



Bổ sung dihydro-pyran (0,75 ml, 8,23 mmol) và pTSA (39 mg; 0,21mmol) vào dung dịch của 2-clo-6-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-9H-purin (1 g, 4,12 mmol) trong EtOAc (5 mL) ở 25°C và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 50°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc ở 25°C, được rửa bằng nước, được rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa, được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄ khan và được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột Combi-Flash (40g; hexan/EtOAc 20/80) để tạo ra 2-clo-6-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-

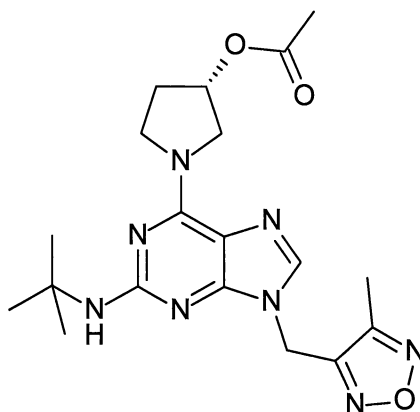
yl)-9-(tetrahydro-pyran-2-yl)-9H-purin (1,0 g; 74%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: 344 (M+H).

Hỗn hợp của 2,2-dimetyl-propan-1-ol (1,9 g, 21,81 mmol) và NaH (60% trong dầu; 116 mg 2,90 mmol) được gia nhiệt ở 50°C và 2-clo-6-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-9-(tetrahydro-pyran-2-yl)-9H-purin (500 mg 1,45 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 80°C trong 12 giờ. Hỗn hợp này được dừng bằng nước, được chiết bằng DCM, được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄ khan và được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột Combi-Flash (40g; hexan/EtOAc 30/70) để tạo ra 6-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-2-(2,2-dimetyl-propoxy)-9-(tetrahydro-pyran-2-yl)-9H-purin (250 mg; 35%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 396 (M+H).

Bổ sung pTSA (12 mg; 0,064 mmol) vào dung dịch của 6-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-2-(2,2-dimetyl-propoxy)-9-(tetrahydro-pyran-2-yl)-9H-purin (500 mg, 1,26 mmol) trong EtOH (5 mL) và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 80°C trong 4 giờ. Hỗn hợp này được làm bay hơi ở 25°C. Cặn được hòa tan trong EtOAc, được rửa bằng nước, dung dịch NaHCO₃ bão hòa, nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄ khan và được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột Combi-Flash (40g; hexan/EtOAc 20/80) để tạo ra hợp chất ở đề mục (350 mg; 89%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: 312 (M+H).

Ví dụ 152

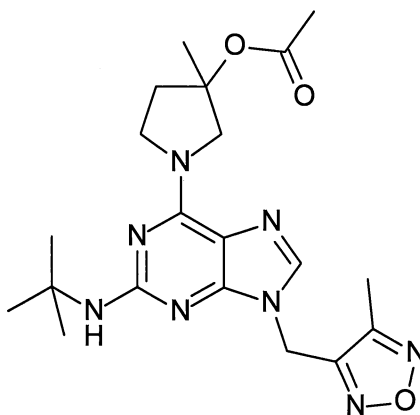
[(3S)-1-[2-(tert-butylamino)-9-[(4-metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)metyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-yl] axetat



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất N-tert-butyl-9-[(2-chlorophenyl)methyl]-6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)purin-2-amin (ví dụ 107) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ (S)-1-(2-tert-butylamino-9H-purin-6-yl)-pyrrolidin-3-yl este của axit axetic (ví dụ 108, bước b) và 3-clometyl-4-metyl-furazan. MS(m/e): 415 (M+H).

Ví dụ 153

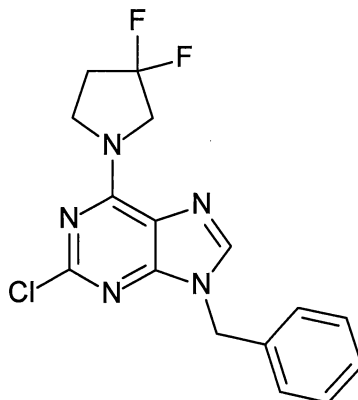
[1-[2-(tert-butylamino)-9-[(4-metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)methyl]purin-6-yl]-3-metylpyrrolidin-3-yl] axetat



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất N-tert-butyl-9-[(2-chlorophenyl)methyl]-6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)purin-2-amin (ví dụ 107) hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 1-(2-tert-butylamino-9H-purin-6-yl)-3-metyl-pyrrolidin-3-yl este của axit axetic (ví dụ 120, bước b) và 3-clometyl-4-metyl-furazan. MS(m/e): 428,8 (M+H).

Ví dụ 154

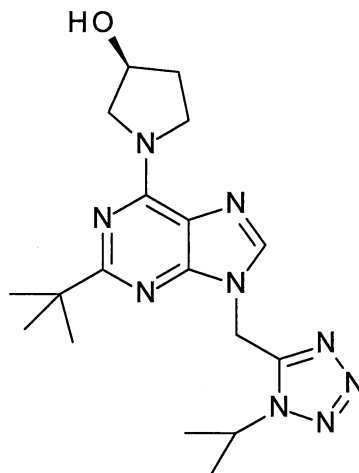
9-benzyl-2-clo-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin



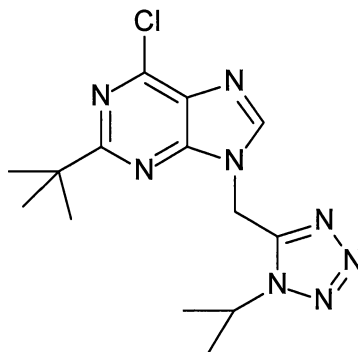
Bổ sung Et_3N (0,8 mL; 5,82 mmol) vào dung dịch của 2,6-diclo-9H-purin (có bán trên thị trường) (1g; 5,29mmol) trong DMF (10 mL), tiếp theo là bổ sung (3,3-diflopyrolidin hydroclorua (0,8 g; 5,56 mmol) ở 25°C và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 80°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng nước đá lạnh và được khuấy nó trong 30 phút ở 0°C . Chất rắn này được lọc; được rửa bằng nước lạnh, và cuối cùng được làm khô trong môi trường chân không cao ở 50°C để tạo ra 2-clo-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-9H-purin (1 g; 73%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt; chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS: 260,2 (M+H). Bổ sung NaH (70 mg, 1,7 mmol) vào dung dịch của 2-clo-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-9H-purin thô (200 mg, 0,7 mmol) trong DMF (10 mL) ở 0°C và khuấy hỗn hợp phản ứng này ở 25°C trong 1 giờ. Bổ sung thành một phần vào benzyl bromua này (160 mg, 0,92 mmol), và hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng NH_4Cl , dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và cặn được hòa tan trong H_2O (10 mL), được chiết bằng EtOAc; được rửa bằng nước muối, được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 ; cỡ sàng 100-200; 20% EtOAc/hexan) để tạo ra 9-benzyl-2-clo-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-9H-purin (100 mg, 59%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 349,8 (M+H).

Ví dụ 155

(3S)-1-[2-tert-butyl-9-[(1-propan-2-yltetrazol-5-yl)metyl]purin-6-yl]pyrrolidin-3-ol



a) 2-tert-butyl-6-chloro-9-((1-isopropyl-1H-tetrazol-5-yl)methyl)-9H-purin



Bổ sung NaH (60%, 49,4 mg, 1,23 mmol) vào dung dịch đá lạnh của 2-tert-butyl-6-chloro-9H-purin (CAN 733736-31-7, 200 mg, 949 μ mol) trong DMF (4 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 45 phút. Bổ sung 5-(clometyl)-1-isopropyl-1H-tetrazol (CAN 187739-97-5, 229 mg, 1,42 mmol) vào hỗn hợp phản ứng này ở 0°C và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 60°C trong 12 giờ. Bổ sung nước (20 mL) và hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (3 x 20 mL). Các lớp hữu cơ được thu gom, được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra 446 mg chất rắn màu nâu, chất này được tinh chế bằng HPLC để tạo ra hợp chất ở đề mục (218 mg, 69%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(m/e): 335,2 (M+H).

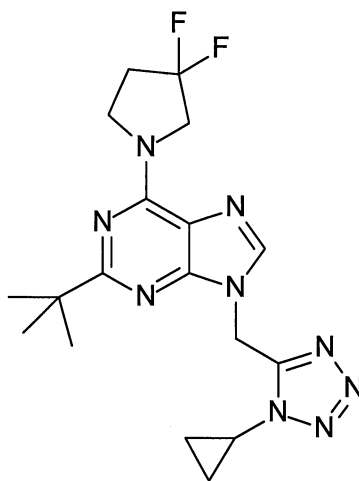
b) (3S)-1-[2-tert-butyl-9-[(1-propan-2-yltetrazol-5-yl)methyl]purin-6-yl]pyrrolidin-3-ol

DIPEA (CAN 7087-68-5, 29,0 mg, 38,3 μ L, 224 μ mol) và (S)-pyrrolidin-3-ol (CAN 100243-39-8, 14,3 mg, 13,7 μ L, 164 μ mol) được bổ sung vào dung dịch của 2-tert-

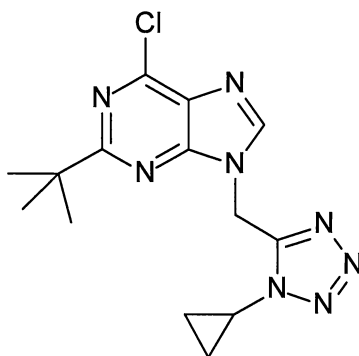
butyl-6-clo-9-((1-isopropyl-1H-tetrazol-5-yl)metyl)-9H-purin (50 mg, 149 μ mol) trong axetonitril (679 μ L). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Dung dịch axit xitric 10% được bổ sung vào và hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (2 x 20 mL). Các pha hữu cơ được kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô trong chân không để tạo ra hợp chất ở đề mục (65 mg, định lượng) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(m/e): 386,2 (M+H).

Ví dụ 156

2-tert-butyl-9-[(1-xyclopropyltetrazol-5-yl)metyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin



a) 2-tert-butyl-6-clo-9-((1-xyclopropyl-1H-tetrazol-5-yl)metyl)-9H-purin



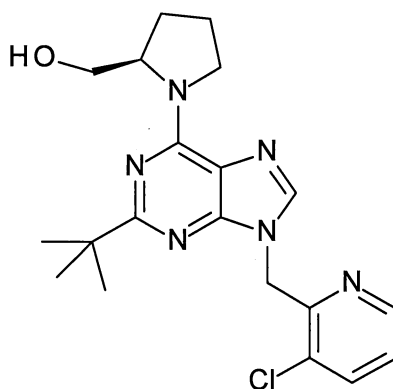
Tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 155 a), 2-tert-butyl-6-clo-9H-purin (CAN 733736-31-7, 400 mg, 1,9 mmol) được cho phản ứng với 5-(clometyl)-1-xyclopropyl-1H-tetrazol (CAN 949980-56-7, 452 mg, 2,85 mmol) để tạo ra hợp chất ở đề mục (348 mg, 55%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS(m/e): 333,2 (M+H).

b) 2-tert-butyl-9-[(1-xyclopropyltetrazol-5-yl)metyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin

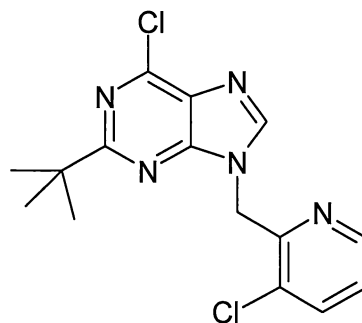
Tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 155 b), 2-tert-butyl-6-clo-9-((1-xyclopropyl-1H-tetrazol-5-yl)metyl)-9H-purin (50 mg, 150 μmol) được cho phản ứng với 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (CAN 163457-23-6, 23,7 mg, 165 μmol) để tạo ra hợp chất ở đề mục (28 mg, 46%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(m/e): 404,3 (M+H).

Ví dụ 157

[(2R)-1-[2-tert-butyl-9-[(3-clopyridin-2-yl)metyl]purin-6-yl]pyrolidin-2-yl]metanol



a) 2-tert-butyl-6-clo-9-((3-clopyridin-2-yl)metyl)-9H-purin



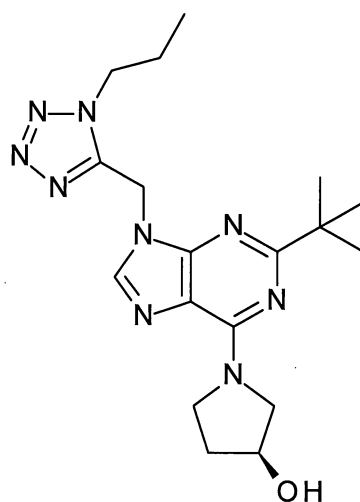
Tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 155 a), 2-tert-butyl-6-clo-9H-purin (CAN 733736-31-7, 500 mg, 2,37 mmol) được cho phản ứng với 3-clo-2-(clometyl)pyridin hydroclorua (CAN 124425-87-2, 707 mg, 3,56 mmol) để tạo ra hợp chất ở đề mục (208 mg, 26%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS(m/e): 336,4 (M+H).

b) [(2R)-1-[2-tert-butyl-9-[(3-clopyridin-2-yl)methyl]purin-6-yl]pyrrolidin-2-yl]metanol

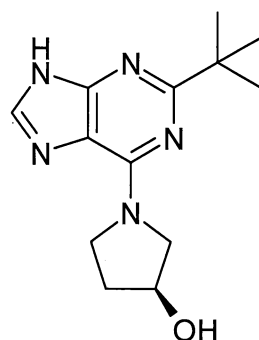
Tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 155 b), 2-tert-butyl-6-clo-9-((3-clopyridin-2-yl)methyl)-9H-purin (40 mg, 119 μ mol) được cho phản ứng với (R)-pyrrolidin-2-ylmetanol (CAN 68832-13-3, 13,2 mg, 12,9 μ L, 131 μ mol) để tạo ra hợp chất ở đề mục (16 mg, 34%) dưới dạng chất rắn không màu. MS(m/e): 401,2 (M+H).

Ví dụ 158

(3S)-1-[2-tert-butyl-9-[(1-propyltetrazol-5-yl)methyl]purin-6-yl]pyrrolidin-3-ol



a) (S)-1-(2-tert-butyl-9H-purin-6-yl)pyrrolidin-3-ol



DIPEA (CAN 7087-68-5, 123 mg, 166 μ L, 949 μ mol) được bổ sung vào dung dịch của 2-tert-butyl-6-clo-9H-purin (CAN 733736-31-7, 100 mg, 475 μ mol) và (S)-pyrrolidin-3-ol (CAN 100243-39-8, 74,4 mg, 71,0 μ L, 854 μ mol) trong MeCN (2,5 mL). Phản ứng này được khuấy trong 24 giờ ở nhiệt độ môi trường. Axit xitric 10%

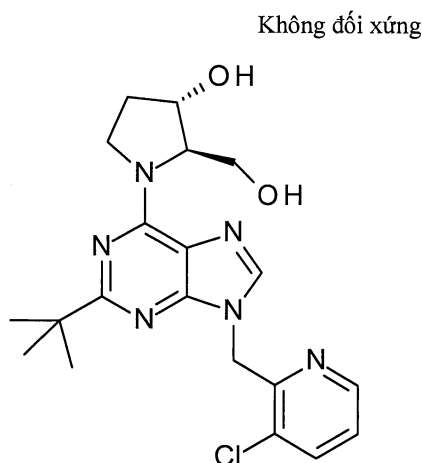
được bổ sung vào và hỗn hợp này được rửa bằng DCM (2 x 20 mL). Lớp nước được bazơ hóa bằng NaHCO_3 và được chiết bằng DCM (2 x 20 mL). Các chất chiết được kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô trong chân không để tạo ra hợp chất ở đề mục (50 mg, 80%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(m/e): 262,5 (M+H).

b) (3S)-1-[2-tert-butyl-9-[(1-propyltetrazol-5-yl)methyl]purin-6-yl]pyrrolidin-3-ol

DBU (CAN 6674-22-2, 93,8 mg, 92,9 μL , 616 μmol) được bổ sung vào dung dịch của (S)-1-(2-tert-butyl-9H-purin-6-yl)pyrrolidin-3-ol (46 mg, 176 μmol) và 5-(clometyl)-1-propyl-1H-tetrazol (CAN 848178-47-2, 84,8 mg, 528 μmol) trong DMF (1 mL). Phản ứng này được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ môi trường. Nước/1N HCl (1:1), 20 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (2 x 20 mL). Các pha hữu cơ được kết hợp được rửa lần lượt bằng nước và nước muối. Pha hữu cơ này được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô trong chân không để tạo ra hợp chất ở đề mục (62 mg, 91%) dưới dạng bột màu vàng nhạt. MS(m/e): 386,6 (M+H).

Ví dụ 159

(2R,3S)-1-[2-tert-butyl-9-[(3-clopyridin-2-yl)methyl]purin-6-yl]-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-3-ol

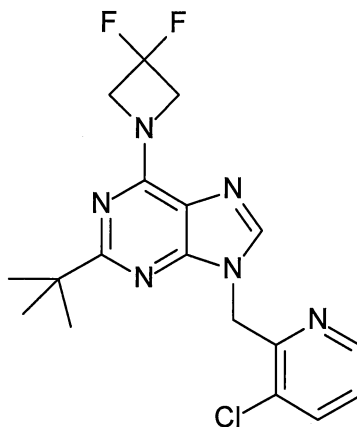


Tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 155 b), 2-tert-butyl-6-clo-9-((3-clopyridin-2-yl)methyl)-9H-purin (Ví dụ 157 a, 40 mg, 119 μmol) được cho phản ứng với (2R,3S)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-3-ol (CAN 105017-31-0, 13,9 mg, 119 μmol)

để tạo ra hợp chất ở đề mục (3 mg, 6%) dưới dạng chất rắn không màu. MS(m/e): 417,6 (M+H).

Ví dụ 160

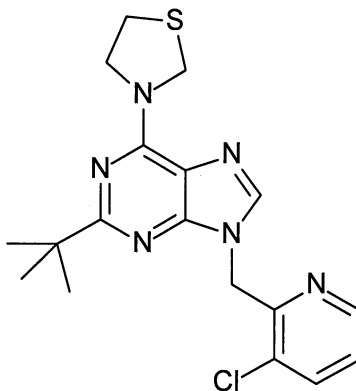
2-tert-butyl-9-[(3-clopyridin-2-yl)metyl]-6-(3,3-difloazetidin-1-yl)purin



Tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 155 b), 2-tert-butyl-6-clo-9-((3-clopyridin-2-yl)metyl)-9H-purin (Ví dụ 157 a, 40 mg, 119 μ mol) được cho phản ứng với 3,3-difloazetidin hydroclorua (CAN 288315-03-7, 30,8 mg, 238 μ mol) để tạo ra hợp chất ở đề mục (13 mg, 28%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(m/e): 393,50 (M+H).

Ví dụ 161

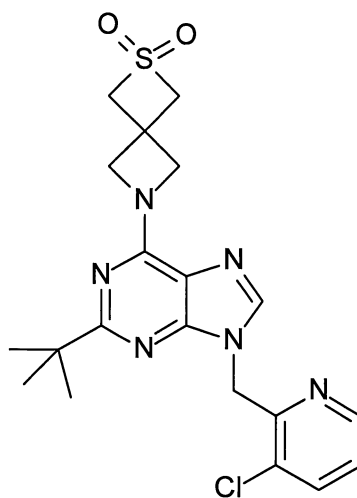
3-[2-tert-butyl-9-[(3-clopyridin-2-yl)metyl]purin-6-yl]-1,3-thiazolidin



DIPEA (CAN 7087-68-5, 123 mg, 166 μ L, 949 μ mol) được bổ sung vào dung dịch của 2-tert-butyl-6-clo-9-((3-clopyridin-2-yl)metyl)-9H-purin (Ví dụ 157 a, 37 mg, 110 μ mol) và thiazolidin (CAN 504-78-9, 31,0 mg, 27,4 μ L, 330 μ mol) trong dioxan (1 mL) và N,N-dimetylaxetamit (122 μ L). Phản ứng này được khuấy trong 2,5 giờ ở 120°C. Nước được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng EtOAc (2 x 20 mL). Các lớp hữu cơ được thu gom, được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô trong chân không để tạo ra 39 mg chất rắn màu vàng, chất này được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silicagel, 5 g, 0% đến 35% EtOAc trong heptan) và HPLC điều chế để tạo ra hợp chất ở đề mục (13 mg, 30%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS(m/e): 389,2 (M+H).

Ví dụ 162

6-[2-tert-butyl-9-[(3-clopyridin-2-yl)metyl]purin-6-yl]-2 λ 6-thia-6-azaspiro[3.3]heptan 2,2-dioxit

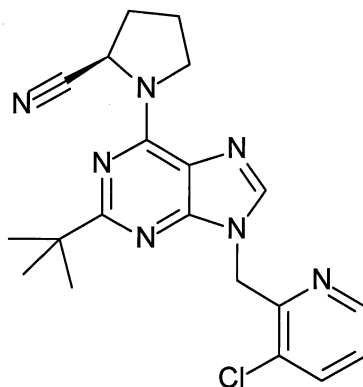


DIPEA (CAN 7087-68-5, 76,9 mg, 102 μ L, 595 μ mol) được bổ sung vào dung dịch của 2-tert-butyl-6-clo-9-((3-clopyridin-2-yl)metyl)-9H-purin (Ví dụ 157 a, 40 mg, 119 μ mol) và 2-thia-6-azaspiro[3.3]heptan, 2,2-dioxit (muối của axit trifloaxetic của CAN 1263182-09-7, 62,2 mg, 238 μ mol) trong dioxan (1,1 mL) và N,N-dimetylaxetamit (131 μ L). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 16 giờ ở 120°C. Nước được bổ sung và hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng EtOAc (2 x 20 mL). Các lớp hữu cơ được thu gom, được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô trong chân không để tạo ra 55 mg chất rắn màu nâu nhạt, chất này được tinh chế bằng

TLC điều chế (silica gel, 1,0 mm, EtOAc) để tạo ra hợp chất ở đề mục (27 mg, 51%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(m/e): 447,2 (M+H).

Ví dụ 163

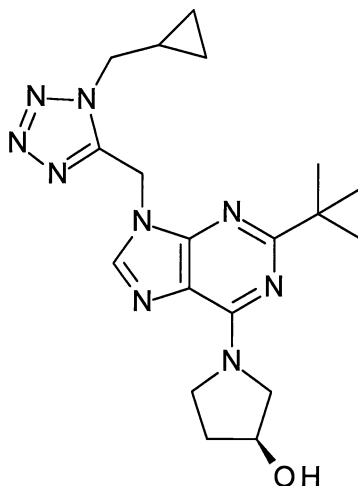
(2R)-1-[2-tert-butyl-9-[(3-clopyridin-2-yl)metyl]purin-6-yl]pyrolidin-2-carbonitril



DIPEA (CAN 7087-68-5, 76,9 mg, 102 μ L, 595 μ mol) được bổ sung vào dung dịch của 2-tert-butyl-6-clo-9-((3-clopyridin-2-yl)metyl)-9H-purin (Ví dụ 157 a, 40 mg, 119 μ mol) và (R)-pyrolidin-2-carbonitril hydroclorua (CAN 675602-84-3, 47,3 mg, 357 μ mol) trong dioxan (623 μ L). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt trong lò vi sóng trong 30 phút ở 120°C. Nước được bổ sung và hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (2 x 20 mL). Các lớp hữu cơ được thu gom, được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô trong chân không để tạo ra 38 mg sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng TLC điều chế (silica gel, 1,0 mm, 1:1, Heptan/EtOAc) để tạo ra hợp chất ở đề mục (3 mg, 6%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(m/e): 396,2 (M+H).

Ví dụ 164

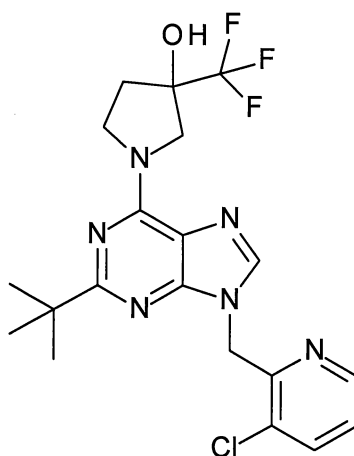
(3S)-1-[2-tert-butyl-9-[[1-(xyclopropylmetyl)tetrazol-5-yl]metyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 158 b), (S)-1-(2-tert-butyl-9H-purin-6-yl)pyrrolidin-3-ol (Ví dụ 158 a, 40 mg, 153 μmol) được cho phản ứng với 5-(clometyl)-1-(xyclopropylmetyl)-1H-tetrazol (CAN 1341701-60-7, 79,3 mg, 459 μmol) để tạo ra hợp chất ở đề mục (45 mg, 74%) dưới dạng dầu nhớt màu trắng. MS(m/e): 398,3 (M+H).

Ví dụ 165

1-[2-tert-butyl-9-[(3-clopyridin-2-yl)metyl]purin-6-yl]-3-(triflometyl)pyrrolidin-3-ol

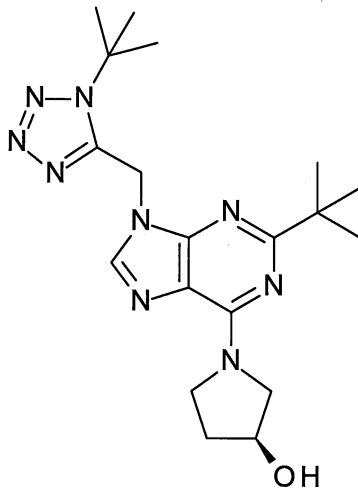


DIPEA (CAN 7087-68-5, 46,1 mg, 61,1 μL , 357 μmol) được bổ sung vào dung dịch của 2-tert-butyl-6-clo-9-((3-clopyridin-2-yl)metyl)-9H-purin (Ví dụ 157 a, 30 mg, 89,2 μmol) và 3-(triflometyl)pyrrolidin-3-ol hydroclorua (CAN 1334147-81-7, 34,2 mg, 178

μmol) trong NMP (1 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 16 giờ ở 100°C . Nước được bổ sung và hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (2 x 20 mL). Các lớp hữu cơ được thu gom, được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô trong chân không để tạo ra 76 mg dầu màu nâu sẫm, dầu này được tinh chế bằng TLC điều chế (silica gel, 2,0 mm, heptan/EtOAc theo tỷ lệ 1:1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (29 mg, 72%) dưới dạng dầu nhớt màu trắng nhạt. MS(m/e): 455,3 (M+H).

Ví dụ 166

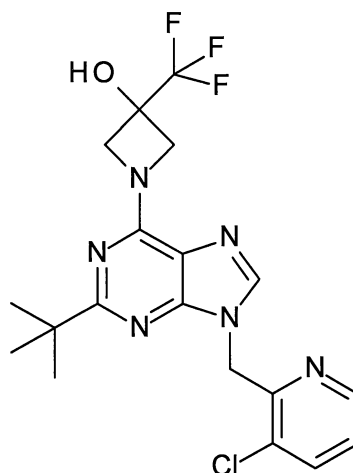
(3S)-1-[2-tert-butyl-9-[(1-tert-butyltetrazol-5-yl)methyl]purin-6-yl]pyrrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 158 b), (S)-1-(2-tert-butyl-9H-purin-6-yl)pyrrolidin-3-ol (Ví dụ 158 a, 40 mg, 153 μmol) được cho phản ứng với 1-tert-butyl-5-(clometyl)-1H-tetrazol (CAN 75470-92-7, 88,1 mg, 459 μmol) để tạo ra hợp chất ở đề mục (29 mg, 47%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS(m/e): 400,4 (M+H).

Ví dụ 167

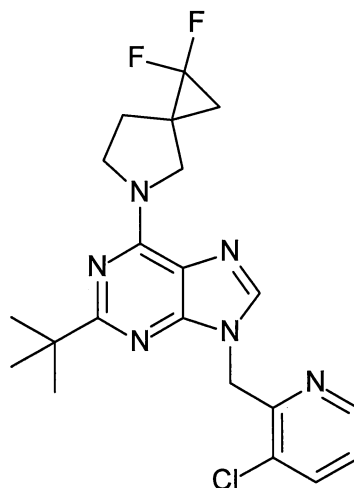
1-[2-tert-butyl-9-[(3-clopyridin-2-yl)methyl]purin-6-yl]-3-(triflometyl)azetidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 171 a), 2-tert-butyl-6-clo-9-((3-clopyridin-2-yl)metyl)-9H-purin (Ví dụ 157 a, 30 mg, 89,2 μmol) được cho phản ứng với 3-(triflometyl)azetidin-3-ol hydroclorua (CAN 848192-96-1, 31,7 mg, 178 μmol) để tạo ra hợp chất ở đề mục (26 mg, 66%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(m/e): 441,3 (M+H).

Ví dụ 168

2-tert-butyl-9-[(3-clopyridin-2-yl)metyl]-6-(2,2-diflo-5-azaspiro[2.4]heptan-5-yl)purin

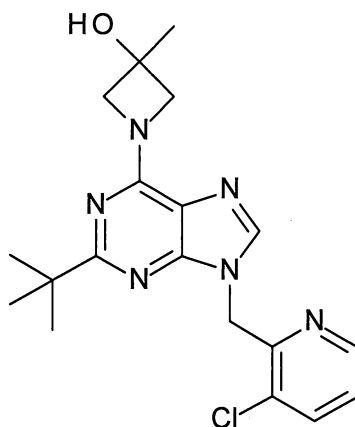


Tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 171 a), 2-tert-butyl-6-clo-9-((3-clopyridin-2-yl)metyl)-9H-purin (Ví dụ 157 a, 29 mg, 86,3 μmol) được cho phản ứng với 1,1-diflo-5-azaspiro[2.4]heptan hydroclorua (CAN 1215071-12-7, 29,3 mg, 173

μmol) để tạo ra hợp chất ở đề mục (29 mg, 78%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS(m/e): 433,3 (M+H).

Ví dụ 169

1-[2-tert-butyl-9-[(3-clopyridin-2-yl)methyl]purin-6-yl]-3-methylazetidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 171 a), 2-tert-butyl-6-clo-9-((3-clopyridin-2-yl)methyl)-9H-purin (Ví dụ 157 a, 30 mg, 89,2 μmol) được cho phản ứng với 3-methylazetidin-3-ol hydroclorua (CAN 124668-46-8, 22,1 mg, 178 μmol) để tạo ra hợp chất ở đề mục (11 mg, 32%) dưới dạng chất rắn không màu. MS(m/e): 387,3 (M+H).

Ví dụ 170

Thử nghiệm dược lý

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

Thử nghiệm gắn kết phối tử phóng xạ:

Ái lực của các hợp chất theo sáng chế đối với các thụ thể canabinoit CB1 được xác định bằng cách sử dụng các lượng khuyến nghị của các chế phẩm màng (PerkinElmer) từ các tế bào phôi thận người (HEK) biểu hiện các thụ thể CNR1 hoặc CNR2 ở người kết hợp với 1,5 hoặc 2,6 nM [3H]-CP-55,940 (Perkin Elmer) làm phối tử phóng xạ tương ứng. Việc gắn kết được tiến hành trong chất đệm gắn kết (Tris 50

mM, MgCl_2 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, MgCl_2 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 bằng 0,2 ml trong 1 giờ ở 30°C kết hợp lắc. Dùng phản ứng này bằng cách lọc nhanh qua các đĩa vi lọc phủ polyetylenimin 0,5% (đĩa lọc UniFilter GF/B; Packard). Hoạt tính phóng xạ liên kết được xác định bằng Ki bằng cách sử dụng phép phân tích hồi quy không tuyến tính (Activity Base, ID Business Solution, Limited), với giá trị K_d cho $[^3\text{H}]\text{CP55,940}$ được xác định từ các thử nghiệm bão hòa. Các hợp chất có công thức (I) có ái lực cao đối với thụ thể CB2 với giá trị dưới 10 μM , cụ thể hơn là từ 1 nM đến 3 μM và cụ thể nhất là từ 1nM đến 100 nM.

Thử nghiệm cAMP

Các tế bào CHO biểu hiện các thụ thể CB1 hoặc CB2 ở người được gieo mầm trong khoảng thời gian từ 17 đến 24 giờ trước khi thử nghiệm với mức độ 50.000 tế bào vào mỗi lỗ trong đĩa có 96 lỗ màu đen có đáy phẳng trong suốt (Corning Costar #3904) trong DMEM (Invitrogen No. 31331), 1x chất bổ sung HT, với huyết thanh bào thai bê 10% và được ủ ở điều kiện 5% CO_2 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 (Roche Diagnostics) được dừng bằng cách bổ sung 50 μl chất phản ứng phân giải (Tris, NaCl, Triton X100 1,5%, NP40 2,5%, NaN_3 10%) và 50 μl dung dịch phát hiện (20 μM mAb Alexa700-cAMP 1:1, và 48 μM Ruteni-2-AHA-cAMP) và được lắc trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Việc truyền năng lượng được phân giải theo thời gian được xác định bằng bộ đọc TRF (Evotec Technologies GmbH), được trang bị laze ND:YAG làm nguồn kích thích. Đĩa này được đo hai lần bằng bước sóng kích thích ở 355 nm và phát xạ với độ trễ là 100 ns và cổng là 100 ns, tổng thời gian tiếp xúc lần lượt 10 giây ở 730 (độ rộng dải 30 nm) hoặc 645 nm (độ rộng dải 75 nm). Tín hiệu FRET được tính như sau: $\text{FRET} = \text{T730-Alexa730-P}(\text{T645-B645})$ với $P = \text{Ru730-B730/Ru645-B645}$, trong đó T730 là lỗ thử nghiệm được đo ở 730 nm, T645 là lỗ thử nghiệm được đo ở 645 nm, B730 và B645 là đối chứng sử dụng đệm lần lượt được đo ở bước sóng ở 730 nm và 645 nm. Hàm

lượng cAMP được xác định từ hàm của đường cong tiêu chuẩn kéo dài từ 10 μM đến 0,13 nM cAMP.

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

Các hợp chất theo sáng chế là chất chủ vận thụ thể CB2 có EC_{50} nhỏ hơn 1 μM và có độ chọn lọc cao hơn so với CB1 trong thử nghiệm tương ứng ít nhất bằng 10 lần. Hợp chất cụ thể của sáng chế là chất chủ vận thụ thể CB2 có EC_{50} nhỏ hơn 0,05 μM và có độ chọn lọc cao hơn so với CB1 trong thử nghiệm tương ứng thấp nhất là 500 lần.

Ví dụ, các hợp chất dưới đây có giá trị EC_{50} ở người trong thử nghiệm cAMP chức năng như nêu trên:

Ví dụ	$\text{EC}_{50}:\text{CB2}$	$\text{EC}_{50}:\text{CB1}$	Ví dụ	$\text{EC}_{50}:\text{CB2}$	$\text{EC}_{50}:\text{CB1}$
1	0,0116	>10	86	0,0011	>10
2	0,0006	0,6766	87	0,0021	>10
3	0,0181	>10	88	0,0756	>10
4	0,0031	>10	89	0,5726	>10
5	0,0007	0,7406	90	0,0079	>10
6	0,0005	0,4331	91	0,0017	>10
7	0,0347	>10	92	0,0084	>10
8	0,0753	>10	93	0,0898	>10
9	0,0488	>10	94	0,4396	>10
10	0,0498	>10	95	0,3632	>10
11	0,0617	>10	96	0,0148	>10

12	0,0031	>10	97	0,0018	>10
13	0,0054	1,4971	98	0,0223	>10
14	0,023	>10	99	0,2276	>10
15	0,0235	>10	100	0,0066	>10
16	0,006	>10	101	0,3699	>10
17	0,0035	>10	102	0,1346	>10
18	0,0033	>10	103	0,2111	>10
19	0,0352	>10	104	0,1595	>10
20	0,0125	>10	105	0,0089	>10
21	0,0022	>10	106	0,0399	>10
22	0,0057	>10	107	0,0081	>10
23	0,0044	>10	108	0,0067	>10
24	0,0692	>10	109	0,804	>10
25	0,0588	>10	110	0,0183	>10
26	0,0492	>10	111	0,0147	>10
27	0,0141	>10	112	0,0079	>10
28	0,001	>10	113	0,2487	>10
29	0,4272	>10	114	0,0455	>10
30	0,3007	>10	115	0,195	>10
31	0,0214	>10	116	0,0121	>10
32	0,0034	>10	117	0,0072	>10

33	0,0034	>10	118	0,1521	>10
34	0,009	>10	119	0,1492	>10
35	0,4325	>10	120	0,1077	>10
36	0,1504	>10	121	0,0413	>10
37	0,2743	>10	122	0,1524	>10
38	0,0203	>10	123	0,5626	>10
39	0,0169	>10	124	0,0027	>10
40	0,0712	>10	125	0,0026	>10
41	0,0092	2,3294	126	0,0245	>10
42	0,0037	>10	127	0,3315	>10
43	0,0166	>10	128	0,1089	>10
44	0,0148	>10	129	0,0956	>10
45	0,0496	>10	130	0,2149	>10
46	0,1394	>10	131	0,0667	>10
47	0,1015	>10	132	0,0221	>10
48	0,1272	>10	133	0,1488	>10
49	0,3109	>10	134	0,1783	>10
50	0,5344	>10	135	0,0307	>10
51	0,0647	>10	136	0,1499	>10
52	0,2294	>10	137	0,0197	>10
53	0,1753	>10	138	0,0781	>10

54	0,3882	>10	139	0,201	>10
55	0,1378	>10	140	0,0092	>10
56	0,0558	>10	141	0,0409	>10
57	0,4665	>10	142	0,6806	>10
58	0,5058	>10	143	0,268	>10
59	0,0167	>10	144	0,2107	>10
60	0,1748	>10	145	0,0061	>10
61	0,0296	>10	146	0,0551	>10
62	0,1456	>10	147	0,1755	>10
63	0,6606	>10	148	0,0157	>10
64	0,0134	>10	149	0,1848	>10
65	0,0916	>10	150	0,0105	>10
66	0,2402	>10	151	0,0287	>10
67	0,009	>10	152	0,431	>10
68	0,0248	>10	153	0,1102	>10
69	0,0468	>10	154	0,2109	>10
70	0,0595	>10	155	0,0823	>10
71	0,6804	>10	156	0,0091	>10
72	0,0124	>10	157	0,0043	>10
73	0,1179	>10	158	0,0616	>10
74	0,0884	>10	159	0,5913	>10

75	0,2802	>10	160	0,01551	>10
76	0,1531	>10	161	0,01259	>10
77	0,2051	>10	162	0,0701	0,3277
78	0,0175	>10	163	0,0069	>10
79	0,1162	>10	164	0,0207	>10
80	0,1793	>10	165	0,0624	4,0242
81	0,0685	3,1197	166	0,1034	>10
82	0,0492	>10	167	0,035	>10
83	0,0646	>10	168	0,0324	>10
84	0,0793	>10	169	0,0514	>10
85	0,0221	>10			

Ví dụ A

Viên nén được bao màng chứa các thành phần sau có thể được bào chế theo phương pháp 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
Lactosa ngậm nước	60,0 mg	70,0 mg

Povidon K30	12,5 mg	15,0 mg
Natri tinh bột glycolat	12,5 mg	17,0 mg
Magie stearat	1,5 mg	4,5 mg
(Trọng lượng nhân)	120,0 mg	350,0 mg
Bao màng:		
Hydroxypropyl metyl xenluloza	3,5 mg	7,0 mg
Polyetylen glycol 6000	0,8 mg	1,6 mg
Bột talc	1,3 mg	2,6 mg
Sắt oxit (màu vàng)	0,8 mg	1,6 mg
Titan dioxit	0,8 mg	1,6 mg

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

Ví dụ B

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

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

Tinh bột ngô	20,0 mg
Bột talc	5,0 mg

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

Ví dụ C

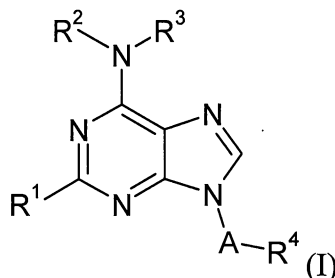
Các dung dịch dùng để tiêm có thể có thành phần sau:

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

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

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



trong đó:

A là CH_2 , CH_2CH_2 , CH_2CO hoặc không có mặt;

R^1 là tert.-butyl, tert.-butylamino, 2,2-dimethylpropyloxy hoặc halogen;

R^2 và R^3 , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành pyrrolidinyl, pyrrolidinyl được thế, thiazolidinyl, alkylpiperazinyl, 2-oxa-7-azaspiro[3.4]octyl, 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptyl, azetidinyl, azetidinyl được thế, 2,2-dioxo-2 λ^6 -thia-6-azaspiro[3.3]heptyl hoặc halo-5-azaspiro[2.4]heptyl, trong đó pyrrolidinyl được thế là pyrrolidinyl được thế bằng một đến bốn phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxyl, alkyl, hydroxyalkyl, xiano, alkylcarbonylamino, alkylcarbonyloxy và haloalkyl và trong đó azetidinyl được thế là azetidinyl được thế bằng một đến hai phần tử thế được chọn từ halogen, hydroxyl, alkyl và haloalkyl; và

R^4 là hydro, phenyl, halophenyl, alkylphenyl, haloalkylphenyl, pyridinyl, halopyridinyl, xycloalkyl, alkyl, alkyloxadiazolyl, oxolanyl, alkyltetrazolyl, alkoxy, alkylsulfonylphenyl, haloalkyl, alkoxyphenyl, dioxothietanyl, xycloalkyltetrazolyl, haloalkyl-1H-pyrazolyl hoặc xycloalkylalkyltetrazolyl;

hoặc muối được dụng hoặc este của nó;

với điều kiện là không bao gồm các hợp chất sau:

2-clo-6-(1-pyrrolidinyl)-9H-purin;

2-clo-9-(phenylmetyl)-6-(1-pyrolidinyl)-9H-purin; và

1-[2-clo-9-(1-metyletyl)-9H-purin-6-yl]-3-pyrolidinol.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó A là CH₂.
3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó R¹ là tert.-butyl hoặc 2,2-dimethylpropyloxy.
4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó R¹ là tert.-butyl.
5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó R² và R³, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành thiazolidinyl, pyrolidinyl được thế hoặc azetidinyl được thế, trong đó pyrolidinyl được thế là pyrolidinyl được thế bằng một đến hai phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxyl, hydroxyalkyl và xyano và trong đó azetidinyl được thế là azetidinyl được thế bằng một đến hai phần tử thế được chọn từ halogen, hydroxyl và haloalkyl.
6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó R² và R³, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành thiazolidinyl, pyrolidinyl được thế hoặc azetidinyl được thế, trong đó pyrolidinyl được thế là pyrolidinyl được thế bằng một đến hai phần tử thế độc lập được chọn từ flo, hydroxyl, hydroxymetyl và xyano và trong đó azetidinyl được thế là azetidinyl được thế bằng một đến hai phần tử thế được chọn từ flo, hydroxyl và triflometyl.
7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó R² và R³, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành thiazolidinyl, diflopyrolidinyl, hydroxypyrolidinyl, hydroxymetylpyrolidinyl, xyanopyrolidinyl, difloazetidinyl hoặc (hydroxyl)(triflometyl)azetidinyl.
8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó R⁴ là halophenyl, haloalkylphenyl, halopyridinyl, oxolanyl, alkylsulfonylphenyl, pyridinyl hoặc xycloalkyltetrazolyl.
9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó R⁴ là clophenyl, cloflophenyl, triflometylphenyl, clopyridinyl, oxolanyl, metylsulfonylphenyl, pyridinyl hoặc xyclopropyltetrazolyl.

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

2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin;

2-tert-butyl-9-[(2-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin;

2-tert-butyl-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-9-[(4-metylphenyl)metyl]purin;

2-tert-butyl-9-[(2-clo-4-flophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin;

2-tert-butyl-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-9-[[2-(triflometyl)phenyl]metyl] purin;

2-tert-butyl-9-[(2-clopyridin-3-yl)metyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin;

5-[[2-tert-butyl-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin-9-yl]metyl]-3-metyl-1,2,4-oxadiazol;

2-tert-butyl-9-(xyclohexylmetyl)-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin;

2-tert-butyl-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-9-etylpurin;

2-tert-butyl-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-9-propylpurin;

2-[[2-tert-butyl-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin-9-yl]metyl]-5-metyl-1,3,4-oxadiazol;

2-tert-butyl-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-9-(oxolan-3-yl)purin;

2-tert-butyl-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-9-(2-phenyletyl)purin;

2-tert-butyl-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-9-[(1-metyltetrazol-5-yl)metyl]purin;

2-tert-butyl-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-9-(2-metoxetyl)purin;

3-[[2-tert-butyl-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin-9-yl]metyl]-4-metyl-1,2,5-oxadiazol;

2-[2-tert-butyl-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin-9-yl]-1-(2-clophenyl) etanon;

2-tert-butyl-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-9-[(2-metylsulfonylphenyl)metyl] purin;

2-tert-butyl-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-9-(3,3,3-triflopropyl)purin;
 2-tert-butyl-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-9-[(4-metoxyphenyl)metyl]purin;
 2-tert-butyl-9-[(3-clopyridin-2-yl)metyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin;
 1-[2-tert-butyl-9-[(2-clophenyl)metyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-ol;
 2-tert-butyl-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-9-(2-pyridin-3-yletyl)purin;
 2-[2-tert-butyl-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin-9-yl]-1-pyridin-2-yletanon;
 1-[2-tert-butyl-9-[(3-clophenyl)metyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-ol;
 1-[2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)metyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-ol;
 3-[2-tert-butyl-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin-9-yl]thietan 1,1-dioxit;
 1-[2-tert-butyl-9-[[2-(triflometyl)phenyl]metyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-ol;
 1-[2-tert-butyl-9-[(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)metyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-ol;
 1-[2-tert-butyl-9-[(1-metyltetrazol-5-yl)metyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-ol;
 1-[2-tert-butyl-9-[(4-metoxyphenyl)metyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-ol;
 1-[2-tert-butyl-9-[(3-clopyridin-2-yl)metyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-ol;
 1-[2-tert-butyl-9-[(2-clopyridin-3-yl)metyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-ol;
 1-[2-tert-butyl-9-[(2-metylsulfonylphenyl)metyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-ol;
 1-(2-tert-butyl-9-etyl)purin-6-yl]pyrolidin-3-ol;
 1-(2-tert-butyl-9-propyl)purin-6-yl]pyrolidin-3-ol;
 1-[2-tert-butyl-9-(2-metoxyletyl)purin-6-yl]pyrolidin-3-ol;
 1-[2-tert-butyl-9-(2-phenyletyl)purin-6-yl]pyrolidin-3-ol;
 1-[2-tert-butyl-9-[(4-metylphenyl)metyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-ol;

- 1-[2-tert-butyl-9-(cyclohexylmethyl)purin-6-yl]pyrrolidin-3-ol;
- 2-tert-butyl-6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-9-[[3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]methyl]purin;
- 1-[2-tert-butyl-9-[(2-chloro-4-fluorophenyl)methyl]purin-6-yl]pyrrolidin-3-ol;
- 1-[2-tert-butyl-9-[(4-methyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)methyl]purin-6-yl]pyrrolidin-3-ol;
- 1-[2-tert-butyl-9-[[3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]methyl]purin-6-yl]pyrrolidin-3-ol;
- 1-[2-tert-butyl-9-(3,3,3-trifluoropropyl)purin-6-yl]pyrrolidin-3-ol;
- 1-[2-tert-butyl-9-(oxolan-3-yl)purin-6-yl]pyrrolidin-3-ol;
- 2-[2-tert-butyl-6-(3-hydroxypyrrolidin-1-yl)purin-9-yl]-1-(2-chlorophenyl)ethanone;
- N-[(S)-1-[2-tert-butyl-9-(2-chlorobenzyl)-9H-purin-6-yl]-pyrrolidin-3-yl]-acetamide;
- N-[(S)-1-[2-tert-butyl-9-[(3-chlorophenyl)methyl]purin-6-yl]pyrrolidin-3-yl]acetamide;
- N-[(S)-1-[2-tert-butyl-9-[(4-chlorophenyl)methyl]purin-6-yl]pyrrolidin-3-yl]acetamide;
- N-[(S)-1-[2-tert-butyl-9-[[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]purin-6-yl]pyrrolidin-3-yl]acetamide;
- N-[(S)-1-[2-tert-butyl-9-[(2-methylsulfonylphenyl)methyl]purin-6-yl]pyrrolidin-3-yl]acetamide;
- N-[(S)-1-[2-tert-butyl-9-[(2-chloropyridin-3-yl)methyl]purin-6-yl]pyrrolidin-3-yl]acetamide;
- N-[(S)-1-[2-tert-butyl-9-[(3-chloropyridin-2-yl)methyl]purin-6-yl]pyrrolidin-3-yl]acetamide;
- N-[(S)-1-[2-tert-butyl-9-[(4-methyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)methyl]purin-6-yl]pyrrolidin-3-yl]acetamide;
- 7-[2-tert-butyl-9-[(2-chlorophenyl)methyl]purin-6-yl]-2-oxa-7-azaspiro[3.4]octane;

- 7-[2-tert-butyl-9-[(3-clophenyl)methyl]purin-6-yl]-2-oxa-7-azaspiro[3.4]octan;
- 7-[2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)methyl]purin-6-yl]-2-oxa-7-azaspiro[3.4]octan;
- 7-[2-tert-butyl-9-[[2-(triflometyl)phenyl]methyl]purin-6-yl]-2-oxa-7-azaspiro[3.4]octan;
- 7-[2-tert-butyl-9-[(2-metylsulfonylphenyl)methyl]purin-6-yl]-2-oxa-7-azaspiro[3.4]octan;
- 7-[2-tert-butyl-9-[(2-clopyridin-3-yl)methyl]purin-6-yl]-2-oxa-7-azaspiro[3.4]octan;
- 7-[2-tert-butyl-9-[(4-metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)methyl]purin-6-yl]-2-oxa-7-azaspiro[3.4]octan;
- 7-[2-tert-butyl-9-(2-metoxetyl)purin-6-yl]-2-oxa-7-azaspiro[3.4]octan;
- 1-[2-tert-butyl-9-[(2-clophenyl)methyl]purin-6-yl]-3-metylpyrolidin-3-ol;
- 1-[2-tert-butyl-9-[(3-clophenyl)methyl]purin-6-yl]-3-metylpyrolidin-3-ol;
- 1-[2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)methyl]purin-6-yl]-3-metylpyrolidin-3-ol;
- 1-[2-tert-butyl-9-[[2-(triflometyl)phenyl]methyl]purin-6-yl]-3-metylpyrolidin-3-ol;
- 1-[2-tert-butyl-9-[(2-clopyridin-3-yl)methyl]purin-6-yl]-3-metylpyrolidin-3-ol;
- 1-[2-tert-butyl-9-[(3-clopyridin-2-yl)methyl]purin-6-yl]-3-metylpyrolidin-3-ol;
- 1-[2-tert-butyl-9-[(4-metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)methyl]purin-6-yl]-3-metylpyrolidin-3-ol;
- 1-[2-tert-butyl-9-(2-metoxetyl)purin-6-yl]-3-metylpyrolidin-3-ol;
- 2-tert-butyl-9-[(2-clophenyl)methyl]-6-(3,3,4,4-tetraflopyrolidin-1-yl)purin;
- 2-tert-butyl-9-[(3-clophenyl)methyl]-6-(3,3,4,4-tetraflopyrolidin-1-yl)purin;

1-[2-tert-butyl-9-[(2-methylsulfonylphenyl)methyl]purin-6-yl]-3-methylpyrrolidin-3-ol;

N-[(S)-1-[2-tert-butyl-9-[[3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]methyl]purin-6-yl]pyrrolidin-3-yl]acetamid;

7-[2-tert-butyl-9-[[3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]methyl]purin-6-yl]-2-oxa-7-azaspiro[3.4]octan;

N-[(S)-1-[2-tert-butyl-9-[[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-3-yl]methyl]purin-6-yl]pyrrolidin-3-yl]acetamid;

7-[2-tert-butyl-9-[[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-3-yl]methyl]purin-6-yl]-2-oxa-7-azaspiro[3.4]octan;

2-[[2-tert-butyl-6-(3,3,4,4-tetrahydro-1H-pyridin-1-yl)purin-9-yl]methyl]-5-methyl-1,3,4-oxadiazol;

5-[[2-tert-butyl-6-(3,3,4,4-tetrahydro-1H-pyridin-1-yl)purin-9-yl]methyl]-3-methyl-1,2,4-oxadiazol;

2-tert-butyl-9-[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)methyl]-6-(3,3,4,4-tetrahydro-1H-pyridin-1-yl)purin;

3-[[2-tert-butyl-6-(3,3,4,4-tetrahydro-1H-pyridin-1-yl)purin-9-yl]methyl]-4-methyl-1,2,5-oxadiazol;

2-tert-butyl-9-(2-methoxyethyl)-6-(3,3,4,4-tetrahydro-1H-pyridin-1-yl)purin;

1-[2-tert-butyl-9-[[3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]methyl]purin-6-yl]-3-methylpyrrolidin-3-ol;

1-[2-tert-butyl-9-[[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-3-yl]methyl]purin-6-yl]-3-methylpyrrolidin-3-ol;

(3S)-1-[2-tert-butyl-9-[[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]purin-6-yl]pyrrolidin-3-ol;

(3S)-1-[2-tert-butyl-9-[(3-chlorophenyl)methyl]purin-6-yl]pyrrolidin-3-ol;

(3S)-1-[2-tert-butyl-9-[(4-clophenyl)methyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-ol;
 7-[2-tert-butyl-9-(3,3,3-triflopropyl)purin-6-yl]-2-oxa-7-azaspiro[3.4]octan;
 (3S)-1-[2-tert-butyl-9-[(2-metylsulfonylphenyl)methyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-ol;
 (3S)-1-[2-tert-butyl-9-[(2-clopyridin-3-yl)methyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-ol;
 (3S)-1-[2-tert-butyl-9-[(3-clopyridin-2-yl)methyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-ol;
 2-tert-butyl-6-(3,3,4,4-tetraflopyrolidin-1-yl)-9-(3,3,3-triflopropyl)purin;
 (3S)-1-[2-tert-butyl-9-(2-metoxetyl)purin-6-yl]pyrolidin-3-ol;
 (3S)-1-[2-tert-butyl-9-[(1-metyltetrazol-5-yl)methyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-ol;
 (3S)-1-[2-tert-butyl-9-[(4-metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)methyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-ol;
 (3S)-1-[2-tert-butyl-9-[(2-clophenyl)methyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-ol;
 (3S)-1-[2-tert-butyl-9-[[3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]methyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-ol;
 (3S)-1-[2-tert-butyl-9-(3,3,3-triflopropyl)purin-6-yl]pyrolidin-3-ol;
 (3S)-1-[2-tert-butyl-9-[[4-(triflometyl)-1H-pyrazol-3-yl]methyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-ol;
 (3S)-1-[2-tert-butyl-9-[(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-ol;
 1-[2-tert-butyl-9-(3,3,3-triflopropyl)purin-6-yl]-3-metylpyrolidin-3-ol;
 N-[(3S)-1-[2-tert-butyl-9-(3,3,3-triflopropyl)purin-6-yl]pyrolidin-3-yl]axetamit;
 7-[2-tert-butyl-9-[(3-clopyridin-2-yl)methyl]purin-6-yl]-2-oxa-7-azaspiro[3.4]octan;

2-tert-butyl-6-(3,3,4,4-tetraflopyrolidin-1-yl)-9-[[2-(triflometyl)phenyl]metyl]purin;

2-tert-butyl-9-[(2-metylsulfonylphenyl)metyl]-6-(3,3,4,4-tetraflopyrolidin-1-yl)purin;

N-tert-butyl-9-[(2-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin-2-amin;

N-tert-butyl-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-9-[[2-(triflometyl)phenyl]metyl]purin-2-amin;

N-tert-butyl-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-9-[(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metyl]purin-2-amin;

N-tert-butyl-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-9-(3,3,3-triflopropyl)purin-2-amin;

N-tert-butyl-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-9-[(4-metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)metyl]purin-2-amin;

N-tert-butyl-9-[(3-clopyridin-2-yl)metyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin-2-amin;

N-tert-butyl-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-9-[(1-metyltetrazol-5-yl)metyl]purin-2-amin;

N-tert-butyl-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-9-[(2-metylsulfonylphenyl)metyl]purin-2-amin;

N-tert-butyl-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-9-[(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)metyl]purin-2-amin;

(3S)-1-[2-(tert-butylamino)-9-[(2-clophenyl)metyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-ol;

(3S)-1-[2-(tert-butylamino)-9-[[2-(triflometyl)phenyl]metyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-ol;

(3S)-1-[2-(tert-butylamino)-9-[(3-clopyridin-2-yl)metyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-ol;

(3S)-1-[2-(tert-butylamino)-9-[(4-methyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)methyl]purin-6-yl]pyrrolidin-3-ol;

1-[2-(tert-butylamino)-9-[(2-clophenyl)methyl]purin-6-yl]-3-methylpyrrolidin-3-ol;

1-[2-(tert-butylamino)-9-[[2-(triflometyl)phenyl]methyl]purin-6-yl]-3-methylpyrrolidin-3-ol;

(3S)-1-[2-(tert-butylamino)-9-[[3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]methyl]purin-6-yl]pyrrolidin-3-ol;

1-[2-(tert-butylamino)-9-[(4-methyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)methyl]purin-6-yl]-3-methylpyrrolidin-3-ol;

9-[(2-clophenyl)methyl]-6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-2-(2,2-dimethylpropoxy)purin;

6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-2-(2,2-dimethylpropoxy)-9-[[2-(triflometyl)phenyl]methyl]purin;

6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-2-(2,2-dimethylpropoxy)-9-[(2-methylsulfonylphenyl)methyl]purin;

2-[[6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-2-(2,2-dimethylpropoxy)purin-9-yl]methyl]-5-methyl-1,3,4-oxadiazol;

5-[[6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-2-(2,2-dimethylpropoxy)purin-9-yl]methyl]-3-methyl-1,2,4-oxadiazol;

6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-2-(2,2-dimethylpropoxy)-9-[(1-methyltetrazol-5-yl)methyl]purin;

(3S)-1-[2-(tert-butylamino)-9-(3,3,3-triflopropyl)purin-6-yl]pyrrolidin-3-ol;

1-[9-[(2-clophenyl)methyl]-2-(2,2-dimethylpropoxy)purin-6-yl]-3-methylpyrrolidin-3-ol;

1-[2-(2,2-dimethylpropoxy)-9-[[2-(triflometyl)phenyl]methyl]purin-6-yl]-3-methylpyrrolidin-3-ol;

1-[2-(2,2-dimethylpropoxy)-9-[(2-methylsulfonylphenyl)methyl]purin-6-yl]-3-methylpyrrolidin-3-ol;

1-[9-[(3-clopyridin-2-yl)methyl]-2-(2,2-dimethylpropoxy)purin-6-yl]-3-methylpyrrolidin-3-ol;

1-[2-(2,2-dimethylpropoxy)-9-[(4-methyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)methyl]purin-6-yl]-3-methylpyrrolidin-3-ol;

1-[2-(tert-butylamino)-9-[[3-(triflomethyl)-1H-pyrazol-4-yl]methyl]purin-6-yl]-3-methylpyrrolidin-3-ol;

N-tert-butyl-6-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)-9-[[2-(triflomethyl)phenyl]methyl]purin-2-amin;

N-tert-butyl-9-[(2-clophenyl)methyl]-6-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)purin-2-amin;

(3S)-1-[2-tert-butyl-9-[(1-xyclopropyltetrazol-5-yl)methyl]purin-6-yl]pyrrolidin-3-ol;

3-[[6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-2-(2,2-dimethylpropoxy)purin-9-yl]methyl]-4-methyl-1,2,5-oxadiazol;

N-tert-butyl-9-[(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl]-6-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)purin-2-amin;

N-tert-butyl-6-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)-9-(3,3,3-triflopropyl)purin-2-amin;

6-[9-[(2-clophenyl)methyl]-2-(2,2-dimethylpropoxy)purin-6-yl]-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan;

3-[[2-tert-butyl-6-(4-methylpiperazin-1-yl)purin-9-yl]methyl]-4-methyl-1,2,5-oxadiazol;

[(2R)-1-[2-tert-butyl-9-[(4-methyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)methyl]purin-6-yl]pyrrolidin-2-yl]metanol;

[(2R)-1-[2-tert-butyl-9-[(1-xyclopropyltetrazol-5-yl)metyl]purin-6-yl]pyrolidin-2-yl]metanol;

(2R)-1-[2-tert-butyl-9-[(1-xyclopropyltetrazol-5-yl)metyl]purin-6-yl]pyrolidin-2-carbonitril;

(2R)-1-[2-tert-butyl-9-[(4-metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)metyl]purin-6-yl]pyrolidin-2-carbonitril;

6-[2-tert-butyl-9-[(4-metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)metyl]purin-6-yl]-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan;

3-[[2-tert-butyl-6-(1,3-thiazolidin-3-yl)purin-9-yl]metyl]-4-metyl-1,2,5-oxadiazol;

6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-2-(2,2-dimetylpropoxy)-9H-purin;

[(3S)-1-[2-(tert-butylamino)-9-[(4-metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)metyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-yl] axetat;

[1-[2-(tert-butylamino)-9-[(4-metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)metyl]purin-6-yl]-3-metylpyrolidin-3-yl] axetat;

9-benzyl-2-clo-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin;

(3S)-1-[2-tert-butyl-9-[(1-propan-2-yltetrazol-5-yl)metyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-ol;

2-tert-butyl-9-[(1-xyclopropyltetrazol-5-yl)metyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin;

[(2R)-1-[2-tert-butyl-9-[(3-clopyridin-2-yl)metyl]purin-6-yl]pyrolidin-2-yl]metanol;

(3S)-1-[2-tert-butyl-9-[(1-propyltetrazol-5-yl)metyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-ol;

(2R,3S)-1-[2-tert-butyl-9-[(3-clopyridin-2-yl)metyl]purin-6-yl]-2-(hydroxymetyl)pyrolidin-3-ol;

2-tert-butyl-9-[(3-clopyridin-2-yl)metyl]-6-(3,3-difloazetidin-1-yl)purin;

3-[2-tert-butyl-9-[(3-clopyridin-2-yl)metyl]purin-6-yl]-1,3-thiazolidin;

6-[2-tert-butyl-9-[(3-clopyridin-2-yl)metyl]purin-6-yl]-2λ6-thia-6-azaspiro[3.3]heptan 2,2-dioxit;

(2R)-1-[2-tert-butyl-9-[(3-clopyridin-2-yl)metyl]purin-6-yl]pyrolidin-2-carbonitril;

(3S)-1-[2-tert-butyl-9-[[1-(xyclopropylmetyl)tetrazol-5-yl]metyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-ol;

1-[2-tert-butyl-9-[(3-clopyridin-2-yl)metyl]purin-6-yl]-3-(triflometyl)pyrolidin-3-ol;

(3S)-1-[2-tert-butyl-9-[(1-tert-butyltetrazol-5-yl)metyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-ol;

1-[2-tert-butyl-9-[(3-clopyridin-2-yl)metyl]purin-6-yl]-3-(triflometyl)azetidin-3-ol;

2-tert-butyl-9-[(3-clopyridin-2-yl)metyl]-6-(2,2-diflo-5-azaspiro[2.4]heptan-5-yl)purin; và

1-[2-tert-butyl-9-[(3-clopyridin-2-yl)metyl]purin-6-yl]-3-metylazetidin-3-ol.

11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10 được chọn từ:

2-tert-butyl-9-[(2-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin;

2-tert-butyl-9-[(2-clo-4-flophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin;

2-tert-butyl-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-9-[[2-(triflometyl)phenyl]metyl]purin;

2-tert-butyl-9-[(2-clopyridin-3-yl)metyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin;

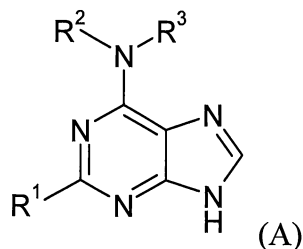
2-tert-butyl-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-9-(oxolan-3-yl)purin;

2-[2-tert-butyl-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin-9-yl]-1-(2-clophenyl)etanon;

2-tert-butyl-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-9-[(2-metylsulfonylphenyl)metyl]purin;
 2-tert-butyl-9-[(3-clopyridin-2-yl)metyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)purin;
 2-tert-butyl-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-9-(2-pyridin-3-yletyl)purin;
 1-[2-tert-butyl-9-[[2-(triflometyl)phenyl]metyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-ol;
 1-[2-tert-butyl-9-[(3-clopyridin-2-yl)metyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-ol;
 1-[2-tert-butyl-9-[(2-clopyridin-3-yl)metyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-ol;
 1-[2-tert-butyl-9-[(2-clo-4-flophenyl)metyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-ol;
 (3S)-1-[2-tert-butyl-9-[[2-(triflometyl)phenyl]metyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-ol;
 (3S)-1-[2-tert-butyl-9-[(3-clophenyl)metyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-ol;
 (3S)-1-[2-tert-butyl-9-[(2-clopyridin-3-yl)metyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-ol;
 (3S)-1-[2-tert-butyl-9-[(2-clophenyl)metyl]purin-6-yl]pyrolidin-3-ol;
 9-[(2-clophenyl)metyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-2-(2,2-dimetylpropoxy)purin;
 6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-2-(2,2-dimetylpropoxy)-9-[[2-(triflometyl)phenyl]
 metyl]purin;
 2-tert-butyl-9-[(1-xyclopropyltetrazol-5-yl)metyl]-6-(3,3-diflopyrolidin-1-
 yl)purin;
 [(2R)-1-[2-tert-butyl-9-[(3-clopyridin-2-yl)metyl]purin-6-yl]pyrolidin-2-
 yl]metanol;
 2-tert-butyl-9-[(3-clopyridin-2-yl)metyl]-6-(3,3-difloazetidin-1-yl)purin;
 3-[2-tert-butyl-9-[(3-clopyridin-2-yl)metyl]purin-6-yl]-1,3-thiazolidin;
 (2R)-1-[2-tert-butyl-9-[(3-clopyridin-2-yl)metyl]purin-6-yl]pyrolidin-2-
 carbonitril; và

1-[2-tert-butyl-9-[(3-clopyridin-2-yl)methyl]purin-6-yl]-3-(triflometyl)azetidin-3-ol.

12. Quy trình điều chế hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, quy trình này bao gồm bước phản ứng của hợp chất có công thức (A):



với sự có mặt của $Y-A-R^4$, trong đó Y là nhóm rời chuyển và trong đó A và R^1 đến R^4 là như được xác định theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9.

13. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, trong đó hợp chất này thu được theo quy trình nêu trong điểm 12.
14. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11 và chất mang không có tác dụng trị liệu.