



(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)



1-0024579

(51)⁷ C07D 487/04; A61P 1/00; A61P 25/00; (13) B
C07D 519/00; A61P 3/00; A61P 9/00;
A61K 31/519; A61P 29/00

(21) 1-2015-04169

(22) 29/04/2014

(86) PCT/EP2014/058648 29/04/2014

(87) WO2014/177527 06/11/2014

(30) 13166296.7 02/05/2013 EP

(45) 27/07/2020 388

(43) 25/05/2016 338A

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

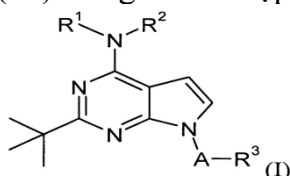
Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel, Switzerland

(72) GREETHER, Uwe (DE); KIMBARA, Atsushi (JP); NETTEKOVEN, Matthias (DE);
ROEVER, Stephan (DE); ROGERS-EVANS, Mark (GB); SCHULZ-GASCH, Tanja
(DE).

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

(54) HỢP CHẤT PYROLO[2,3-D]PYRIMIDIN, QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT
NÀY VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA NÓ

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



trong đó A và R¹ đến R³ 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. Sáng chế còn đề cập đến quy trình điều chế và dược phẩm chứa hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

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

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

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

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

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

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

Hiện tượng tiền thích nghi trong chứng thiếu máu cục bộ (RIPC) là cơ chế bảo vệ nội tại của cơ thể chống lại tổn thương do chứng thiếu máu cục bộ và sự tái tưới máu gây ra. Nó mô tả hiện tượng đáng quan tâm trong đó chứng thiếu máu cục bộ và tái tưới máu thoáng qua không gây chết xảy ra trong một cơ quan hoặc một mô, tạo ra tính đề kháng với các tổn thương 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 minh được hiệu lực của chất chủ vận này trong việc làm giảm tổn thương I/R trong tim (Defer, N. et al. *FASEB J* 2009, 23(7), 2120-30), não (Zhang, M. et al. *J Cereb Blood Flow Metab* 2007, 27(7), 1387-96), gan (Batkai, S. et al. *FASEB J* 2007, 21(8), 1788-800) và thận (Feizi, A. et al. *Exp Toxicol Pathol* 2008, 60(4-5), 405-10).

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

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

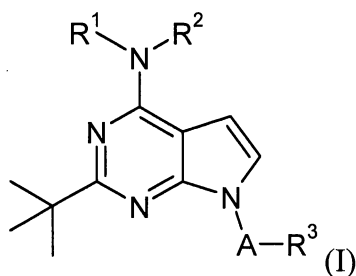
Các thông tin về tình trạng kỹ thuật khác có thể được tìm thấy trong công bố đơn quốc tế số WO2008/141239 và WO2004/058767.

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

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

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

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



trong đó:

A là CH₂ hoặc không có mặt;

R¹ và R², cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành pyrrolidinyl được thế hoặc 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptyl, trong đó pyrrolidinyl được thế là pyrrolidinyl được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxyl và alkylcarbonyloxy; và

R³ là halophenyl, alkylsulfonylphenyl, haloalkylphenyl, halopyridinyl, alkyloxadiazolyl, alkyltriazolyl, alkyltetrazolyl, oxolanyl, xycloalkyltetrazolyl hoặc haloalkyl-1H-pyrazolyl;

hoặc muối được dụng 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 thận do đái tháo đường, bệnh glôcôm, bệnh tắc tĩnh mạch võng mạc, bệnh võng mạc ở trẻ sinh non, hội chứng thiếu máu cục bộ mắt, bệnh teo võng mạc, bệnh đái tháo đường, viêm, bệnh viêm ruột, tổn thương do thiếu máu cục bộ-tái tưới máu, suy gan cấp, bệnh xơ hóa gan, bệnh xơ hóa phổi, bệnh xơ hóa thận, bệnh xơ hóa toàn thân, đào thải mảnh ghép cấp tính, bệnh thận ghép mãn tính, bệnh thận đái tháo đường, bệnh thận tiểu cầu, bệnh cơ tim, suy tim, chứng thiếu máu cục bộ cơ tim, bệnh nhồi máu cơ tim, bệnh xơ

cứng toàn thân, tổn thương do nhiệt, bỏng, sẹo phì đại, u sùi, sốt viêm lợi, xơ gan hoặc u gan, điều hòa khối lượng xương, bệnh xơ cứng cột bên teo cơ, đa xơ cứng, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, đột quỵ, cơn thiếu máu cục thoáng qua hoặc viêm màng mạch nhỏ.

Cụ thể, hợp chất có công thức (I) hữu ích trong việc điều trị hoặc phòng ngừa bệnh vồng mạc đái tháo đường, bệnh tắc tĩnh mạch vồng mạc hoặc viêm màng mạch nhỏ.

Sáng chế còn đề cập đến quy trình điều chế và dược phẩm chứa hợp chất này.

Mô tả chi tiết sáng chế

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

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

Các thuật ngữ “halogen” hoặc “halo”, đứng một mình hoặc kết hợp với nhóm khác, dùng để chỉ flo, clo, brom hoặc iot và cụ thể là flo, clo hoặc brom, cụ thể hơn là flo và clo. Thuật ngữ “halo”, kết hợp với nhóm khác, dùng để chỉ sự thay thế của nhóm đã nêu bằng ít nhất một halogen, cụ thể là được thế bằng một đến năm halogen, cụ thể là từ một đến bốn halogen, tức là một, hai, ba hoặc bốn halogen. “Halogen” cụ thể là flo và clo. Trong phần định nghĩa của R¹ và R², flo là nguyên tử halogen cụ thể.

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

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

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

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

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

Thuật ngữ “sulfonyl”, đứng một mình hoặc kết hợp với nhóm khác, dùng để chỉ nhóm -S(O)₂-.

Thuật ngữ “muối được dụng” đề cập đến các muối giữ được hiệu quả sinh học và các tính chất của các bazơ tự do hoặc các axit tự do, mà có hiệu quả sinh học và hiệu quả mong muốn khác. Các muối được tạo ra với các axit vô cơ như axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric, cụ thể là axit clohydric, và các axit hữu cơ như axit axetic, axit propionic, axit glycolic, axit pyruvic, axit oxalic, axit maleic, axit malonic, axit suxinic, axit fumaric, axit tartaric, axit xitric, axit benzoic, axit xinnamic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit p-toluensulfonic, axit salixylic, N-axetylxcystein. Ngoài ra, các muối này có thể được điều chế bằng cách bổ sung bazơ vô cơ hoặc bazơ hữu cơ vào axit tự do. Các muối thu được từ bazơ vô cơ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các muối natri, kali, lithi, amoni, canxi, magie. Các muối thu được từ các bazơ hữu cơ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các muối của các amin bậc một, bậc hai và bậc ba, các amin được thế bao gồm các amin được thế có trong tự nhiên, các amin vòng và nhựa trao đổi ion bazơ, như nhựa isopropylamin, trimetylamin, dietylamin, trietylamin, tripropylamin, etanolamin, lysin, arginin, N-etylpipeidin, piperidin, polyamin. Hợp chất có công thức

(I) cũng có thể có mặt ở dạng ion lưỡng tính. Các muối được dụng được ưu tiên đặc biệt của các hợp chất có công thức (I) là các muối của axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit phosphoric và axit metansulfonic.

"Este được dụng" nghĩa là hợp chất có công thức chung (I) có thể được tạo dẫn xuất ở các nhóm chức để tạo ra các dẫn xuất mà có khả năng chuyển hóa thành các hợp chất gốc in vivo. Các ví dụ về các hợp chất này bao gồm các dẫn xuất este có thể chấp nhận về mặt sinh lý và không bền về mặt chuyển hóa, như các metoxymetyl este, các metylthiometyl este và các pivaloyloxymetyl este. Ngoài ra, các chất tương đương bất kỳ có thể chấp nhận về mặt sinh lý của hợp chất có công thức chung (I) in vivo, nằm trong phạm vi của sáng chế.

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

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

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

Cụ thể, sáng chế đề cập đến:

Hợp chất có công thức (I), trong đó A là CH₂;

Hợp chất có công thức (I), trong đó R¹ và R², 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 hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ halogen và hydroxyl;

Hợp chất có công thức (I), trong đó R¹ và R², 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 hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ flo và hydroxyl;

Hợp chất có công thức (I), trong đó R¹ và R², cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành diflopyrrolidinyl hoặc hydroxypyrolidinyl;

Hợp chất có công thức (I), trong đó R¹ và R², cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành diflopyrrolidinyl, 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptyl, hydroxypyrolidinyl hoặc methylcarbonyloxypyrolidinyl;

Hợp chất có công thức (I), trong đó R³ là halophenyl, haloalkylphenyl, alkylsulfonylphenyl, halopyridinyl hoặc alkyloxadiazolyl;

Hợp chất có công thức (I), trong đó R³ là diclophenyl, cloflophenyl, triflometylphenyl, methylsulfonylphenyl, clopyridinyl hoặc metyloxadiazolyl; và

Hợp chất có công thức (I), trong đó R³ là clophenyl, diclophenyl, cloflophenyl, methylsulfonylphenyl, triflometylphenyl, clopyridinyl, metyloxadiazolyl, dimetyltriazolyl, metyltetrazolyl, xyclopropyltetrazolyl, oxolanyl hoặc triflometyl-1H-pyrazolyl.

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

2-tert-butyl-7-[(2-clophenyl)metyl]-4-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)pyrolo[2,3-d]pyrimidin;

2-tert-butyl-7-[(2-clo-4-flophenyl)metyl]-4-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)pyrolo[2,3-d]pyrimidin;

2-tert-butyl-4-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-7-[(2-methylsulfonylphenyl)metyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin;

2-tert-butyl-4-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-7-[[2-(triflometyl)phenyl]metyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin;

2-tert-butyl-7-[(2,3-diclophenyl)metyl]-4-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)pyrolo[2,3-d]pyrimidin;

2-tert-butyl-7-[(2-clopyridin-3-yl)metyl]-4-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)pyrolo[2,3-d]pyrimidin;

2-tert-butyl-7-[(3-clopyridin-2-yl)metyl]-4-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)pyrolo[2,3-d]pyrimidin;

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

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

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

2-tert-butyl-4-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-7-[(4,5-dimetyl-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin;

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

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

6-[2-tert-butyl-7-[(2-clophenyl)metyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan;

6-[2-tert-butyl-7-[(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)metyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan;

6-[2-tert-butyl-7-[(3S)-oxolan-3-yl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan;

6-[2-tert-butyl-7-[(3R)-oxolan-3-yl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan;

6-[2-tert-butyl-7-[(2-clo-4-flophenyl)metyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan;

6-[2-tert-butyl-7-[(2-metylsulfonylphenyl)metyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan;

6-[2-tert-butyl-7-[(2-clopyridin-3-yl)metyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan;

6-[2-tert-butyl-7-[(2,3-diclophenyl)metyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan;

6-[2-tert-butyl-7-[(4-metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)metyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan;

6-[2-tert-butyl-7-[(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan;

1-[2-tert-butyl-7-[(2-clophenyl)metyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrolidin-3-ol;

1-[2-tert-butyl-7-[(2-clo-4-flophenyl)metyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrolidin-3-ol;

1-[2-tert-butyl-7-[(2-metylsulfonylphenyl)metyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrolidin-3-ol;

1-[2-tert-butyl-7-[[2-(triflometyl)phenyl]metyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrolidin-3-ol;

1-[2-tert-butyl-7-[(2,3-diclophenyl)metyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrolidin-3-ol;

1-[2-tert-butyl-7-[(2-clopyridin-3-yl)metyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrolidin-3-ol;

1-[2-tert-butyl-7-[(3-clopyridin-2-yl)methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]
pyrolidin-3-ol;

1-[2-tert-butyl-7-[(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]
pyrolidin-3-ol;

1-[2-tert-butyl-7-[(4-methyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]
pyrolidin-3-ol;

1-[2-tert-butyl-7-[(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]
pyrolidin-3-ol;

1-[2-tert-butyl-7-[(1-methyltetrazol-5-yl)methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]
pyrolidin-3-ol;

[1-[2-tert-butyl-7-[(1-methyltetrazol-5-yl)methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]
pyrolidin-3-yl] axetat;

[1-[2-tert-butyl-7-[(2,3-diclophenyl)methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrolidin-3-yl]
axetat;

[1-[2-tert-butyl-7-[(4-methyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]
pyrolidin-3-yl] axetat;

1-[2-tert-butyl-7-[(1-xylopropyltetrazol-5-yl)methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]
pyrolidin-3-ol;

1-[2-tert-butyl-7-[(3R)-oxolan-3-yl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrolidin-3-ol;

1-[2-tert-butyl-7-[[3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]
pyrolidin-3-ol;

2-tert-butyl-4-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-7-[[3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]methyl]
pyrolo[2,3-d]pyrimidin;

(3S)-1-[2-tert-butyl-7-[(2,3-diclophenyl)methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]
pyrolidin-3-ol;

(3S)-1-[2-tert-butyl-7-[(2-clo-4-flophenyl)metyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrolidin-3-ol;

(3S)-1-[2-tert-butyl-7-[[2-(triflometyl)phenyl]metyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrolidin-3-ol;

(3S)-1-[2-tert-butyl-7-[(2-metylsulfonylphenyl)metyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrolidin-3-ol;

(3S)-1-[2-tert-butyl-7-[(2-clopyridin-3-yl)metyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrolidin-3-ol;

(3S)-1-[2-tert-butyl-7-[(3-clopyridin-2-yl)metyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrolidin-3-ol;

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

6-[2-tert-butyl-7-[(3-clopyridin-2-yl)metyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan; và

6-[2-tert-butyl-7-[(1-metyltetrazol-5-yl)metyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan.

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

2-tert-butyl-4-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-7-[[2-(triflometyl)phenyl]metyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin;

2-tert-butyl-7-[(3-clopyridin-2-yl)metyl]-4-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)pyrolo[2,3-d]pyrimidin;

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

1-[2-tert-butyl-7-[[2-(triflometyl)phenyl]metyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrolidin-3-ol;

1-[2-tert-butyl-7-[(2-clopyridin-3-yl)methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrolidin-3-ol;

1-[2-tert-butyl-7-[(3-clopyridin-2-yl)methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrolidin-3-ol;

(3S)-1-[2-tert-butyl-7-[(2,3-diclophenyl)methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrolidin-3-ol;

(3S)-1-[2-tert-butyl-7-[(2-clo-4-flophenyl)methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrolidin-3-ol;

(3S)-1-[2-tert-butyl-7-[[2-(triflometyl)phenyl]methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrolidin-3-ol;

(3S)-1-[2-tert-butyl-7-[(2-metylsulfonylphenyl)methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrolidin-3-ol;

(3S)-1-[2-tert-butyl-7-[(2-clopyridin-3-yl)methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrolidin-3-ol;

(3S)-1-[2-tert-butyl-7-[(3-clopyridin-2-yl)methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrolidin-3-ol; và

(3S)-1-[2-tert-butyl-7-[(4-metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrolidin-3-ol.

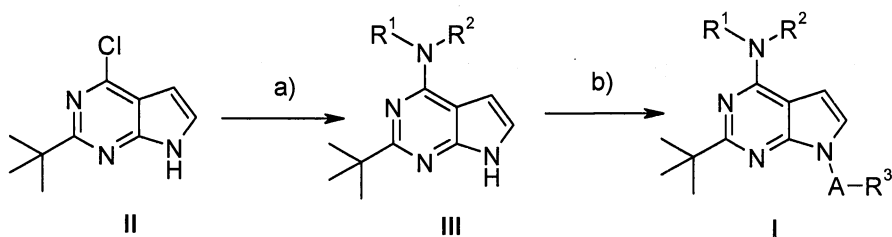
Việc tổng hợp hợp chất có công thức (I) ví dụ, có thể, được thực hiện theo sơ đồ dưới đây.

Trừ khi có quy định khác, A và R¹ đến R³ có nghĩa như được xác định ở trên.

Việc điều chế hợp chất có công thức (I) của sáng thể có thể được thực hiện theo phương pháp tổng hợp lần lượt hoặc đồng thời. Việc tổng hợp các hợp chất của sáng chế được thể hiện trong các sơ đồ sau. Các kỹ năng cần thiết để tiến hành các phản ứng và tinh chế các sản phẩm tạo ra đã biết đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực. Các phần tử thể và các chỉ số được sử dụng trong phần mô tả dưới đây cho các quy trình có nghĩa được nêu ở trên trừ khi có quy định trái ngược hẳn. Chi tiết hơn, các

hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế theo các phương pháp được nêu dưới đây, theo các phương pháp được nêu trong các ví dụ thực hiện hoặc theo các phương pháp tương tự. Các điều kiện phản ứng thích hợp cho các bước phản ứng riêng được biết đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực. Ngoài ra, các điều kiện phản ứng ảnh hưởng đến các phản ứng được mô tả trong tài liệu chuyên ngành ví dụ: *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, New York, NY. 1999*). Các tác giả phát hiện rằng sẽ thuận tiện nếu thực hiện các phản ứng khi có mặt hoặc không có mặt của dung môi. Không có giới hạn cụ thể về bản chất của dung môi được sử dụng, miễn là các dung môi không có tác động xấu đến phản ứng hoặc các chất phản ứng có liên quan và nó có thể hòa tan các chất phản ứng, ít nhất đến một mức độ nào đó. Các phản ứng được mô tả có thể được diễn ra trong khoảng nhiệt độ rộng, và nhiệt độ phản ứng chính xác không phải là yếu tố quyết định đối với sáng chế. Thuận lợi nếu thực hiện phản ứng được mô tả ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -78°C đến nhiệt độ hồi lưu. Thời gian cần cho phản ứng cũng có thể thay đổi trong khoảng rộng, tùy thuộc vào nhiều yếu tố, chủ yếu là nhiệt độ phản ứng và bản chất của các chất phản ứng. Tuy nhiên, khoảng thời gian từ 0,5 giờ đến vài ngày thường sẽ đủ để tạo ra các chất trung gian và các hợp chất được mô tả. Trình tự phản ứng không giới hạn ở trình tự được thể hiện trong các sơ đồ, tuy nhiên, tùy thuộc vào các nguyên liệu ban đầu và khả năng phản ứng tương ứng của chúng, trình tự của các bước phản ứng có thể được thay đổi tự do. Các nguyên liệu ban đầu hoặc mua được trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng các phương pháp tương tự với các phương pháp được nêu dưới đây, theo các phương pháp được mô tả trong các tài liệu viện dẫn được nêu trong bản mô tả hoặc trong các ví dụ thực hiện, hoặc theo các phương pháp đã biết trong lĩnh vực.

Sơ đồ 1

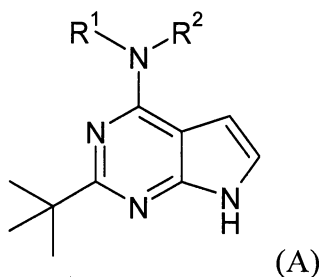


a) 2-*tert*-butyl-4-*clo*-7H-pyrolo[2,3-*d*]pyrimidin **II** có bán trên thị trường và thông thường có thể được cho phản ứng với amin (có bán trên thị trường, hoặc đã biết trong lĩnh vực) khi có mặt hoặc không có mặt của bazơ để tạo ra hợp chất trung gian **III**.

b) Hợp chất trung gian **III** thông thường có thể được cho phản ứng với chất ái điện tử (có bán trên thị trường, hoặc đã biết trong lĩnh vực) khi có mặt hoặc không có mặt của bazơ để tạo ra hợp chất ở đề mục có công thức (I).

Nhóm bảo vệ bất kỳ được sử dụng trong trình tự có thể được phân tách ra theo bước a) hoặc bước b).

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



khi có mặt của X-A-R³, trong đó X là nhóm rời chuyển và trong đó A và R¹ đến R³ là như được xác định ở trên.

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

Quy trình theo sáng chế có thể được thực hiện khi 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 nêu trên.

Cụ thể, sáng chế còn mô tả:

Việc sử dụng hợp chất có công thức (I) để điều trị hoặc phòng ngừa chứng đau, bệnh vữa xơ động mạch, bệnh thoái hóa điểm vàng liên quan đến tuổi tác, bệnh vồng mạc đái tháo đường, bệnh glôcôm, bệnh tắc tĩnh mạch vồng mạc, bệnh vồng mạc ở trẻ sinh non, hội chứng thiếu máu cục bộ mắt, bệnh teo vồng mạc, bệnh tiểu đường, chứng viêm, bệnh viêm ruột, tổn thương thiếu máu cục bộ-tái tưới máu, suy gan cấp tính, bệnh xơ hóa gan, bệnh xơ hóa phổi, bệnh xơ hóa thận, bệnh xơ hóa toàn thân, chứng thái bỏ mảnh ghép cấp, bệnh thận do thái bỏ mảnh ghép mạn tính, bệnh thận đái tháo đường, bệnh viêm thận -tiểu cầu, bệnh cơ tim, suy tim, bệnh thiếu máu cơ tim, bệnh nhồi máu cơ tim, bệnh xơ cứng toàn thân, tổn thương do nhiệt, bỏng, sẹo phì đại, sẹo lồi, sốt do viêm lợi, xơ gan hoặc u gan, điều hòa khối lượng xương, bệnh xơ cứng cột bên teo cơ, đa xơ cứng, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, đột quỵ, cơn thiếu máu não thoáng qua hoặc viêm màng mạch nhỏ;

Việc sử dụng hợp chất có công thức (I) để bào chế thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa chứng đau, bệnh vữa xơ động mạch, bệnh thoái hóa điểm vàng liên quan đến tuổi tác, bệnh vồng mạc đái tháo đường, bệnh glôcôm, bệnh tắc tĩnh mạch vồng mạc, bệnh vồng mạc ở trẻ sinh non, hội chứng thiếu máu cục bộ mắt, bệnh teo vồng mạc, bệnh tiểu đường, chứng viêm, bệnh viêm ruột, tổn thương thiếu máu cục bộ-tái tưới máu, suy gan cấp tính, bệnh xơ hóa gan, bệnh xơ hóa phổi, bệnh xơ hóa thận, bệnh xơ hóa toàn thân, chứng thái bỏ mảnh ghép cấp, bệnh thận do thái bỏ mảnh ghép mạn tính, bệnh thận đái tháo đường, bệnh viêm thận -tiểu cầu, bệnh cơ tim, suy tim, bệnh thiếu máu cơ tim, bệnh nhồi máu cơ tim, bệnh xơ cứng toàn thân, tổn thương do nhiệt, bỏng, sẹo phì đại, sẹo lồi, sốt do viêm lợi, xơ gan hoặc u gan, điều hòa khối lượng xương, bệnh xơ cứng cột bên teo cơ, đa xơ cứng, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, đột quỵ, cơn thiếu máu não thoáng qua hoặc viêm màng mạch nhỏ;

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

viêm thận -tiểu cầu, bệnh cơ tim, suy tim, bệnh thiếu máu cơ tim, bệnh nhồi máu cơ tim, bệnh xơ cứng toàn thân, tổn thương do nhiệt, bỏng, sẹo phì đại, sẹo lồi, sốt do viêm lợi, xơ gan hoặc u gan, điều hòa khối lượng xương, bệnh xơ cứng cột bên teo cơ, đa xơ cứng, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, đột quy, cơn thiếu máu não thoáng qua hoặc viêm màng mạch nhỏ; và

Phương pháp để điều trị hoặc phòng ngừa chứng đau, bệnh vữa xơ động mạch, bệnh thoái hóa điểm vàng liên quan đến tuổi tác, bệnh võng mạc đái tháo đường, bệnh glôcôm, bệnh tắc tĩnh mạch võng mạc, bệnh võng mạc ở trẻ sinh non, hội chứng thiếu máu cục bộ mắt, bệnh teo võng mạc, bệnh tiểu đường, chứng viêm, bệnh viêm ruột, tổn thương thiếu máu cục bộ-tái tưới máu, suy gan cấp tính, bệnh xơ hóa gan, bệnh xơ hóa phổi, bệnh xơ hóa thận, bệnh xơ hóa toàn thân, chứng thải bỏ mảnh ghép cấp, bệnh thận do thải bỏ mảnh ghép mạn tính, bệnh thận đái tháo đường, bệnh viêm thận -tiểu cầu, bệnh cơ tim, suy tim, bệnh thiếu máu cơ tim, bệnh nhồi máu cơ tim, bệnh xơ cứng toàn thân, tổn thương do nhiệt, bỏng, sẹo phì đại, sẹo lồi, sốt do viêm lợi, xơ gan hoặc u gan, điều hòa khối lượng xương, bệnh xơ cứng cột bên teo cơ, đa xơ cứng, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, đột quy, cơn thiếu máu não thoáng qua hoặc viêm màng mạch nhỏ, phương pháp này bao gồm việc dùng một lượng hữu hiệu của 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, bệnh xơ hóa gan hoặc bệnh 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 đường, bệnh glôcôm, bệnh tắc tĩnh mạch võng mạc, bệnh võng mạc ở trẻ sinh non, hội chứng thiếu máu cục bộ mắt, bệnh teo võng mạc 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 bệnh xơ cứng cột bên teo cơ hoặc đa xơ cứng.

Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức (I), khi được điều chế theo quy trình của sáng chế.

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

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

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

Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng ở dạng thuận lợi bất kỳ, ví dụ, viên nén, bột, viên nang, dung dịch, chất làm phân tán, huyền phù, sirô, thuốc xịt, thuốc đạn, gel, nhũ tương, cao dán, v.v.. Các chế phẩm này có thể chứa các thành phần thông

thường trong chế phẩm dược, ví dụ, các chất pha loãng, các chất mang, các chất biến đổi độ pH, các chất tạo ngọt, chất tạo khối, và các chất hoạt tính khác.

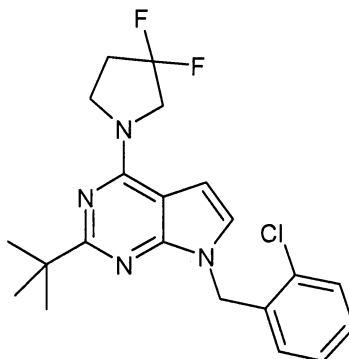
Chế phẩm thường được điều chế bằng cách trộn hợp chất theo sáng chế và chất mang hoặc tá dược. Các chất mang và tá dược thích hợp đã được biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực tương ứng và được mô tả chi tiết trong tài liệu, ví dụ, Ansel, Howard C., et al., *Ansel's Pharmaceutical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

Bây giờ sáng chế sẽ được minh họa bằng các ví dụ dưới đây mà không làm giới hạn sáng chế.

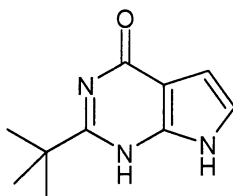
Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

2-tert-butyl-7-[(2-clophenyl)metyl]-4-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)pyrolo[2,3-d]pyrimidin

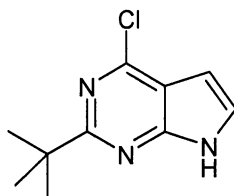


a) 2-tert-butyl-1,7-dihydro-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-on



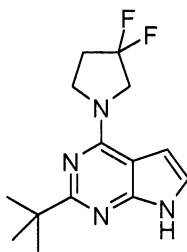
Bổ sung ethyl-2-xyano-4,4-dietoxybutanoat (45 g, 281 mmol) và 2,2-dimethyl-propionamidin (59 g, 256 mmol) vào dung dịch của natri etoxit (210 mL, 563 mmol; 21% trong EtOH) trong EtOH nguyên chất (290 mL) và được gia nhiệt đến hồi lưu trong 12 giờ. Hỗn hợp này được cô, phần cặn được pha loãng bằng nước (100 mL) và được axit hóa (pH 6-7) bằng dung dịch 2N HCl chứa nước. Chất kết tủa được lọc ra, được làm khô trong chân không và được hòa tan trong EtOH (100 mL). H₂SO₄ (10 mL) được bổ sung ở 0°C và hỗn hợp này được gia nhiệt đến hồi lưu trong 2 giờ. Sau khi để nguội xuống 25°C, dung dịch này được tạo môi trường bazơ (pH~8-9) bằng dung dịch NH₃ chứa nước. Chất kết tủa được lọc ra và được làm khô trong chân không để tạo ra 2-tert-butyl-1,7-dihydro-pyrolo [2,3-d]pyrimidin-4-on (18 g, 47%) dưới dạng chất rắn màu trắng, chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS(m/e): 192 (M+H).

b) 2-tert-butyl-4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin



Hỗn hợp của 2-tert-butyl-1,7-dihydro-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-on (2,5 g, 13 mmol) và POCl₃ (10 mL) được hồi lưu trong 3 giờ. Sau khi để nguội xuống 25°C, bổ sung nước lạnh như đá (40 mL) và lớp chứa nước được chiết bằng EtOAc (2 x 75 mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp được rửa bằng nước (4 x 50 mL) và nước muối (40 mL), được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel nhanh (50% EtOAc / hexan) để tạo ra, sau khi bay hơi sản phẩm chứa các phân đoạn, hợp chất ở đề mục (1,2 g, 44%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS(m/e): 210,4 (M+H).

c) 2-tert-butyl-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin



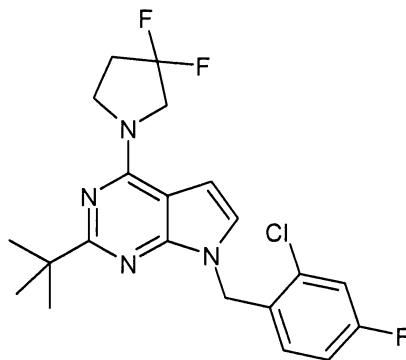
Dung dịch của 2-tert-butyl-4-clo-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (1 g, 4,7 mmol), 3,3-diflo-pyrrolidin hydrochorua (1,1 g, 7,18 mmol) và DIPEA (3 ml, 14,1 mmol) trong EtOH (15 mL) được khuấy ở 100°C trong ống được gắn kín trong 16 giờ. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không và phần cặn được hòa tan trong DCM (20 mL). Hỗn hợp này được rửa bằng nước (2 x 10 mL), nước muối (10 mL), được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, được lọc và được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silic oxit, rửa giải bằng EtOAc 20% / hexan để tạo ra hợp chất ở đề mục (1 g, 74%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS(m/e): 280,8 (M+H).

d) 2-tert-butyl-7-[(2-clophenyl)metyl]-4-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

Dung dịch của 2-tert-butyl-4-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (50 mg, 0,17 mmol), kali tert-butoxit (31 mg, 0,268 mmol) và 2-clobenzyl bromua (55 mg, 0,268 mmol) trong NMP (1 mL) được gia nhiệt ở 150°C trong 30 phút trong điều kiện bức xạ vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống 25°C, được pha loãng bằng EtOAc (15 mL), được rửa bằng nước (2 x 10 mL), được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, được lọc và được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế [Xterra-RP18, 10μ, 19x250 mm/axetonitril/10mM bằng cách sử dụng amoni axetat trong nước dưới dạng hệ dung môi] để tạo ra, sau khi bay hơi sản phẩm chứa các phân đoạn, hợp chất ở đề mục (30 mg, 41%) dưới dạng chất rắn dính không màu. MS(m/e): 405 (M+H).

Ví dụ 2

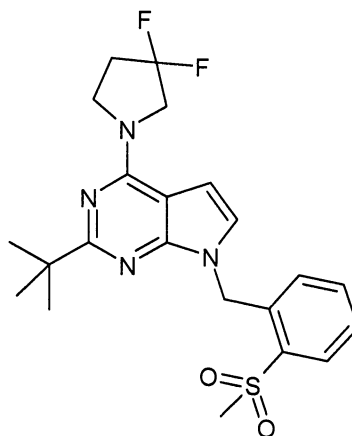
2-tert-butyl-7-[(2-clo-4-flophenyl)metyl]-4-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)pyrrolo[2,3-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-7-[(2-chlorophenyl)methyl]-4-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)pyrolo[2,3-d]pyrimidin (ví dụ 1), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 2-tert-butyl-4-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (ví dụ 1, bước c). MS(m/e): 423 (M+H).

Ví dụ 3

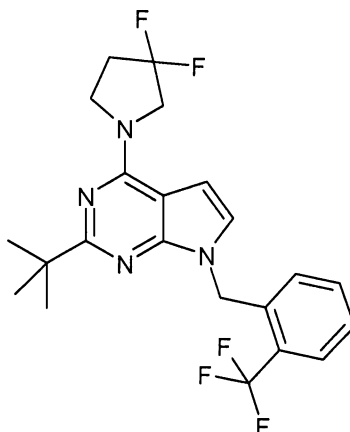
2-tert-butyl-4-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-7-[(2-metylsulfonylphenyl)methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-7-[(2-clophenyl)methyl]-4-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)pyrolo[2,3-d]pyrimidin (ví dụ 1), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 2-tert-butyl-4-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (ví dụ 1, bước c). MS(m/e): 449 (M+H).

Ví dụ 4

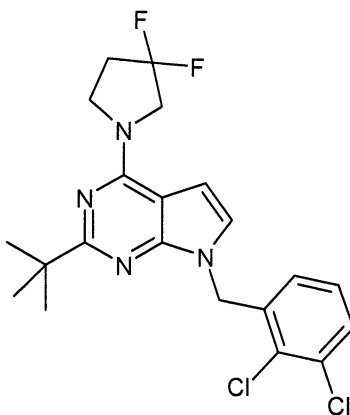
2-tert-butyl-4-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-7-[[2-(triflometyl)phenyl]metyl] pyrolo[2,3-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-7-[(2-clophenyl)metyl]-4-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)pyrolo[2,3-d]pyrimidin (ví dụ 1), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 2-tert-butyl-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (ví dụ 1, bước c). MS(m/e): 439 (M+H).

Ví dụ 5

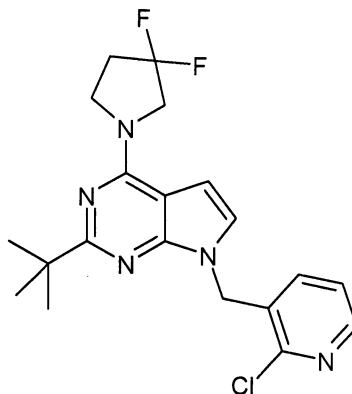
2-tert-butyl-7-[(2,3-diclophenyl)metyl]-4-(3,3-diflopyrolidin-1-yl) pyrolo[2,3-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-7-[(2-clophenyl)metyl]-4-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)pyrolo[2,3-d]pyrimidin (ví dụ 1), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 2-tert-butyl-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (ví dụ 1, bước c). MS(m/e): 439 (M+H).

Ví dụ 6

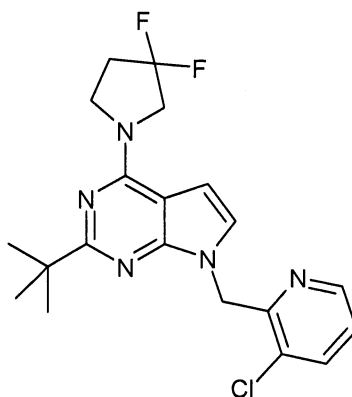
2-tert-butyl-7-[(2-clopyridin-3-yl)metyl]-4-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)pyrolo[2,3-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-7-[(2-clophenyl)metyl]-4-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)pyrolo[2,3-d]pyrimidin (ví dụ 1), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 2-tert-butyl-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (ví dụ 1, bước c). MS(m/e): 406 (M+H).

Ví dụ 7

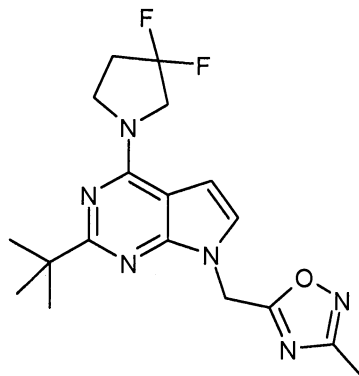
2-tert-butyl-7-[(3-clopyridin-2-yl)metyl]-4-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)pyrolo[2,3-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-7-[(2-clophenyl)metyl]-4-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)pyrolo[2,3-d]pyrimidin (ví dụ 1), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 2-tert-butyl-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (ví dụ 1, bước c). MS(m/e): 406 (M+H).

Ví dụ 8

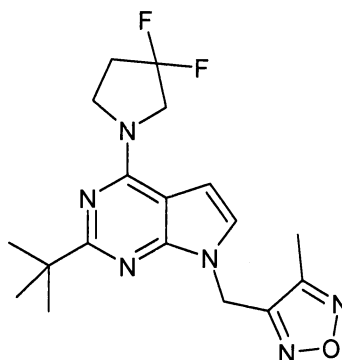
5-[[2-tert-butyl-4-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]metyl]-3-metyl-1,2,4-oxadiazol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-7-[(2-clophenyl)metyl]-4-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)pyrolo[2,3-d]pyrimidin (ví dụ 1), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 2-tert-butyl-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (ví dụ 1, bước c). MS(m/e): 377 (M+H).

Ví dụ 9

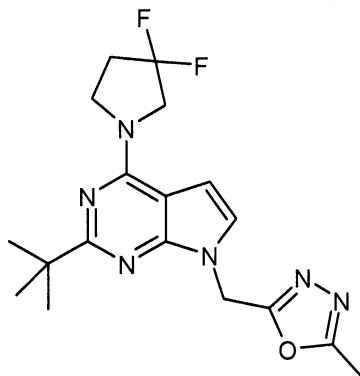
3-[[2-tert-butyl-4-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]metyl]-4-metyl-1,2,5-oxadiazol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-7-[(2-clophenyl)metyl]-4-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)pyrolo[2,3-d]pyrimidin (ví dụ 1), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 2-tert-butyl-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (ví dụ 1, bước c). MS(m/e): 377 (M+H).

Ví dụ 10

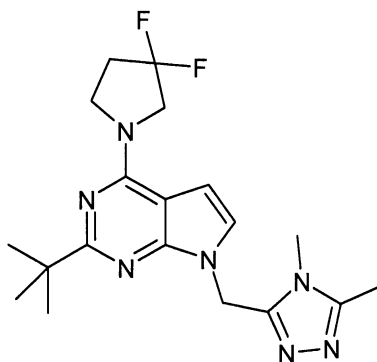
2-[[2-tert-butyl-4-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]metyl]-5-metyl-1,3,4-oxadiazol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-7-[(2-clophenyl)metyl]-4-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)pyrolo[2,3-d]pyrimidin (ví dụ 1), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 2-tert-butyl-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (ví dụ 1, bước c). MS(m/e): 377 (M+H).

Ví dụ 11

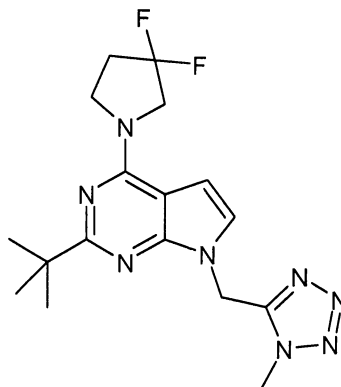
2-tert-butyl-4-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-7-[(4,5-dimetyl-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-7-[(2-clophenyl)metyl]-4-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)pyrolo[2,3-d]pyrimidin (ví dụ 1), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 2-tert-butyl-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (ví dụ 1, bước c). MS(m/e): 390 (M+H).

Ví dụ 12

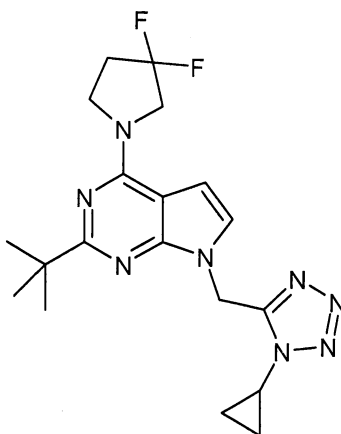
2-tert-butyl-4-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-7-[(1-metyltetrazol-5-yl)metyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-7-[(2-clophenyl)metyl]-4-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)pyrolo[2,3-d]pyrimidin (ví dụ 1), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 2-tert-butyl-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (ví dụ 1, bước c). MS(m/e): 377 (M+H).

Ví dụ 13

2-tert-butyl-7-[(1-xyclopropyltetrazol-5-yl)metyl]-4-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)pyrolo[2,3-d]pyrimidin

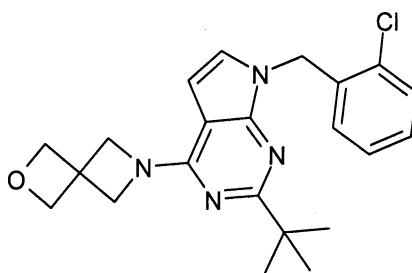


Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-7-[(2-clophenyl)metyl]-4-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)pyrolo[2,3-d]pyrimidin (ví dụ 1), hợp chất

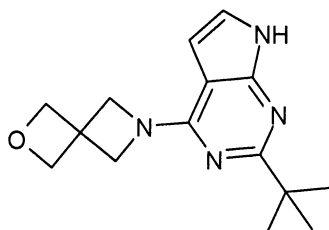
ở đề mục được điều chế từ 2-tert-butyl-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-7H-pyolo[2,3-d]pyrimidin (ví dụ 1, bước c). MS(m/e): 403 (M+H).

Ví dụ 14

6-[2-tert-butyl-7-[(2-clophenyl)metyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan



a) 2-tert-butyl-4-(2-oxa-6-aza-spiro[3.3]hept-6-yl)-7H-pyolo[2,3-d]pyrimidin



Dung dịch của 2-tert-butyl-4-clo-7H-pyolo [2,3-d]pyrimidin (1 g, 4,7 mmol), muối 2-oxa-6-aza-spiro[3.3]heptan oxalat (2 g, 7,18 mmol) và DIPEA (3 mL, 14,1mmol) trong EtOH (15 mL) được khuấy trong bình gắn kín ở 100°C trong 16 giờ. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không và phần cặn được hòa tan trong DCM (20 mL). Lóp hữu cơ được rửa bằng nước (2 x 10 mL) và nước muối (10 mL), được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, được lọc và được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silic oxit, rửa giải bằng EtOAc 20% / hexan để tạo ra hợp chất ở đề mục (750 mg, 57%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(m/e): 273 (M+H).

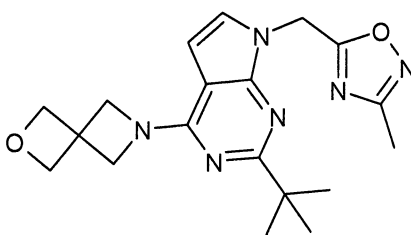
b) 6-[2-tert-butyl-7-[(2-clophenyl)metyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan

Dung dịch 2-tert-butyl-4-(2-oxa-6-aza-spiro[3.3]hept-6-yl)-7H-pyolo[2,3-d]pyrimidin (30 mg, 0,11 mmol), NaH (10 mg, 0,132 mmol) và bromometyl-2-clo-benzen (30 mg,

0,143 mmol) trong DMF (5 mL) và được khuấy ở 25°C trong 12 giờ. Bổ sung dung dịch NH₄Cl chứa nước và được cô trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong nước (10 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 25 mL). Lớp hữu cơ được kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, được lọc và được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất ở đề mục (14 mg, 32%) dưới dạng chất rắn dính màu trắng nhạt. MS(m/e): 397 (M+H).

Ví dụ 15

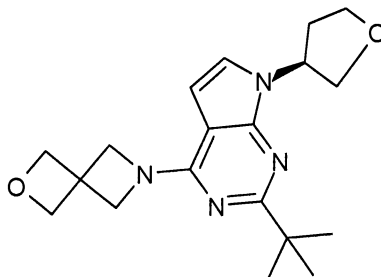
6-[2-tert-butyl-7-[(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 6-[2-tert-butyl-7-[(2-clophenyl)methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan (ví dụ 14), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 2-tert-butyl-4-(2-oxa-6-aza-spiro[3.3]hept-6-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (ví dụ 14, bước a). MS(m/e): 369 (M+H).

Ví dụ 16

6-[2-tert-butyl-7-[(3S)-oxolan-3-yl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan

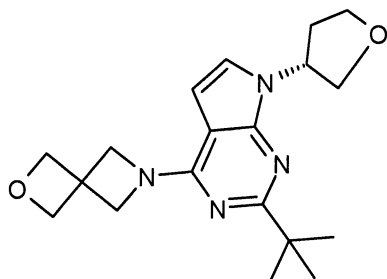


Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 6-[2-tert-butyl-7-[(2-clophenyl)methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan (ví dụ 14),

hợp chất ở đề mục được điều chế từ 2-tert-butyl-4-(2-oxa-6-aza-spiro[3.3]hept-6-yl)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin (ví dụ 14, bước a). MS(m/e): 343 (M+H).

Ví dụ 17

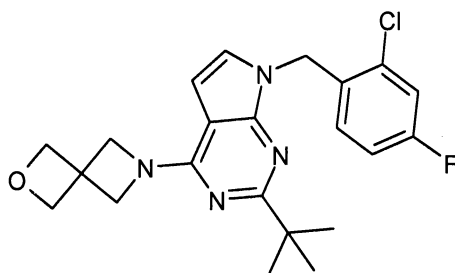
6-[2-tert-butyl-7-[(3R)-oxolan-3-yl]pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 6-[2-tert-butyl-7-[(2-clophenyl)methyl]pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan (ví dụ 14), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 2-tert-butyl-4-(2-oxa-6-aza-spiro[3.3]hept-6-yl)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin (ví dụ 14, bước a). MS(m/e): 343 (M+H).

Ví dụ 18

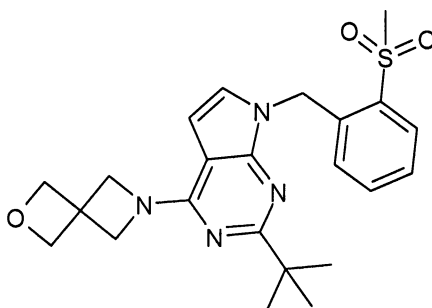
6-[2-tert-butyl-7-[(2-clo-4-flophenyl)methyl]pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 6-[2-tert-butyl-7-[(2-clophenyl)methyl]pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan (ví dụ 14), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 2-tert-butyl-4-(2-oxa-6-aza-spiro[3.3]hept-6-yl)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin (ví dụ 14, bước a). MS(m/e): 415 (M+H).

Ví dụ 19

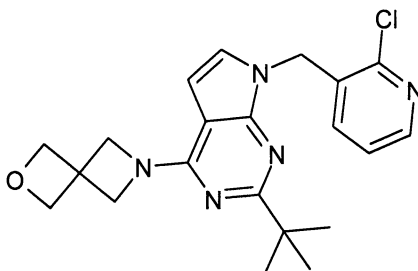
6-[2-tert-butyl-7-[(2-metylsulfonylphenyl)metyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 6-[2-tert-butyl-7-[(2-clophenyl)metyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan (ví dụ 14), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 2-tert-butyl-4-(2-oxa-6-aza-spiro[3.3]hept-6-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (ví dụ 14, bước a). MS(m/e): 441 (M+H).

Ví dụ 20

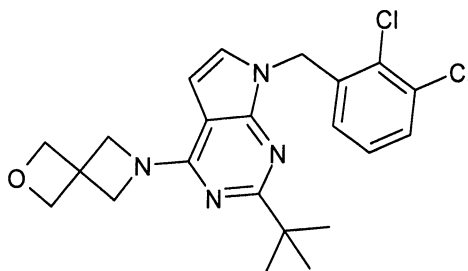
6-[2-tert-butyl-7-[(2-clopyridin-3-yl)metyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 6-[2-tert-butyl-7-[(2-clophenyl)metyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan (ví dụ 14), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 2-tert-butyl-4-(2-oxa-6-aza-spiro[3.3]hept-6-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (ví dụ 14, bước a). MS(m/e): 398 (M+H).

Ví dụ 21

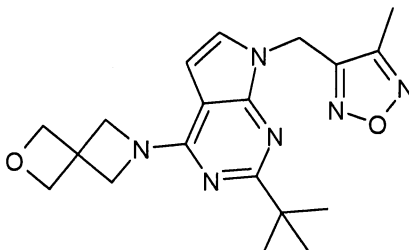
6-[2-tert-butyl-7-[(2,3-dichlorophenyl)methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 6-[2-tert-butyl-7-[(2-clophenyl)methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan (ví dụ 14), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 2-tert-butyl-4-(2-oxa-6-aza-spiro[3.3]hept-6-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (ví dụ 14, bước a). MS(m/e): 430,8 (M+H).

Ví dụ 22

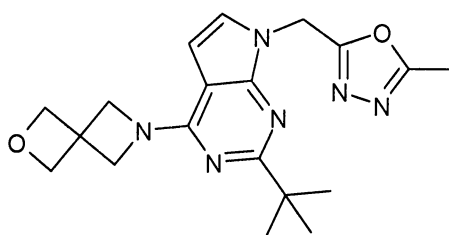
6-[2-tert-butyl-7-[(4-metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 6-[2-tert-butyl-7-[(2-clophenyl)methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan (ví dụ 14), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 2-tert-butyl-4-(2-oxa-6-aza-spiro[3.3]hept-6-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (ví dụ 14, bước a). MS(m/e): 369 (M+H).

Ví dụ 23

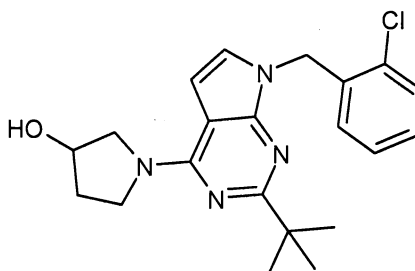
6-[2-tert-butyl-7-[(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan



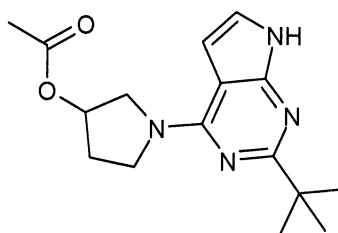
Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 6-[2-tert-butyl-7-[(2-clophenyl)methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan (ví dụ 14), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 2-tert-butyl-4-(2-oxa-6-aza-spiro[3.3]hept-6-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (ví dụ 14, bước a). MS(m/e): 369,6 (M+H).

Ví dụ 24

1-[2-tert-butyl-7-[(2-clophenyl)methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrolidin-3-ol



a) 1-(2-tert-butyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-pyrolidin-3-yl este của axit axetic



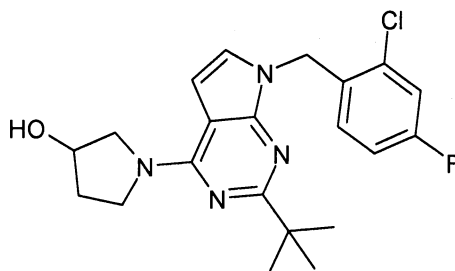
Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-4-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (ví dụ 1, bước c), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 2-tert-butyl-4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin và pyrolidin-3-yl este của axit axetic. MS(m/e): 303 (M+H).

b) 1-[2-tert-butyl-7-[(2-clophenyl)methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrolidin-3-ol

Bổ sung NaH (60% trong dầu; 40mg; 0,99 mmol) vào dung dịch của 1-(2-tert-butyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-pyrrolidin-3-yl este của axit axetic (100 mg, 0,33 mmol) trong DMF khô (5 mL) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 25°C trong 1 giờ. 1-bromometyl-2-clo-benzen (135,3 mg, 0,66 mmol) được bổ sung ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 25°C trong 12 giờ. Hỗn hợp này được dừng bằng dung dịch NH₄Cl chứa nước (10 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 20 mL). Lớp hữu cơ được kết hợp được rửa bằng nước (10 mL), được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, được lọc và được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế [Xterra-RP18, 10μ, 19x250 mm/axetonitril/10mM bằng cách sử dụng amoni axetat trong nước dưới dạng hệ dung môi] để tạo ra hợp chất ở đề mục (60 mg, 46%) dưới dạng chất rắn dính không màu. MS(m/e): 385 (M+H).

Ví dụ 25

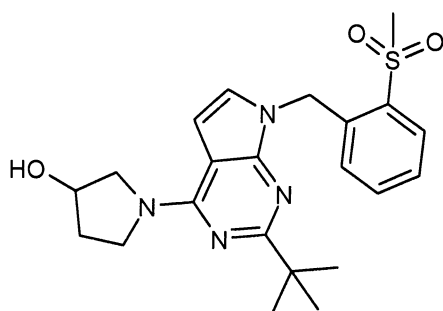
1-[2-tert-butyl-7-[(2-clo-4-flophenyl)metyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 1-[2-tert-butyl-7-[(2-clophenyl)metyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrrolidin-3-ol (ví dụ 24), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 1-(2-tert-butyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-pyrrolidin-3-yl este của axit axetic (ví dụ 24, bước a). MS(m/e): 403 (M+H).

Ví dụ 26

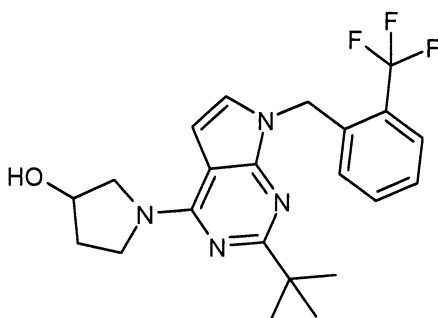
1-[2-tert-butyl-7-[(2-metylsulfonylphenyl)metyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrrolidin-3-ol



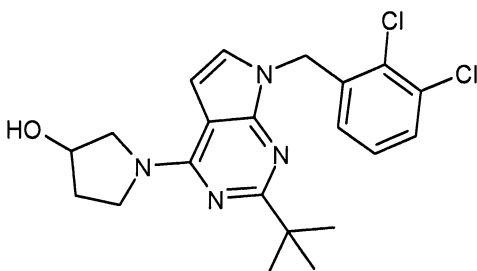
Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 1-[2-tert-butyl-7-[(2-chlorophenyl)methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrrolidin-3-ol (ví dụ 24), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 1-(2-tert-butyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-pyrrolidin-3-yl este của axit axetic (ví dụ 24, bước a). MS(m/e): 429 (M+H).

Ví dụ 27

1-[2-tert-butyl-7-[[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl] pyrrolidin-3-ol



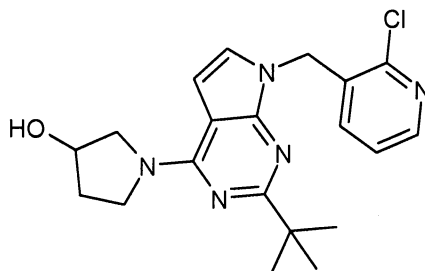
Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 1-[2-tert-butyl-7-[(2-chlorophenyl)methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrrolidin-3-ol (ví dụ 24), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 1-(2-tert-butyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-pyrrolidin-3-yl este của axit axetic (ví dụ 24, bước a). MS(m/e): 419 (M+H).



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 1-[2-tert-butyl-7-[(2-clophenyl)methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrolidin-3-ol (ví dụ 24), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 1-(2-tert-butyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-pyrolidin-3-yl este của axit axetic (ví dụ 24, bước a). MS(m/e): 419 (M+H).

Ví dụ 29

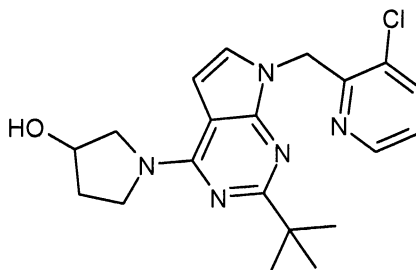
1-[2-tert-butyl-7-[(2-clopyridin-3-yl)methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl] pyrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 1-[2-tert-butyl-7-[(2-clophenyl)methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrolidin-3-ol (ví dụ 24), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 1-(2-tert-butyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-pyrolidin-3-yl este của axit axetic (ví dụ 24, bước a). MS(m/e): 386 (M+H).

Ví dụ 30

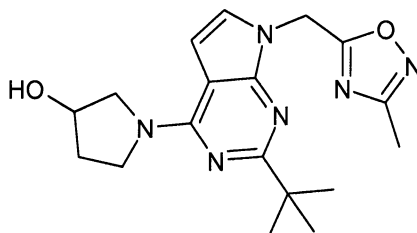
1-[2-tert-butyl-7-[(3-clopyridin-2-yl)methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl] pyrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 1-[2-tert-butyl-7-[(2-clophenyl)methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrolidin-3-ol (ví dụ 24), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 1-(2-tert-butyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-pyrolidin-3-yl este của axit axetic (ví dụ 24, bước a). MS(m/e): 386 (M+H).

Ví dụ 31

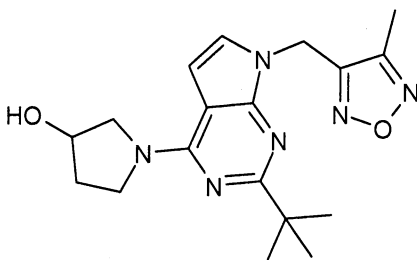
1-[2-tert-butyl-7-[(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 1-[2-tert-butyl-7-[(2-clophenyl)methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrolidin-3-ol (ví dụ 24), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 1-(2-tert-butyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-pyrolidin-3-yl este của axit axetic (ví dụ 24, bước a). MS(m/e): 357 (M+H).

Ví dụ 32

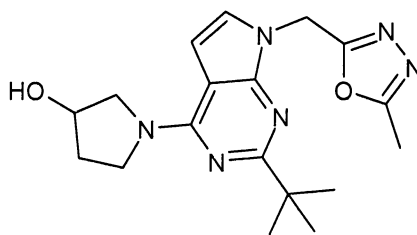
1-[2-tert-butyl-7-[(4-methyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 1-[2-tert-butyl-7-[(2-clophenyl)methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrolidin-3-ol (ví dụ 24), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 1-(2-tert-butyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-pyrolidin-3-yl este của axit axetic (ví dụ 24, bước a). MS(m/e): 357 (M+H).

Ví dụ 33

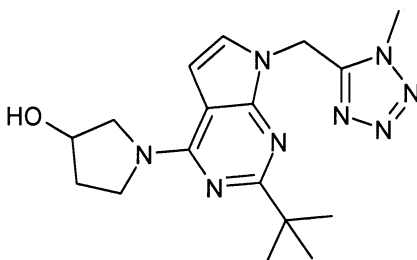
1-[2-tert-butyl-7-[(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 1-[2-tert-butyl-7-[(2-clophenyl)methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrrolidin-3-ol (ví dụ 24), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 1-(2-tert-butyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-pyrrolidin-3-yl este của axit axetic (ví dụ 24, bước a). MS(m/e): 357 (M+H).

Ví dụ 34

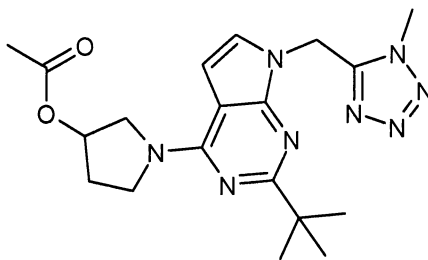
1-[2-tert-butyl-7-[(1-methyltetrazol-5-yl)methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 1-[2-tert-butyl-7-[(2-clophenyl)methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrrolidin-3-ol (ví dụ 24), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 1-(2-tert-butyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-pyrrolidin-3-yl este của axit axetic (ví dụ 24, bước a). MS(m/e): 357 (M+H).

Ví dụ 35

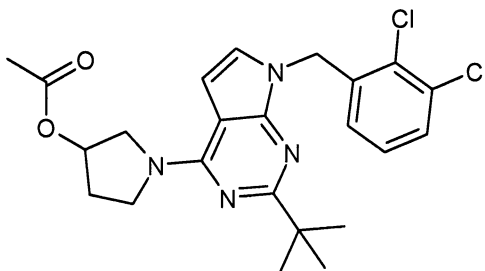
[1-[2-tert-butyl-7-[(1-methyltetrazol-5-yl)methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl] pyrrolidin-3-yl] axetat



Bổ sung NaH (60% trong dầu; 10 mg; 0,192 mmol) vào dung dịch của 1-(2-tert-butyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-pyrolidin-3-yl este của axit axetic (ví dụ 24, bước a) (50 mg, 0,16 mmol) trong DMF khô (5 mL) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 25°C trong 1 giờ. Sau đó, bổ sung 5-clometyl-1-metyl-1H-tetrazol (28 mg, 0,20 mmol) vào dung dịch này ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 25°C trong 12 giờ. Hỗn hợp này được dừng bằng dung dịch NH₄Cl chứa nước (10 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 10 mL). Lốp hữu cơ được kết hợp được rửa bằng nước (10 mL), được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, được lọc và được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế [Xterra-RP18, 10μ, 19x250 mm/axetonitril/10mM bằng cách sử dụng amoni axetat trong nước dưới dạng hệ dung môi] để tạo ra hợp chất ở đề mục (32 mg, 48%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS(m/e): 399,2 (M+H).

Ví dụ 36

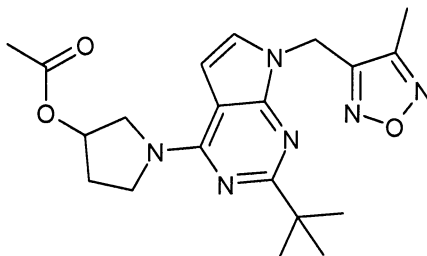
[1-[2-tert-butyl-7-[(2,3-diclophenyl)metyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl] pyrolidin-3-yl] axetat



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất [1-[2-tert-butyl-7-[(1-metyltetrazol-5-yl)metyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrolidin-3-yl] axetat (ví dụ 35), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 1-(2-tert-butyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-pyrolidin-3-yl este của axit axetic và 1-bromometyl-2,3-diclo-benzen. MS(m/e): 460,8 (M+H).

Ví dụ 37

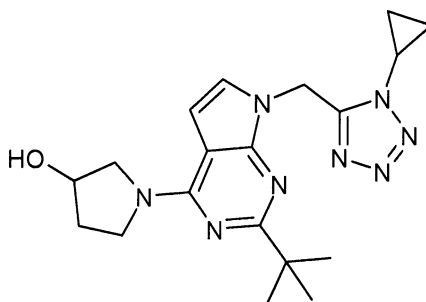
[1-[2-tert-butyl-7-[(4-metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)metyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrolidin-3-yl] axetat



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất [1-[2-tert-butyl-7-[(1-metyltetrazol-5-yl)metyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrolidin-3-yl]axetat (ví dụ 35), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 1-(2-tert-butyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-pyrolidin-3-yl este của axit axetic và 3-clometyl-4-metyl-furazan. MS(m/e): 399 (M+H).

Ví dụ 38

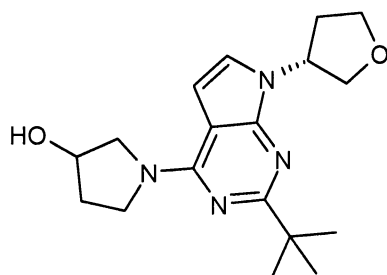
1-[2-tert-butyl-7-[(1-xyclopropyltetrazol-5-yl)metyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 1-[2-tert-butyl-7-[(2-clophenyl)metyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrolidin-3-ol (ví dụ 24), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 1-(2-tert-butyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-pyrolidin-3-yl este của axit axetic (ví dụ 24, bước a). MS(m/e): 383 (M+H).

Ví dụ 39

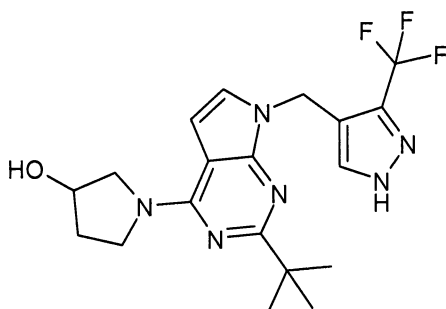
1-[2-tert-butyl-7-[(3R)-oxolan-3-yl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 1-[2-tert-butyl-7-[(2-clophenyl)metyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrolidin-3-ol (ví dụ 24), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 1-(2-tert-butyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-pyrolidin-3-yl este của axit axetic (ví dụ 24, bước a). MS(m/e): 331,2 (M+H).

Ví dụ 40

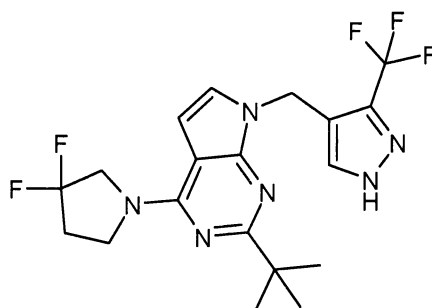
1-[2-tert-butyl-7-[[3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]metyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 1-[2-tert-butyl-7-[(2-clophenyl)metyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrolidin-3-ol (ví dụ 24), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 1-(2-tert-butyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-pyrolidin-3-yl este của axit axetic (ví dụ 24, bước a). MS(m/e): 409,2 (M+H).

Ví dụ 41

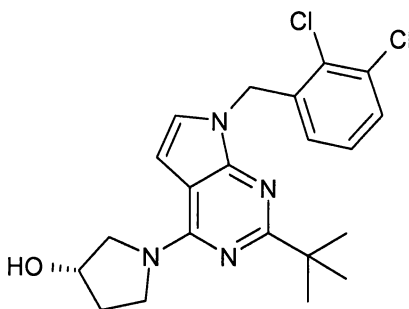
2-tert-butyl-4-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-7-[[3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]metyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-7-[(2-clophenyl)metyl]-4-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)pyrolo[2,3-d]pyrimidin (ví dụ 1), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 2-tert-butyl-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (ví dụ 1, bước c). MS(m/e): 428,8 (M+H).

Ví dụ 42

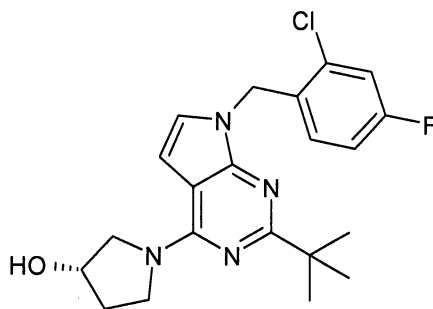
(3S)-1-[2-tert-butyl-7-[(2,3-diclophenyl)metyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrolidin-3-ol



Việc tách HPLC điều chế trên reposil Chiral NR của 1-[2-tert-butyl-7-[(2,3-diclophenyl)metyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrolidin-3-ol (ví dụ 28) tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng bột màu trắng. MS(m/e): 419,1 (M+H).

Ví dụ 43

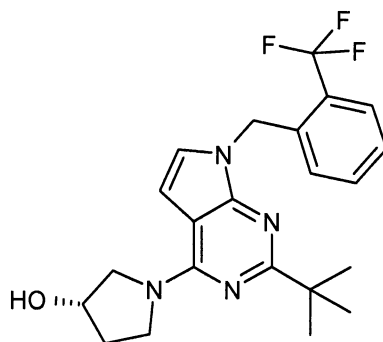
(3S)-1-[2-tert-butyl-7-[(2-clo-4-flophenyl)metyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrolidin-3-ol



Việc tách HPLC điều chế trên repositil Chiral NR của 1-[2-tert-butyl-7-[(2-chloro-4-fluorophenyl)methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrrolidin-3-ol (ví dụ 25) tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng bột không màu. MS(m/e): 403,1 (M+H).

Ví dụ 44

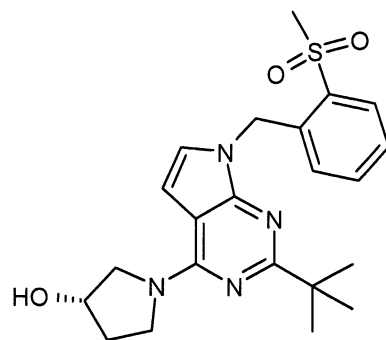
(3S)-1-[2-tert-butyl-7-[[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrrolidin-3-ol



Việc tách HPLC điều chế trên repositil Chiral NR của 1-[2-tert-butyl-7-[[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrrolidin-3-ol (ví dụ 27) tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng bột màu trắng. MS(m/e): 419,2 (M+H).

Ví dụ 45

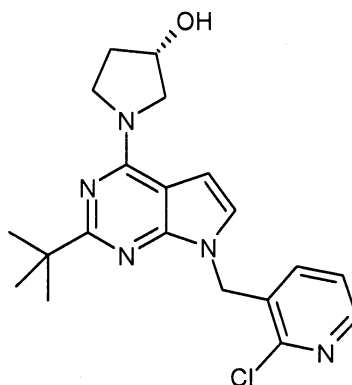
(3S)-1-[2-tert-butyl-7-[(2-methylsulfonylphenyl)methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrrolidin-3-ol



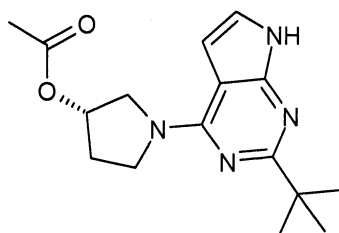
Việc tách HPLC điều chế trên repositil Chiral NR của 1-[2-tert-butyl-7-[(2-methylsulfonylphenyl)methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrrolidin-3-ol (ví dụ 26) tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng bột màu trắng. MS(m/e): 429,2 (M+H).

Ví dụ 46

(3S)-1-[2-tert-butyl-7-[(2-clopyridin-3-yl)methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrrolidin-3-ol



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



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 2-tert-butyl-4-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (ví dụ 1, bước c), hợp chất ở đề mục được

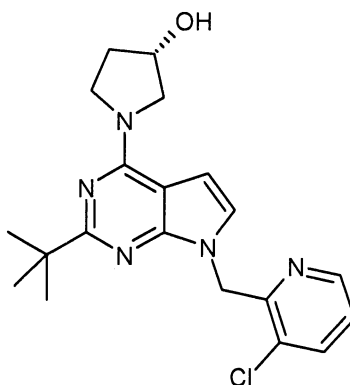
điều chế từ 2-tert-butyl-4-clo-7H-pyrollo[2,3-d]pyrimidin và pyrolidin-3-yl este của axit axetic. MS(m/e): 303 (M+H).

b) (3S)-1-[2-tert-butyl-7-[(2-clopyridin-3-yl)metyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrolidin-3-ol

Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 1-[2-tert-butyl-7-[(2-clophenyl)metyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrolidin-3-ol (ví dụ 24), hợp chất ở đề mục được điều chế từ (S)-1-(2-tert-butyl-7H-pyrollo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-pyrolidin-3-yl este của axit axetic (ví dụ 46, bước a). MS(m/e): 386 (M+H).

Ví dụ 47

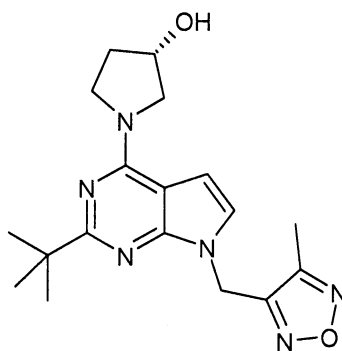
(3S)-1-[2-tert-butyl-7-[(3-clopyridin-2-yl)metyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 1-[2-tert-butyl-7-[(2-clophenyl)metyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrolidin-3-ol (ví dụ 24), hợp chất ở đề mục được điều chế từ (S)-1-(2-tert-butyl-7H-pyrollo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-pyrolidin-3-yl este của axit axetic (ví dụ 46, bước a). MS(m/e): 386 (M+H).

Ví dụ 48

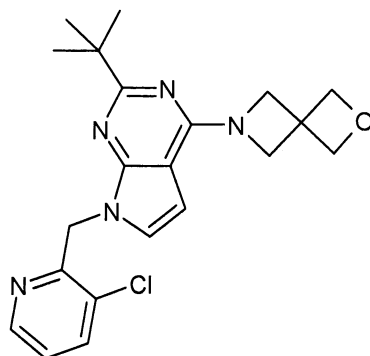
(3S)-1-[2-tert-butyl-7-[(4-metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)metyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrolidin-3-ol



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 1-[2-tert-butyl-7-[(2-clophenyl)methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrrolidin-3-ol (ví dụ 24), hợp chất ở đề mục được điều chế từ (S)-1-(2-tert-butyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-pyrrolidin-3-yl este của axit axetic (ví dụ 46, bước a). MS(m/e): 357,2 (M+H).

Ví dụ 49

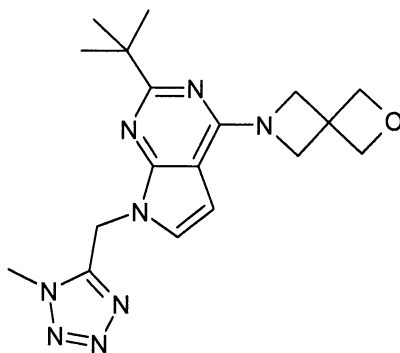
6-[2-tert-butyl-7-[(3-clopyridin-2-yl)methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 6-[2-tert-butyl-7-[(2-clophenyl)methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan (ví dụ 14), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 2-tert-butyl-4-(2-oxa-6-aza-spiro[3.3]hept-6-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (ví dụ 14, bước a). MS(m/e): 398 (M+H).

Ví dụ 50

6-[2-tert-butyl-7-[(1-metyltetrazol-5-yl)methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan



Tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 6-[2-tert-butyl-7-[(2-clophenyl)methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan (ví dụ 14), hợp chất ở đề mục được điều chế từ 2-tert-butyl-4-(2-oxa-6-aza-spiro[3.3]hept-6-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (ví dụ 14, bước a). MS(m/e): 369 (M+H).

Ví dụ 51

Thử nghiệm dược lý

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

Thử nghiệm gắn kết phối tử phóng xạ

Việc xác định ái lực của các hợp chất theo sáng chế đối với các thụ thể cannabinoid CB1 được thực hiện bằng cách sử dụng lượng được khuyến nghị của chế phẩm màng (PerkinElmer) từ các tế bào phôi thận người (HEK) biểu hiện các thụ thể CNR1 hoặc CNR2 ở người kết hợp lần lượt với 1,5 hoặc 2,6 nM [3H]-CP-55.940 (Perkin Elmer) làm phối tử phóng xạ. Việc gắn kết được tiến hành trong chất đệm gắn kết (Tris 50 mM, MgCl₂ 5 mM, EDTA 2,5 mM, và BSA 0,5% không có axit béo (khối lượng/thể tích), độ pH=7,4 đối với thụ thể CB1 và Tris 50 mM, MgCl₂ 5 mM, EGTA 2,5 mM, và BSA 0,1% không chứa axit béo (khối lượng/thể tích), độ pH=7,4 đối với thụ thể CB2) với tổng thể tích là 0,2 ml trong 1 giờ ở 30°C kết hợp lắc. Dừng phản ứng này bằng cách lọc nhanh qua các đĩa vi lọc phủ polyetylenimin 0,5% (đĩa lọc UniFilter GF/B; Packard). Hoạt tính phóng xạ liên kết được xác định bằng Ki bằng cách sử dụng phép phân tích hồi quy phi tuyến tính (Activity Base, ID Business Solution, Limited), với giá trị K_d cho [3H]CP55,940 xác định được từ các thử nghiệm

bảo hòa. Các hợp chất có công thức (I) có ái lực cao đối với thụ thể CB2 có ái lực dưới 10 μM , cụ thể hơn là từ 1nM 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 50,000 tế bào trong mỗi lỗ trong đĩa có 96 lỗ màu đen, có đáy phẳng trong suốt (Corning Costar #3904) trong DMEM (Invitrogen No. 31331), 1x chất bổ sung HT, với huyết thanh bào thai bê 10% và ủ ở điều kiện CO_2 5% và 37°C trong tủ ủ ẩm. Thay môi trường sinh trưởng bằng dung dịch đệm bicarbonat Krebs Ringer có IBMX 1 mM và ủ ở nhiệt độ 30°C trong 30 phút. Bổ sung các hợp chất vào để thể tích thử nghiệm cuối cùng là 100 μl và ủ trong 30 phút ở nhiệt độ 30°C. Sử dụng bộ kit phát hiện cAMP-Nano-TRF, để dừng thử nghiệm (Roche Diagnostics) 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 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: $\text{FRET} = \text{T730-Alexa730-P} / (\text{T645-B645} + \text{T730-Alexa730-P})$ với $\text{P} = \text{Ru730-B730} / (\text{Ru730-B730} + \text{Ru645-B645})$, 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 Canabinoit tính được từ bước thử nghiệm này là phù hợp với các giá trị đã được công bố trong tài liệu khoa học chuyên ngành.

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

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

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

Ví dụ	EC ₅₀ :CB2	EC ₅₀ :CB1	Ví dụ	EC ₅₀ :CB2	EC ₅₀ :CB1
1	0,0101	>10	26	0,0168	>10
2	0,0265	>10	27	0,0069	>10
3	0,0116	>10	28	0,014	>10
4	0,0074	>10	29	0,0036	>10
5	0,0125	>10	30	0,0084	>10
6	0,012	>10	31	0,3157	>10
7	0,0042	>10	32	0,0189	>10
8	0,0496	>10	33	0,3498	>10
9	0,0095	>10	34	0,1344	>10
10	0,0296	>10	35	0,2775	>10
11	0,0308	>10	36	0,0853	>10
12	0,014	>10	37	0,0887	>10
13	0,023	>10	38	0,1727	>10
14	0,0153	>10	39	0,035	>10
15	0,7473	>10	40	0,0356	>10
16	0,0787	>10	41	0,0135	1,8447
17	0,0618	>10	42	0,0035	>10

18	0,0425	>10	43	0,0063	>10
19	0,0146	>10	44	0,0033	>10
20	0,0242	>10	45	0,0042	>10
21	0,0914	>10	46	0,0051	>10
22	0,0484	>10	47	0,0058	>10
23	0,4682	>10	48	0,0085	>10
24	0,4114	>10	49	0,0107	0,3068
25	0,0102	0,8953	50	0,5313	>10

Ví dụ A

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

Các thành phần	Cho mỗi viên nén	
Nhân:		
Hợp chất có công thức (I)	10,0 mg	200,0 mg
Xenluloza vi tinh thể	23,5 mg	43,5 mg
Lactoza ngâm nước	60,0 mg	70,0 mg
Povidone K30	12,5 mg	15,0 mg
Natri tinh bột glycolat	12,5 mg	17,0 mg
Magie stearat	1,5 mg	4,5 mg
Trọng lượng nhân	120,0 mg	350,0 mg
Màng bao:		

Hydroxypropyl metyl xenluloza	3,5 mg	7,0 mg
Polyetylen glycol 6000	0,8 mg	1,6 mg
Bột talc	1,3 mg	2,6 mg
Sắt oxit (màu vàng)	0,8 mg	1,6 mg
Titan dioxit	0,8 mg	1,6 mg

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

Ví dụ B

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

Các thành phần	Cho mỗi viên nang
Hợp chất có công thức (I)	25,0 mg
Lactoza	150,0 mg
Tinh bột ngô	20,0 mg
Bột talc	5,0 mg

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

Ví dụ C

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

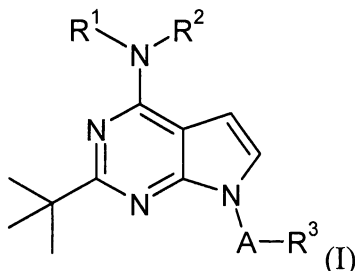
Hợp chất có công thức (I)	3,0 mg
---------------------------	--------

Polyetylen glycol 400	150,0 mg
Axit axetic	Bổ sung vừa đủ đến độ pH=5,0
Nước cho các dung dịch tiêm	Điều chỉnh đến 1,0 ml

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

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



trong đó:

A là CH₂ hoặc không có mặt;

R¹ và R², cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành pyrrolidinyl được thế hoặc 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptyl, trong đó pyrrolidinyl được thế là pyrrolidinyl được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxyl và alkylcarbonyloxy; và

R³ là halophenyl, alkylsulfonylphenyl, haloalkylphenyl, halopyridinyl, alkyloxadiazolyl, alkyltriazolyl, alkyltetrazolyl, oxolanyl, xycloalkyltetrazolyl hoặc haloalkyl-1H-pyrazolyl;

hoặc muối được dụng hoặc este của nó.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó A là CH₂.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó R¹ và R², 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 hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ halogen và hydroxyl.

4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó R¹ và R², 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 hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ flo và hydroxyl.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó R^1 và R^2 , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành diflopyrolidinyl hoặc hydroxypyrolidinyl.
6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó R^3 là halophenyl, haloalkylphenyl, alkylsulfonylphenyl, halopyridinyl hoặc alkyloxadiazolyl.
7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó R^3 là diclophenyl, cloflophenyl, triflometylphenyl, metylsulfonylphenyl, clopyridinyl hoặc metyloxadiazolyl.
8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó hợp chất này được chọn từ:

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

2-tert-butyl-7-[(2-clo-4-flophenyl)metyl]-4-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)pyrolo[2,3-d]pyrimidin;

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

2-tert-butyl-4-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-7-[[2-(triflometyl)phenyl]metyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin;

2-tert-butyl-7-[(2,3-diclophenyl)metyl]-4-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)pyrolo[2,3-d]pyrimidin;

2-tert-butyl-7-[(2-clopyridin-3-yl)metyl]-4-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)pyrolo[2,3-d]pyrimidin;

2-tert-butyl-7-[(3-clopyridin-2-yl)metyl]-4-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)pyrolo[2,3-d]pyrimidin;

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

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

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

2-tert-butyl-4-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-7-[(4,5-dimetyl-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]pyrolo [2,3-d]pyrimidin;

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

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

6-[2-tert-butyl-7-[(2-clophenyl)metyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-2-oxa-6-azaspiro [3.3]heptan;

6-[2-tert-butyl-7-[(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)metyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan;

6-[2-tert-butyl-7-[(3S)-oxolan-3-yl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-2-oxa-6-azaspiro[3.3] heptan;

6-[2-tert-butyl-7-[(3R)-oxolan-3-yl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan;

6-[2-tert-butyl-7-[(2-clo-4-flophenyl)metyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan;

6-[2-tert-butyl-7-[(2-metylsulfonylphenyl)metyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan;

6-[2-tert-butyl-7-[(2-clopyridin-3-yl)metyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan;

6-[2-tert-butyl-7-[(2,3-diclophenyl)metyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan;

6-[2-tert-butyl-7-[(4-methyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan;

6-[2-tert-butyl-7-[(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan;

1-[2-tert-butyl-7-[(2-clophenyl)methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrolidin-3-ol;

1-[2-tert-butyl-7-[(2-clo-4-flophenyl)methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrolidin-3-ol;

1-[2-tert-butyl-7-[(2-metylsulfonylphenyl)methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrolidin-3-ol;

1-[2-tert-butyl-7-[[2-(triflometyl)phenyl]methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrolidin-3-ol;

1-[2-tert-butyl-7-[(2,3-diclophenyl)methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrolidin-3-ol;

1-[2-tert-butyl-7-[(2-clopyridin-3-yl)methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrolidin-3-ol;

1-[2-tert-butyl-7-[(3-clopyridin-2-yl)methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrolidin-3-ol;

1-[2-tert-butyl-7-[(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrolidin-3-ol;

1-[2-tert-butyl-7-[(4-methyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrolidin-3-ol;

1-[2-tert-butyl-7-[(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrolidin-3-ol;

1-[2-tert-butyl-7-[(1-metyltetrazol-5-yl)methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrolidin-3-ol;

[1-[2-tert-butyl-7-[(1-methyltetrazol-5-yl)methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrolidin-3-yl] axetat;

[1-[2-tert-butyl-7-[(2,3-diclophenyl)methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrolidin-3-yl] axetat;

[1-[2-tert-butyl-7-[(4-methyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrolidin-3-yl] axetat;

1-[2-tert-butyl-7-[(1-xyklopropyltetrazol-5-yl)methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrolidin-3-ol;

1-[2-tert-butyl-7-[(3R)-oxolan-3-yl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrolidin-3-ol;

1-[2-tert-butyl-7-[[3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrolidin-3-ol;

2-tert-butyl-4-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-7-[[3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin;

(3S)-1-[2-tert-butyl-7-[(2,3-diclophenyl)methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrolidin-3-ol;

(3S)-1-[2-tert-butyl-7-[(2-clo-4-flophenyl)methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrolidin-3-ol;

(3S)-1-[2-tert-butyl-7-[[2-(triflometyl)phenyl]methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrolidin-3-ol;

(3S)-1-[2-tert-butyl-7-[(2-metylsulfonylphenyl)methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrolidin-3-ol;

(3S)-1-[2-tert-butyl-7-[(2-clopyridin-3-yl)methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrolidin-3-ol;

(3S)-1-[2-tert-butyl-7-[(3-clopyridin-2-yl)methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrolidin-3-ol;

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

6-[2-tert-butyl-7-[(3-clopyridin-2-yl)methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan; và

6-[2-tert-butyl-7-[(1-metyltetrazol-5-yl)methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan.

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

2-tert-butyl-4-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-7-[[2-(triflometyl)phenyl]methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin;

2-tert-butyl-7-[(3-clopyridin-2-yl)methyl]-4-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)pyrolo[2,3-d]pyrimidin;

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

1-[2-tert-butyl-7-[[2-(triflometyl)phenyl]methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrolidin-3-ol;

1-[2-tert-butyl-7-[(2-clopyridin-3-yl)methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrolidin-3-ol;

1-[2-tert-butyl-7-[(3-clopyridin-2-yl)methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrolidin-3-ol;

(3S)-1-[2-tert-butyl-7-[(2,3-diclophenyl)methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrolidin-3-ol;

(3S)-1-[2-tert-butyl-7-[(2-clo-4-flophenyl)methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrolidin-3-ol;

(3S)-1-[2-tert-butyl-7-[[2-(triflometyl)phenyl]methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrolidin-3-ol;

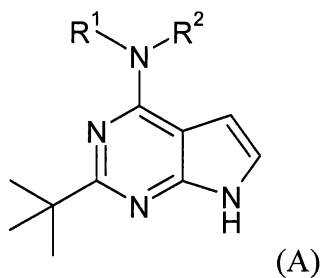
(3S)-1-[2-tert-butyl-7-[(2-methylsulfonylphenyl)methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrrolidin-3-ol;

(3S)-1-[2-tert-butyl-7-[(2-clopyridin-3-yl)methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrrolidin-3-ol;

(3S)-1-[2-tert-butyl-7-[(3-clopyridin-2-yl)methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrrolidin-3-ol; và

(3S)-1-[2-tert-butyl-7-[(4-methyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)methyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]pyrrolidin-3-ol.

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



khi có mặt của X-A-R³, trong đó X là nhóm rời chuyển và trong đó A và R¹ đến R³ là như được xác định trong điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7.

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