



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **123834** (13) **C2**

(51) МПК (2021.01)

C07D 487/04 (2006.01)**A61K 31/519** (2006.01)

A61P 29/00

A61P 25/00

A61P 11/00

A61P 33/00

A61P 35/00

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

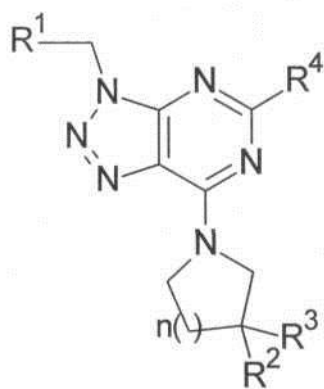
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: а 2019 00294	(72) Винахідник(и): Гоббі Лука (CH), Гретер Уве (CH), Губа Вольфганг (CH), Крец Юліан (CH), Мартін Райнер Е. (CH), Вестфаль Маттіас Валєнтін (CH), Ейзерман Адріан Пітер (NL)
(22) Дата подання заявки: 20.06.2017	(73) Володілець (володільці): Ф. ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland (CH)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 10.06.2021	(74) Представник: Новікова Лідія Аркадіївна, реєстр. №36
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 16175924.6	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: MATTHIAS NETTEKOVEN ET AL, "Novel Triazolopyrimidine-Derived Cannabinoid Receptor 2 Agonists as Potential Treatment for Inflammatory Kidney Diseases", CHEMMEDCHEM, DE, 21 January 2016 (2016-01-21), vol. 11, no. 2, doi:10.1002/cmdc.201500218, ISSN 1860- 7179, pages 179 - 189 US 2013/116236 A1 WO 2015/032769 A1
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 23.06.2016	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: EP	
(41) Публікація відомостей про заявку: 11.03.2019, Бюл.№ 5	
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 09.06.2021, Бюл.№ 23	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ PCT/EP2017/064994, 20.06.2017	

(54) ПОХІДНІ [1,2,3]ТРИАЗОЛО[4,5-d]ПІРИМІДИНУ З АФІННІСТЮ ДО КАНАБІНОЇДНИХ РЕЦЕПТОРІВ ТИПУ 2**(57) Реферат:**

Даний винахід належить до сполуки формули: (I)

UA 123834 C2

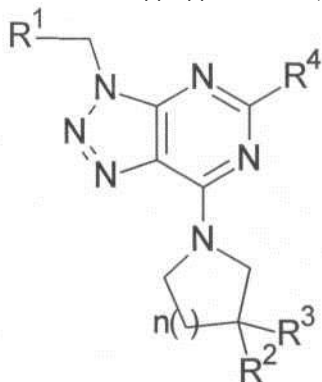


, (I)

де R^1 - R^4 і n визначені в описі та формулі винаходу. Сполука формули (I) може бути використана як лікарський засіб.

Даний винахід відноситься до нових [1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідинових похідних з афінністю до канабіноїдних рецепторів 2 типу (CB2), до їх одержання та їх діагностичного і терапевтичного застосування.

Даний винахід відноситься, зокрема, до сполуки формули (I)



5 , (I) де

R¹ являє собою кільце, вибране з фенілу і [1,2,5]оксадіазолілу, де зазначене кільце заміщено одним замісником, вибраним з галосульфонілу, галосульфонілалкілу, ізотіоціанатоалкілу, ізотіоціанато, аміноалкілдисульфанілалкілу, гідроксіалкілдисульфанілалкілу, гідроксіалкілдисульфанілу, аміноалкілдисульфанілу, галогену, алкілу, піридинілдисульфанілалкілу, бензотриазолілсульфонілалкілу, дигідроксіалкілдисульфанілалкілу і піридинілдисульфанілу і можливо додатково заміщено ціано;

R² і R³ незалежно вибрані з водню, гідроксилу, галогену, тіогідроксилу, тіогідроксіазетидинілу, азида, ізотіоціанато і алкілдисульфанілу;

за умови, що щонайменше один з R¹, R² і R³ являє собою групу, що містить сульфоніл, ізотіоціанато, дисульфаніл, тіогідроксил або азида;

R⁴ являє собою алкіл або фенілгалоалкіл; і

n являє собою 0 або 1;

або її фармацевтично прийнятної солі або ефіру.

Були виявлені нові [1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідинові похідні, які мають високу активність і хорошу селективність відносно канабіноїдних рецепторів CB2. Дані сполуки мають "модулюючу дію" на активність рецепторів CB2. Термін "модулююча дія" зокрема означає агоністичний, антагоністичний та/або зворотний агоністичний ефекти.

Агоністи канабіноїдних рецепторів 2 типу корисні для лікування та/або профілактики у ссавців. Сполука формули (I) особливо корисна при лікуванні або профілактиці, наприклад, болю, атеросклерозу, вікової дегенерації жовтої плями, діабетичної ретинопатії, глаукоми, цукрового діабету, запалення, запального захворювання кишечника, ішемічно-реперфузійного пошкодження, гострої печінкової недостатності, фіброзу печінки, фіброзу легень, фіброзу нирок, системного фіброзу, гострого відторгнення алотрансплантата, хронічної нефропатії алотрансплантата, діабетичної нефропатії, гломерулонефропатії, кардіоміопатії, серцевої недостатності, ішемії / інфаркту міокарда, системного склерозу, термічного пошкодження, печіння, гіпертрофічних рубців, келоїдів, гінгівіту, пірексії, цирозу печінки або раку, регуляції кісткової маси, нейродегенерації, інсульту, транзиторної ішемічної атаки або увеїту.

Зворотні агоністи канабіноїдних рецепторів 2 типу корисні для лікування та/або профілактики у ссавців.

Сполука формули (I) є, зокрема, корисною при лікуванні або профілактиці болю, невропатичного болю, астми, остеопорозу, запалення, психічних захворювань, психозів, онкології, енцефаліту, малярії, алергії, імунологічних порушень, артриту, шлунково-кишкових розладів, психічних розладів, ревматоїдного артриту, психозу і алергії.

Канабіноїдні рецептори є класом рецепторів клітинної мембрани, що належать до суперсімейства G-білок зв'язаних рецепторів. В даний час відомо два підтипи, названих Канабіноїдний Рецептор 1 (CB1) і Канабіноїдний Рецептор 2 (CB2). CB1 рецептор в основному експресується в центральній нервовій системі (наприклад, в мигдалині мозочка, гіпокампі) і в меншій кількості в периферичній нервовій системі. CB2, який кодується геном CNR2, в основному експресується на периферії, на клітинах імунної системи, таких як макрофаги і Т-клітини (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), і в шлунково-кишковому тракті (Wright, K. L. et al. Br J Pharmacol 2008, 153(2), 263-70). CB2

рецептори також широко поширені в головному мозку, де їх виявили в основному в мікроглії, а не в нейронах (Cabral, G. A. et al. *Br J Pharmacol* 2008, 153(2): 240-51).

Модулятори канабіноїдних рецепторів 2 типу корисні для терапії або профілактики у ссавців.

5 Інтерес до агоністів рецепторів CB2 неухильно зростає протягом останнього десятиліття (в даний час 30-40 патентних заявок на рік) у зв'язку з тим, що деякі з ранніх сполук, як було показано, роблять благотворний вплив на доклінічних моделях деяких захворювань людини, включаючи хронічний біль (Beltramo, M. *Mini Rev Med Chem* 2009, 9(1), 11-25), атеросклероз (Mach, F. et al. *J Neuroendocrinol* 2008, 20 Suppl 1, 53-7), регулювання кісткової маси (Bab, I. et al. *Br J Pharmacol* 2008, 153(2), 182-8), нейрозапалення (Cabral, G. A. et al. *J Leukoc Biol* 2005, 78(6), 1192-7), ішемічно/реперфузійні пошкодження (Pacher, P. et al. *Br J Pharmacol* 2008, 153(2), 252-62), системний фіброз (Akhmetshina, A. et al. *Arthritis Rheum* 2009, 60(4), 1129-36; Garcia-Gonzalez, E. et al. *Rheumatology (Oxford)* 2009, 48(9), 1050-6), фіброз печінки (Julien, B. et al. *Gastroenterology* 2005, 128(3), 742-55; Munoz-Luque, J. et al. *J Pharmacol Exp Ther* 2008, 324(2), 475-83).

15 Ішемічно/реперфузійне (E/R) пошкодження є основною причиною пошкодження тканин, що відбувається в умовах, таких як інсульт, інфаркт міокарда, штучний кровообіг та інші судинні операції і трансплантація органів, а також основним механізмом пошкодження органів-мішеней, які ускладнюють протягом циркуляторного шоку різної етіології. Всі ці стани характеризуються порушенням нормального кровопостачання, що приводить до недостатньої оксигенації тканин. Ре-оксигенація, наприклад, реперфузія, є основним лікуванням для відновлення нормальної оксигенації тканин. Однак відсутність кисню і поживних речовин з крові створює умови, при яких відновлення циркуляції призводить до подальшого пошкодження тканин. Збиток від реперфузійного пошкодження є частково результатом запальної реакції пошкоджених тканин. Білі клітини крові, які збираються в області по крові, що знову повертається, вивільняють 20 множину запальних факторів, таких як інтерлейкіни, а також вільних радикалів у відповідь на пошкодження тканини. Відновлений кровотік знову вводить кисень в клітини, що ушкоджує клітинні білки, ДНК і плазматичну мембрану.

Дистанційне ішемічне preconditionування (RIPC) відображає стратегію освоєння ендогенних захисних можливостей організму від пошкоджень в результаті ішемії та реперфузії. Вона описує цікавий феномен, при якому тимчасова не смертельна ішемія і реперфузія одного органу або тканини надає стійкість до подальшого епізоду "летального" ішемічного реперфузійного ушкодження в віддаленому органі чи тканині. Реальний механізм, за допомогою якого тимчасова ішемія і реперфузія органу або тканини забезпечує захист в даний час невідомий, хоча існує кілька гіпотез.

35 Гуморальна гіпотеза припускає, що ендогенна речовина (наприклад, аденозин, брадикінін, опіоїди, CGRP, ендоканабіноїди, ангіотензин I або будь-який інший ще не ідентифікований гуморальний фактор), що генерується в віддаленому органі чи тканині, потрапляє в кров і активує свій відповідний рецептор в цільовій тканині і тим самим мобілізує різні внутрішньоклітинні шляхи кардіопротекції, причетні до ішемічного preconditionування.

40 Останні дані показують, що ендоканабіноїди та їх рецептори, зокрема CB2, можуть бути залучені в preconditionування і сприяють запобіганню реперфузійного пошкодження за допомогою придушення запальної відповіді (Pacher, P. et al. *Br J Pharmacol* 2008, 153(2), 252-62). Зокрема, недавні дослідження з використанням агоністів CB2 продемонстрували ефективність цієї концепції для зменшення I/R пошкоджень в серці (Defer, N. et al. *Faseb J* 2009, 23(7), 2120-30), мозку (Zhang, M. et al. *J Cereb Blood Flow Metab* 2007, 27(7), 1387-96), печінці (Batkai, S. et al. *Faseb J* 2007, 21(8), 178S-800) і нирках (Feizi, A. et al. *Exp Toxicol Pathol* 2008, 60(4-5), 405-10).

Більш того, за останні кілька років, все більша кількість літератури показує, що CB2 також може представляти інтерес при суб-хронічних і хронічних умовах. Специфічна позитивна регуляція CB1 і CB2, як було показано, асоційована, в тваринних моделях хронічних захворювань, пов'язаних з фіброзом (Garcia-Gonzalez, E. et al. *Rheumatology (Oxford)* 2009 48 (9), 1050-6; Yang, Y.Y. et al. *Liver Int* 2009 29 (5), 67S-85), з відповідною експресією CB2 в міофібробластах, клітинах, відповідальних за прогресування фіброзу.

55 Активация CB2 рецепторів селективними агоністами CB2, по суті, як було показано, надає анти-фіброзний ефект при дифузійній системній склеродермії (Garcia-Gonzalez, E. et al. *Rheumatology (Oxford)* 2009, 48(9), 1050-6) і CB2 рецептори розглядали як критичну ціль при експериментальному шкірному фіброзі (Akhmetshina, A. et al. *Arthritis Rheum* 2009, 60(4), 1129-36) і в патофізіології печінки, в тому числі фіброгенезі, пов'язаному з хронічними захворюваннями печінки (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).

Зворотні агоністи канабіноїдних рецепторів 2 типу корисні для терапії та/або профілактики у ссавців.

5 Сполука формули (I) особливо корисна при лікуванні або профілактиці болю, невропатичного болю, астми, остеопорозу, запалень, психічних захворювань, психозів, онкології, енцефаліту, малярії, алергії, імунологічних розладів, артритів, шлунково-кишкових розладів, психічних розладів, ревматоїдного артриту, психозу і алергії.

10 Інтерес до лігандів рецептора CB2 неухильно зростає протягом останнього десятиліття (в даний час 30-40 патентних заявок на рік). Докази з різних джерел підтверджують думку, ліпід-ендоканабіноїдний сигналінг через рецептори CB2 є частиною захисної системи ссавців (Pacher, P. Prog Lipid Res 2011, 50, 193). Його модуляція або селективними агоністами рецепторів CB2 або зворотними агоністами/антагоністами (в залежності від захворювання та його стадії) володіє унікальним терапевтичним потенціалом при широкій кількості захворювань.

15 Для зворотних агоністів/антагоністів CB2 терапевтичні можливості були продемонстровані при різних патологічних станах, включаючи біль (Pasquini, S. J Med Chem 2012 55 (11): 5391), нейропатичний біль (Garcia-Gutierrez, MS Br J Pharmacol 2012 165 (4): 951), психічні захворювання (Garcia-Gutierrez, MS Br J Pharmacol 2012 165 (4): 951), психози (Garcia-Gutierrez, MS Br J Pharmacol 2012 165 (4): 951), остеопороз і запалення (Sophocleous, A. Calcif Tissue Int 2008, 82 (Suppl. 1): Abst OC18), психічні захворювання та психози (Garcia-Gutierrez, MS Br J Pharmacol 2012 165 (4): 951), онкологія (Preet, A. Cancer Prev Res 2011, 4: 65), енцефаліт і малярія (Zimmer, A. WO 2011045068), алергія і запалення (Ueda, Y. Life Sci 2007, 80 (5): 414), енцефаліт і малярія (Zimmer, WO 2011045068), астма (Lunn, CA J Pharmacol Exp Ther 2006, 316 (2): 780), імунні порушення (Fakhfour, G. Neuropharmacology 2012 63 (4): 653), ревматоїдний артрит (Chackalamannil, S. US 7776889), артрит (Lunn, CA J Pharmacol Exp Ther 2006, 316 (2): 780), і шлунково-кишкові розлади (Barth, F. FR 2887550).

Сполуки за винаходом зв'язуються з і модулюють CB2 рецептори і мають знижену активність відносно рецепторів CB1.

Сполуки за даним винаходом містять функціональні групи, такі як сульфонілфторид, ізотіоціанат, тіол, азид і метилдисульфаніл, які можливо можуть використовуватися для утворення ковалентних зв'язків рецепторами CB2. Такі низькомолекулярні органічні молекули як ковалентні модифікатори можуть бути використані для детекції та локалізації цілей, для візуалізації, і для терапевтичного застосування (див., наприклад, Adebayo A Adeniyi, Ramesh Muthusamy & Mahmoud ES Soliman, Expert Opin. Drug Discov. (2016) 11(1):79-90).

35 У даному описі термін "алкіл", самостійно або в комбінації, означає прямоланцюгову або з розгалуженим ланцюгом алкільну групу з 1-8 атомами вуглецю, зокрема, прямоланцюгову або з розгалуженим ланцюгом алкільну групу з 1-6 атомами вуглецю і, більш конкретно, прямоланцюгову або з розгалуженим ланцюгом алкільну групу з 1-4 атомами вуглецю. Прикладами прямоланцюгових або з розгалуженим ланцюгом C1-C8 алкільних груп є метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, трет-бутіл, ізомерні пентили, ізомерні гексили, ізомерні гептили та ізомерні октили, зокрема, метил, етил, пропіл, бутіл і пентил. Конкретними прикладами алкілу є метил, етил і трет-бутіл.

Терміни "галоген" або "гало", самостійно або в комбінації, означають фтор, хлор, бром або йод і, зокрема, фтор, хлор або бром, більш конкретно фтор і хлор. Термін "галоген", в поєднанні з іншою групою, означає заміщення зазначеної групи щонайменше одним атомом галогену, зокрема, заміщені одним-п'ятьма атомами галогену, зокрема, одним-чотирма галогенами, тобто одним, двома, трьома або чотирма галогенами.

Термін "галоалкіл", самостійно або в комбінації, означає алкільну групу, заміщену щонайменше одним галогеном, зокрема заміщену одним-п'ятьма галогенами, переважно одним-трьома галогенами. Переважним "галоалкілом" є дифторметил.

Терміни "гідроксил" і "гідрокси", самостійно або в комбінації, означають групу -OH.

Термін "аміно", самостійно або в комбінації, означає первинну аміногрупу (-NH₂), вторинну аміногрупу (-NH-), або третинну аміногрупу (-N-).

Термін "сульфоніл", самостійно або в комбінації, означає -SO₂ групу.

55 Термін "дисульфаніл", самостійно або в комбінації, означає -S-S- групу.

Термін "ізотіоціанато", самостійно або в комбінації, означає групу -N=C=S.

Терміни "тіогідроксил" або "тіогідрокси", самостійно або в комбінації, означає групу -SH.

Термін "азидо", самостійно або в комбінації, означає групу -N₃.

60 Термін "фармацевтично прийнятні солі" відноситься до солей, які зберігають біологічну ефективність і властивості вільних основ або вільних кислот, які не є біологічно або іншим

чином небажаними. Солі утворюються з неорганічними кислотами, такими як соляна кислота, бромистоводнева кислота, сірчана кислота, азотна кислота, фосфорна кислота, зокрема соляна кислота, і органічних кислот, таких як оцтова кислота, пропіонова кислота, гліколева кислота, піровиноградна кислота, щавлева кислота, малеїнова кислота, маленова кислота, бурштинова кислота, фумарова кислота, винна кислота, лимонна кислота, бензойна кислота, корична кислота, мигдальна кислота, метансульфонова кислота, етансульфонова кислота, п-толуолсульфонова кислота, саліцилова кислота, N-ацетилцистеїн. Крім того, ці солі можуть бути отримані за допомогою додавання неорганічної основи або органічної основи до вільної кислоти. Солі, отримані з неорганічних основ включають, без обмеження, солі натрію, калію, літію, амонію, кальцію, магнію. Солі, отримані з органічних основ, включають, без обмеження, солі первинних, вторинних і третинних амінів, заміщених амінів, включаючи природні заміщені аміни, циклічні аміни і основні іонообмінні смоли, такі як ізопропіламін, триметиламін, діетиламін, триетиламін, трипропіламін, етаноламін, лізин, аргінін, N-етилпіперидин, піперидин, поліамінові смоли. Сполука формули (I) може також бути присутньою у вигляді цвітер-іонів. Особливо переважними фармацевтично прийнятними солями сполук формули (I) є солі соляної кислоти, бромистоводневої кислоти, сірчаної кислоти, фосфорної кислоти і метансульфонової кислоти.

"Фармацевтично прийнятні ефіри" означає, що сполуки загальної формули (I) можуть бути дериватизовані за функціональними групами з одержанням похідних, які здатні перетворитися назад в вихідні сполуки в умовах *in vivo*. Приклади таких сполук включають фізіологічно прийнятні і метаболічно лабільні ефірні похідні, такі як метоксиметилкові ефіри, метилтіометилкові ефіри і півалоїлоксиметилкові ефіри. Додатково, будь-які фізіологічно прийнятні еквіваленти сполук загальної формули (I), аналогічні метаболічно лабільним ефірам, які здатні перетворюватися в вихідні сполуки загальної формули (I) *in vivo*, включені в об'єм даного винаходу.

Якщо один з вихідних матеріалів або сполук формули (I) містять одну або більше функціональних груп, які не є стабільними або є реактивними в умовах реакції однієї або декількох реакційних стадій, відповідні захисні групи (як описано, наприклад, в "Protective Groups in Organic Chemistry" by T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd Ed., 1999, Wiley, New York) можуть бути введені перед критичною стадією, використовуючи способи, добре відомі в даній області. Такі захисні групи можуть бути видалені на більш пізній стадії синтезу з використанням стандартних способів, описаних в літературі. Прикладами захисних груп є трет-бутоксикарбоніл (Boc), 9-флуоренілметил карбамат (Fmoc), 2-триметилсилілетил карбамат (Teoc), карбобензилокси (Cbz) і п-метоксикарбобензилоксикарбоніл (Moc).

Сполука формули (I) може містити кілька асиметричних центрів і може бути присутньою у формі оптично чистих енантіомерів, сумішей енантіомерів, таких як, наприклад, рацемати, сумішей діастереоізомерів, діастереоізомерних рацематів або сумішей діастереоізомерних рацематів.

Термін "асиметричний атом вуглецю" означає атом вуглецю з чотирма різними замісниками. Згідно з правилами Кана - Інгольда - Прелога асиметричний атом вуглецю може бути "R" або "S" конфігурації.

Винахід відноситься, зокрема, до сполуки формули (I), де R¹ являє собою кільце, вибране з фенілу і [1,2,5]оксадіазолілу, де зазначене кільце заміщено одним замісником, вибраним з галосульфонілу, галосульфонілалкілу, ізотіоціанатоалкілу, ізотіоціанато, аміноалкілдисульфанілалкілу, гідроксіалкілдисульфанілалкілу, гідроксіалкілдисульфанілу, аміноалкілдисульфанілу, галогену і алкілу;

R² і R³ незалежно вибрані з водню, гідроксилу, галогену, тіогідроксилу, тіогідроксіазетидинілу, азидо, ізотіоціанато і алкілдисульфанілу;

за умови, що щонайменше один з R¹, R² і R³ являє собою групу, яка містить сульфоніл, ізотіоціанато, дисульфаніл, тіогідроксил або азидо;

R⁴ являє собою алкіл або фенілгалоалкіл; і

n являє собою 0 або 1;

або її фармацевтично прийнятної солі або ефіру.

Даний винахід, крім того, відноситься до:

Сполуки формули (I), де R¹ являє собою кільце, вибране з фенілу і [1,2,5]оксадіазолілу, де зазначене кільце заміщено одним замісником, вибраним з галосульфонілу, галосульфонілалкілу, ізотіоціанатоалкілу, ізотіоціанато, галогену і алкілу;

Сполуки формули (I), де R¹ являє собою кільце, вибране з фенілу і [1,2,5]оксадіазолілу, де зазначене кільце заміщено одним замісником, вибраним з фторсульфонілу, фторсульфонілметилу, ізотіоціанатометилу, ізотіоціанато, хлору і метилу;

Сполуки формули (I), де R¹ являє собою фторсульфонілфеніл, фторсульфонілметилфеніл, ізотіоціанатометилфеніл, ізотіоціанатофеніл, хлорфеніл і метил[1,2,5]оксадіазоліл;

Сполуки формули (I), де R² являє собою водень і R³ являє собою гідроксил, тіогідроксил, ази́до, ізотіоціанато або метилдисульфаніл, або R² і R³ обидва одночасно являють собою фтор;

Сполуки формули (I), де R⁴ являє собою трет-бутил або фенілдиформетил; і

Сполуки формули (I), де n являє собою 1;

Сполуки формули (I), де R¹ являє собою кільце, вибране з фенілу і [1,2,5]оксадіазолілу, де зазначене кільце заміщено одним замісником, вибраним з галосульфонілу, галосульфонілалкілу, ізотіоціанатоалкілу, ізотіоціанато, галогену, алкілу, гідроксіалкілдисульфанілалкілу, піридинілдисульфанілалкілу, дигідроксіалкілдисульфанілалкілу і можливо додатково заміщено ціано.

Сполуки формули (I), де R¹ являє собою кільце, вибране з фенілу і [1,2,5]оксадіазолілу де зазначене кільце заміщено одним замісником, вибраним з фторсульфонілу, фторсульфонілметилу, ізотіоціанатометилу, ізотіоціанато, хлору, метилу, гідроксіетилдисульфанілетилу, фторсульфонілетилу, піридинілдисульфанілетилу, дигідроксіетилдисульфанілетилу і можливо додатково заміщено ціано; і

Сполуки формули (I), де R¹ являє собою фторсульфонілфеніл, фторсульфонілметилфеніл, ізотіоціанатометилфеніл, ізотіоціанатофеніл, хлорфеніл, метил[1,2,5]оксадіазоліл, гідроксіетилдисульфанілетилфеніл, фторсульфонілетилфеніл, піридинілдисульфанілетилфеніл, дигідроксіетилдисульфанілетилфеніл або (фторсульфоніл)(ціано)феніл.

Даний винахід, крім того, відноситься до сполуки формули (I), вибраної з наступних:

2-({5-трет-бутил-7-[(3S)-3-гідроксипіролідін-1-іл]-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідін-3-іл}метил)бензол-1-сульфонілфторид;

2-({5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідін-3-іл}метил)феніл)метансульфонілфторид;

[2-({5-трет-бутил-7-[(3S)-3-гідроксипіролідін-1-іл]-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідін-3-іл}метил)феніл]метансульфонілфторид;

5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-{{2-(ізотіоціанатометилу)феніл}метил}-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідін;

(3S)-1-(5-трет-бутил-3-{{2-(ізотіоціанатометилу)феніл}метил}-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідін-7-іл)піролідін-3-ол;

5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-{{2-(ізотіоціанатофеніл)метил}-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідін};

2-{{5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідін-3-іл}метил}бензол-1-сульфонілфторид;

2-{{2-{{5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідін-3-іл}метил}феніл}метил}дисульфаніл)етан-1-амін;

2-{{2-{{5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідін-3-іл}метил}феніл}метил}дисульфаніл)етан-1-ол;

2-{{2-{{5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідін-3-іл}метил}феніл}дисульфаніл)етан-1-ол;

2-{{2-{{5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідін-3-іл}метил}феніл}дисульфаніл)етан-1-амін;

2-{{2-{{5-дифтор(феніл)метил}-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідін-3-іл}метил}феніл}дисульфаніл)етан-1-амін;

2-{{2-{{5-дифтор(феніл)метил}-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідін-3-іл}метил}феніл}метил}дисульфаніл)етан-1-амін;

2-{{5-дифтор(феніл)метил}-7-[(3S)-3-гідроксипіролідін-1-іл]-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідін-3-іл}метил}бензол-1-сульфонілфторид;

2-{{5-цифтор(феніл)метил}-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідін-3-іл}метил}бензол-1-сульфонілфторид;

[2-{{5-дифтор(феніл)метил}-7-[(3S)-3-гідроксипіролідін-1-іл]-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідін-3-іл}метил}феніл]метансульфонілфторид;

[2-{{5-дифтор(феніл)метил}-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідін-3-іл}метил}феніл]метансульфонілфторид;

(3S)-1-(5-[дифтор(феніл)метил]-3-[(2-(ізотіоціанатометилу)феніл)метил]-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідин-3-ол;
 5-[дифтор(феніл)метил]-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3-[(2-(ізотіоціанатометилу)феніл)метил]-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 5-[дифтор(феніл)метил]-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3-[(2-ізотіоціанатофеніл)метил]-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 1-{5-трет-бутил-3-[(2-хлорфеніл)метил]-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл}піролідин-3-тіол;
 1-{5-трет-бутил-3-[(2-хлорфеніл)метил]-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл}азетидин-3-тіол;
 (3S)-1-{5-трет-бутил-3-[(4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-іл)метил]-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл}піролідин-3-тіол;
 (3R)-1-{5-трет-бутил-3-[(4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-іл)метил]-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл}піролідин-3-тіол;
 (3S)-1-{5-трет-бутил-3-[(2-хлорфеніл)метил]-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл}піролідин-3-тіол;
 (3R)-1-{5-трет-бутил-3-[(2-хлорфеніл)метил]-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл}піролідин-3-тіол;
 7-(3-азидопіролідин-1-іл)-5-трет-бутил-3-[(4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-іл)метил]-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 5-трет-бутил-3-[(2-хлорфеніл)метил]-7-(3-ізотіоціанатопіролідин-1-іл)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 5-трет-бутил-7-(3-ізотіоціанатопіролідин-1-іл)-3-[(4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-іл)метил]-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 7-(3-азидопіролідин-1-іл)-5-трет-бутил-3-[(2-хлорфеніл)метил]-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 5-[дифтор(феніл)метил]-7-[3-(метилдисульфаніл)піролідин-1-іл]-3-[(4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-іл)метил]-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 3-[(2-хлорфеніл)метил]-5-[дифтор(феніл)метил]-7-[3-(метилдисульфаніл)піролідин-1-іл]-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 7-(3-азидопіролідин-1-іл)-5-[дифтор(феніл)метил]-3-[(4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-іл)метил]-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 7-(3-азидопіролідин-1-іл)-3-[(2-хлорфеніл)метил]-5-[дифтор(феніл)метил]-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 3-[(2-хлорфеніл)метил]-5-[дифтор(феніл)метил]-7-(3-ізотіоціанатопіролідин-1-іл)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 5-[дифтор(феніл)метил]-7-(3-ізотіоціанатопіролідин-1-іл)-3-[(4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-іл)метил]-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 2-[[5-[дифтор(феніл)метил]-7-[(3S)-3-гідроксипіролідин-1-іл]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]метил]бензолсульфонілфторид;
 2-[[5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]метил]фенілметилдисульфанілетанол;
 2-[[5-[дифтор(феніл)метил]-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]метил]бензолсульфонілфторид;
 5-[дифтор(феніл)метил]-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3-[[2-[2-(піридин-2-ілдисульфаніл)етил]феніл]метил]триазоло[4,5-d]піримідин;
 2-[2-[2-[[5-[дифтор(феніл)метил]-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]метил]феніл]етилдисульфаніл]етанол;
 2-[2-[2-[[5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]метил]феніл]етилдисульфаніл]етанол;
 3-[[2-[2-(бензотриазол-1-ілсульфоніл)етил]феніл]метил]-5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)триазоло[4,5-d]піримідин;
 2-[2-[[5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]метил]феніл]етансульфонілфторид;
 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3-[[2-[2-(піридин-2-ілдисульфаніл)етил]феніл]метил]триазоло[4,5-d]піримідин;
 2-[2-[2-[[5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]метил]феніл]етилдисульфаніл]етанамін;
 2-[2-[2-[[5-[дифтор(феніл)метил]-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]метил]феніл]етилдисульфаніл]етанамін;

3-[2-[2-[[5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]метил]феніл]етилдисульфаніл]пропан-1,2-діол;

2-[[2-[[5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]метил]феніл]дисульфаніл]етанол;

5 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-[[2-(піридин-2-іл)дисульфаніл]феніл]метил]триазоло[4,5-d]піримідин; і

2-[[5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]метил]-3-етинілбензолсульфонілфторид.

Даний винахід також відноситься до сполуки формули (I), вибраної з наступних:

10 2-((5-трет-бутил-7-[(3S)-3-гідроксипіролідін-1-іл]-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)метил)бензол-1-сульфонілфторид;

(2-[[5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]метил]феніл)метансульфонілфторид;

15 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-[[2-(ізотіоціанатометилу)феніл]метил]-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;

(3S)-1-(5-трет-бутил-3-[[2-(ізотіоціанатометилу)феніл]метил]-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідін-3-ол;

5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-[[2-(ізотіоціанатофеніл)метил]-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;

20 2-[[5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]метил]бензол-1-сульфонілфторид;

1-(5-трет-бутил-3-[(2-хлорфеніл)метил]-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідін-3-тіол;

25 (3S)-1-(5-трет-бутил-3-[(4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-іл)метил]-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідін-3-тіол;

7-(3-азидопіролідін-1-іл)-5-трет-бутил-3-[(4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-іл)метил]-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;

5-трет-бутил-7-(3-ізотіоціанатопіролідін-1-іл)-3-[(4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-іл)метил]-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;

30 5-[дифтор(феніл)метил]-7-[3-(метилдисульфаніл)піролідін-1-іл]-3-[(4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-іл)метил]-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;

7-(3-азидопіролідін-1-іл)-3-[(2-хлорфеніл)метил]-5-[дифтор(феніл)метил]-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;

35 2-[[5-[дифтор(феніл)метил]-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]метил]бензолсульфонілфторид;

2-[2-[2-[[5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]метил]феніл]етилдисульфаніл]етанол;

2-[2-[[5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]метил]феніл]етансульфонілфторид;

40 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-[[2-[2-(піридин-2-іл)дисульфаніл]етил]феніл]метил]триазоло[4,5-d]піримідин;

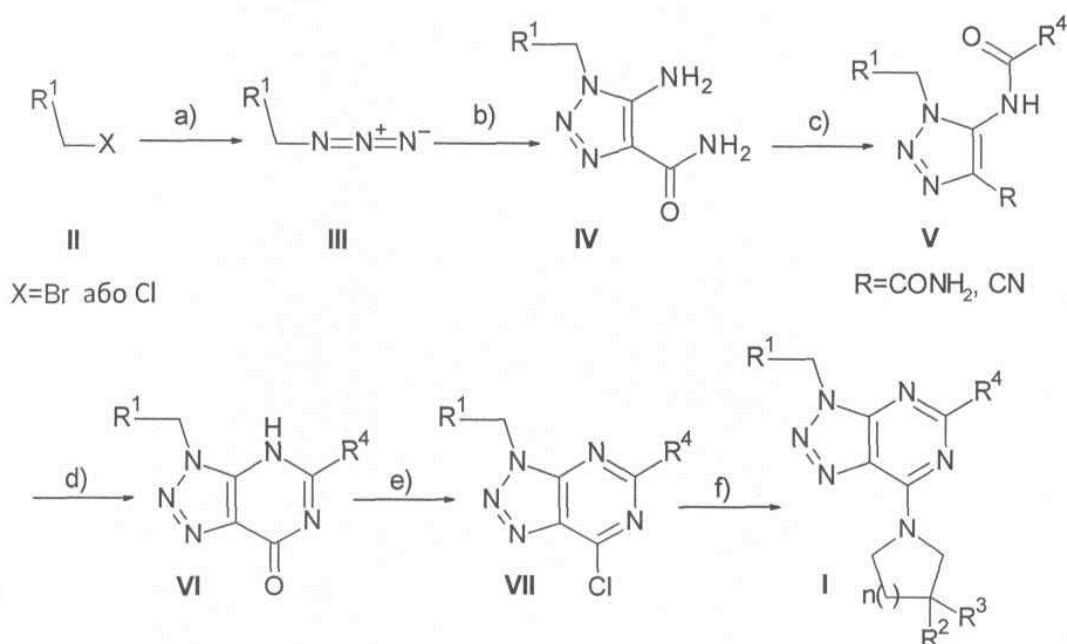
3-[2-[2-[[5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]метил]феніл]етилдисульфаніл]пропан-1,2-діол; і

45 2-[[5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]метил]-3-етинілбензолсульфонілфторид.

Одержання сполук формули (I) відповідно до даного винаходу може проводитися відповідно до послідовних або конвергентних шляхів синтезу. Синтез сполук відповідно до даного винаходу показаний на наступних схемах. Навички, необхідні для здійснення реакцій та очищення одержаних сполук відомі кваліфікованим фахівцям. Замісники та індикатори, що використовуються в наведених нижче описах способів отримання, перш за все, мають значення, що зазначені тут, якщо не вказано іншого. Більш детально, сполуки формули (I) можуть бути одержані способами, описаними нижче, способами, наведеними в прикладах або аналогічними способами. Відповідні реакційні умови для індивідуальних реакцій відомі кваліфікованим фахівцям. Більш детально, сполуки формули (I) можуть бути одержані способами, наведеними нижче, способами, наведеними в прикладах або аналогічними способами. Відповідні умови реакції для окремих реакційних стадій відомі фахівцям в даній області техніки. Крім того, для умов реакцій, описаних в літературі, що стосуються описаних реакцій, див., наприклад: Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, New York, NY. 1999). Авторами було виявлено, що зручно проводити реакції в присутності або за відсутності розчинника. Немає

особливих обмежень відносно природи використовуваного розчинника, за умови, що він не має шкідливого впливу на реакцію або реагенти, що беруть участь в ній, і що він може розчинити реагенти, щонайменше, в деякій мірі. Описані реакції можуть протікати в широкому діапазоні температур, і точна температура реакції не є критичною для винаходу. Зручно проводити описані реакції в температурному діапазоні між -78°C до температури кипіння. Час, необхідний для реакції, також може широко варіюватися в залежності від багатьох факторів, особливо від реакційної температури і природи реагентів. Проте, період часу від 0,5 г до декількох діб, зазвичай буде достатнім для отримання описаних проміжних сполук і сполук. Послідовності реакцій не обмежені показаними на схемах, однак, залежність від вихідного матеріалу та їх відповідна хімічна активність послідовності реакційних стадій може бути змінена без обмежень. Вихідні матеріали є як комерційно доступними, так і можуть бути одержані відповідно до способів аналогічним описаним тут, способами, описаними в посиланнях, наведених в описі або в прикладах, або способами відомими з рівня техніки.

Схема 1



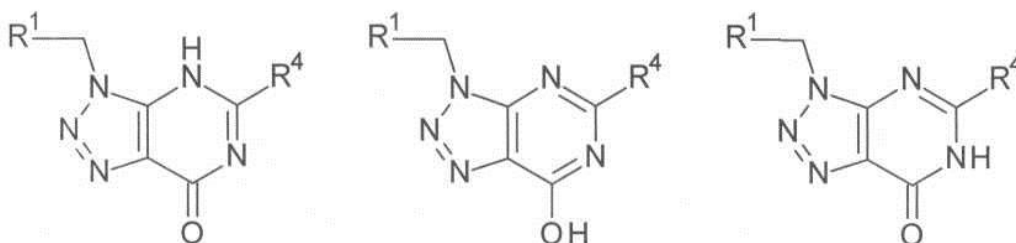
а) Галіди II є або комерційно доступними або можуть бути синтезовані відповідно до способів, відомих з рівня техніки. Дані галіди II зручно взаємодіють з азидом натрію у відповідному розчиннику, такому як ацетонітрил, етанол або ДМФ з одержанням азидопохідних III. Альтернативні переважні умови включають застосування розчинників, таких як DMA, NMP або DMSO, ще більш переважними є NMP та DMSO. У полярних апротонних розчинниках, таких як NMP та DMSO, алкілювання зазвичай може бути проведено при більш низькій температурі, ніж наприклад в ацетонітрилі, часто при температурі від кімнатної до 40°C (це справедливо, наприклад, для BnCl, 1-хлор-2-(хлорметил)бензолу або PMB-Cl; це залежить, звичайно, від реакційноздатності галіду II) і, отже, забезпечує найкращі умови безпеки процесу (увага: азиди є, як відомо, потенційно небезпечними та безпека методики повинна бути завжди ретельно оцінена). Додавання води може бути корисним, оскільки це збільшує розчинність азиду натрію і забезпечує більш стійкий кінетичний профіль, що допомагає розчинити тверді грудки NaN_3 . Це також може призводити до кращої фільтрації звичайно реакційної суміші азиду. Фільтрація реакційної суміші може бути необхідна, наприклад, якщо подальша реакція циклоприєднання проводиться в потоковому режимі в реакторах з невеликими каналами. Азид не виділяють і його розчин переважніше вводити на наступній стадії. Це також дозволяє уникнути його виділення, яке також призводить до проблем безпеки.

б) Похідні триазолу IV можуть бути одержані за допомогою реакції циклоприєднання [3+2] азидопохідних III і 2-ціаноацетаміду в присутності відповідної основи, такої як метоксид натрію або етоксид натрію, в відповідному розчиннику, такому як метанол, етанол або DMF. Альтернативні переважні умови включають взаємодію азиду з 2-ціаноацетамідом в розчинниках, таких як NMP або DMSO, в присутності гідроксиду натрію. Постадійну методику звичайно проводять при температурі від кімнатної до 50°C , переважно між кімнатною температурою і

40 °C (увага, безпека процесу повинна бути завжди ретельно оцінена). Методику циклоприєднання може бути також адаптовано для потокового режиму (релевантний приклад з літератури див. Org. Process Res. Dev., 2009, 13 (6), pp 1401-1406) і в цьому випадку реакційна температура може бути збільшена вище 50 °C, наприклад (без обмеження) між 50 °C та 90 °C, переважно між 60 °C та 70 °C.

с) Похідні триазолу V можуть бути одержані ацилуванням IV за допомогою ацилгаліду в присутності основи, такої як DIEA, DMAP, піридин і т.д. Спостерігалось подвійне ацилування і утворення побічних нітрильних продуктів. Це може бути істотним у разі роботи, наприклад, в піридині як розчиннику. Однак, вони можуть бути мінімізовані при використанні DMA або NMP, переважно DMA, як розчинника замість піридину. Переважні умови включають застосування 1.0-2 екв. піридину і півалоїлхлориду, переважно від 1.0 до 1.5 екв., переважно близько 1.5 екв. при 50-100 °C, переважно між 75-85 °C. Ці полярні розчинники з високою температурою кипіння також дозволяють скорочувати наступну стадію циклізації, що істотно спрощує методику.

д) Триазолопіримідинові похідні VI можуть бути одержані внутрішньомолекулярною циклізацією триазолопохідної V в присутності основи, такої як KHCO_3 , Na_2CO_3 і води, або в присутності або без розчинника, такого як метанол, етанол, діоксан і толуол. Альтернативні переважні умови включають застосування DMA або NMP як розчинників, переважно DMA. Реакція може бути проведена в присутності KHCO_3 при 130-170 °C, переважно між 140 і 160 °C. Сполука VI може існувати у вигляді таутомера або суміші таутомерів, наприклад:



Можливо, амідоаміди IV можуть взаємодіяти з нітрилами $\text{R}^4\text{-CN}$ в присутності основи, такої як KHCO_3 в розчиннику, такому як DMF, переважно при температурах, близьких до температури кипіння розчинника, з безпосереднім одержанням піримідинових VI.

е) Хлориди VII можуть бути одержані шляхом взаємодії VI з хлоруючим реагентом, таким як POCl_3 , SOCl_2 або $(\text{COCl})_2$ в присутності відповідної основи, наприклад N,N-діетиланілін, лутидин або піридин. Альтернативні переважні умови включають застосування реактиву Вільсмейєра як хлоруючого засобу. Він також може бути одержаний in situ за допомогою взаємодії оксалілхлориду з ДМФ. Хлорування може бути проведено, наприклад, в ацетонітрилі, ДХМ або AcOEt , переважно в ДХМ. Ці умови дозволяють використовувати середні реакційні температури і, наприклад, уникнути гасіння надлишку POCl_3 після проходження реакції. Неочищений продукт може бути використаний на наступній стадії.

ф) Хлориди VII зручно взаємодіють з амінонуклеофілами в присутності відповідної основи, такої як триетиламін, DIEA або DBU у відповідному розчиннику, такому як ацетонітрил, метанол, толуол або ДМФ з одержанням триазоло-піримідинових похідних I.

Ці похідні можуть бути кінцевими сполуками, однак, переважно, коли $\text{R}^1\text{-CH}_2$ = заміщений бензильний групі, наприклад, п-метоксибензил, ці групи можуть бути відщеплені за допомогою ТФО, CAN, гідрогенізування і т. д. для одержання похідних I ($\text{R}^1\text{-CH}_2=\text{H}$). $\text{R}^1\text{-CH}_2$ = бензил являє собою відповідну альтернативну захисну групу. Вона дозволяє застосовувати PMB-Cl (для одержання відповідної азидної проміжної сполуки III), яка, як відомо, має деякі властивості термостабільності (див. наприклад Organic Process Research & Development 2005, 9, 1009-1012) і різну якість в залежності від постачальника. Бензильна група може бути відщеплена в звичайних умовах гідрогенлізу також, наприклад, в присутності кислот. Коли застосовується HCl, похідні I ($\text{R}^1\text{-CH}_2=\text{H}$), можливо, можуть бути виділені у вигляді солей.

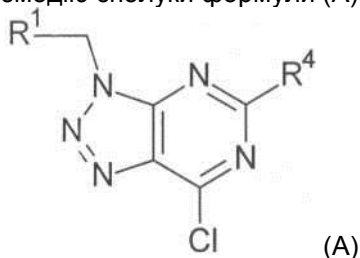
Триазольні похідні I ($\text{R}^1\text{-CH}_2=\text{H}$) зручно взаємодіють або з галідом (або сульфонатом, таким як мезилат, наонафлат або тозилат) в присутності відповідної основи, такої як DIEA, DBU, KHCO_3 , або Cs_2CO_3 в розчиннику, такому як ДМФ, діоксан або толуол, або альтернативно, із спиртом в умовах реакції Міцунобу з використанням відповідного діазодикарбоксилату (DEAD, DIAD і т.д.) і фосфіну, наприклад, $\text{P}(\text{Bu})_3$ або $\text{P}(\text{Ph})_3$ у відповідному розчиннику, такому як ТГФ, ДХМ, толуол, з одержанням кінцевих триазоло-піримідинових похідних I.

Якщо одна з вихідних речовин, сполук формули II, реагентів ацилування, використаних на стадії с) або амінів, використовуваних на стадії ф), містить одну або більше функціональних груп, які є нестабільними або реактивними в реакційних умовах на одній або більше реакційних

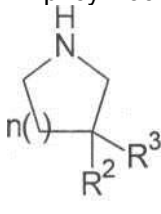
стадій, відповідні захисні групи (P) (як описано, наприклад, в T.W. Greene et al., Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley and Sons Inc. New York 1999, 3rd edition) можуть бути введені до критичної стадії з використанням способів, добре відомих в рівні техніки. Такі захисні групи можуть бути видалені на більш пізній стадії синтезу з використанням звичайних способів, відомих з рівня техніки.

Якщо одна або більше сполук формул II-VII, реагентів ацилювання, що застосовуються на стадії d) або амінів, що застосовуються на стадії f), містять хіральні центри, триазолопіримідини формули I можуть бути одержані у вигляді сумішей діастереомерів або енантіомерів, які можуть бути розділені способами, добре відомими в рівні техніки, наприклад (хіральною) ВЕРХ або кристалізацією. Рацемічні сполуки можуть, наприклад, бути розділені на їх антиподи через діастереомерні солі за допомогою кристалізації або за допомогою розподілення антиподів за допомогою спеціальних хроматографічних способів, використовуючи або хіральний адсорбент, або хіральний елюент.

Даний винахід також відноситься до способу одержання сполуки формули (I), який містить взаємодію сполуки формули (A)



(A)
в присутності сполуки формули (B)



(B)

і основи, де R^1 - R^4 і n є такими, як визначено вище.

У способі за даним винаходом основа являє собою, наприклад, триетиламін, DIEA або DBU. У способі за даним винаходом може бути використаний розчинник, який може бути вибраний, наприклад, з ацетонітрилу, метанолу, толуолу і ДМФ.

Даний винахід також відноситься до сполуки формули (I), одержаної відповідно до способу за винаходом.

В іншому втіленні даного винаходу запропоновані фармацевтична композиція або лікарський засіб, що містять сполуки за даним винаходом і терапевтично інертний носій, розчинник або ексципієнт, а також спосіб застосування сполук за винаходом для одержання такої композиції і лікарського засобу. В одному прикладі, сполуку формули (I) може бути приготовлено шляхом змішування при кімнатній температурі, відповідному рН і при бажаному ступені чистоти, з фізіологічно прийнятними носіями, наприклад, носіями, які нетоксичні для реципієнтів в використовуваних дозах і концентраціях, в галенових формах введення. РН композиції залежить в основному від конкретного застосування і концентрації сполуки, але переважно може варіюватися від приблизно 3 до приблизно 8. В одному прикладі сполука формули (I) готується в ацетатному буфері при рН 5. В іншому втіленні сполука формули (I) є стерильною. Сполука може зберігатися, наприклад, у вигляді твердої або аморфної композиції, у вигляді ліофілізованого препарату або у вигляді водного розчину.

Композиції виготовляються, дозуються і вводяться відповідно до належної медичної практики. Фактори, що розглядаються в даному контексті, включають конкретний розлад, що підлягає лікуванню, конкретного савця, що підлягає лікуванню, клінічний стан конкретного пацієнта, причину розладу, місце доставлення агента, спосіб введення, схему введення та інші фактори, відомі практикуючим лікарям.

Сполуки за винаходом можна вводити будь-якими відповідними шляхами, в тому числі перорально, місцево (в тому числі трансбуккально і під'язиково), ректально, вагінально, трансдермально, парентерально, підшкірно, внутрішньоочеревинно, внутрішньолегенево, під шкіру, інтратекально і епідурально та інтраназально, і, при бажанні для місцевого лікування, введення в осередок ураження. Парентеральні інфузії включають внутрішньом'язове, внутрішньовенне, внутрішньоартеріальне, внутрішньочеревне або підшкірне введення.

Сполуки за даним винаходом можна вводити в будь-якій зручній формі для введення, наприклад, таблетки, порошки, капсули, розчини, дисперсії, суспензії, сиропи, спреї, супозиторії, гелі, емульсії, пластирі і т.п. Такі композиції можуть містити звичайні для фармацевтичних препаратів компоненти, наприклад, розчинники, носії, модифікатори pH, підсолоджувачі, наповнювачі та інші активні агенти.

Типовий препарат готують шляхом змішування сполуки за даним винаходом і носія або ексципієнта. Відповідні носії і наповнювачі добре відомі фахівцям в даній області техніки і детально описані, наприклад, в 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; and Rowe, Raymond C Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005. Композиції можуть також включати один або більше буферів, стабілізуючих агентів, поверхнево-активні речовини, змочуючі агенти, змашувальні агенти, емульгатори, суспендуючі агенти, консерванти, антиоксиданти, криючі агенти, гліданти, технологічні добавки, барвники, підсолоджувачі, аромати, ароматизатори, розчинники та інші відомі добавки для забезпечення елегантної презентації препарату (наприклад, сполуки за даним винаходом або її фармацевтичної композиції) або допомоги у виготовленні фармацевтичного продукту (наприклад, лікарського засобу).

Даний винахід також відноситься до наступного:

Сполука формули (I) для застосування як терапевтично активної речовини;

Фармацевтична композиція, яка містить сполуку формули (I) і терапевтично інертний носій;

Застосування сполуки формули (I) для одержання лікарських засобів для лікування або профілактики болю, невропатичного болю, атеросклерозу, вікової дегенерації жовтої плями, діабетичної ретинопатії, глаукоми, цукрового діабету, запалення, запального захворювання кишечника, ішемічно-реперфузійного пошкодження, гострої печінкової недостатності, фіброзу печінки, фіброзу легенів, фіброзу нирок, системного фіброзу, гострого відторгнення алотрансплантата, хронічної нефропатії алотрансплантата, діабетичної нефропатії, гломерулонефропатії, кардіоміопатії, серцевої недостатності, ішемії / інфаркту міокарда, системного склерозу, термічного пошкодження, печіння, гіпертрофічних рубців, келоїдів, гінгівіту, пірексії, цирозу печінки або раку, регуляції кісткової маси, нейродегенерації, інсульту, транзиторної ішемічної атаки, увеїту, астми, остеопорозу, психіатричних захворювань, психозу, онкології, енцефаліту, малярії, алергії, імунологічних порушень, артриту, шлунково-кишкових розладів, ревматоїдного артриту або алергії;

Сполука формули (I) для застосування при лікуванні або профілактиці болю, невропатичного болю, атеросклерозу, вікової дегенерації жовтої плями, діабетичної ретинопатії, глаукоми, цукрового діабету, запалення, запального захворювання кишечника, ішемічно-реперфузійного пошкодження, гострої печінкової недостатності, фіброзу печінки, фіброзу легких, фіброзу нирок, системного фіброзу, гострого відторгнення алотрансплантата, хронічної нефропатії алотрансплантата, діабетичної нефропатії, гломерулонефропатії, кардіоміопатії, серцевої недостатності, ішемії / інфаркту міокарда, системного склерозу, термічного пошкодження, печіння, гіпертрофічних рубців, келоїдів, гінгівіту, пірексії, цирозу печінки або раку, регуляції кісткової маси, нейродегенерації, інсульту, транзиторної ішемічної атаки, увеїту, астми, остеопорозу, психіатричних захворювань, психозу, онкології, енцефаліту, малярії, алергії, імунологічних порушень, артриту, шлунково-кишкових розладів, ревматоїдного артриту або алергії;

Спосіб лікування або профілактики болю, невропатичного болю, атеросклерозу, вікової дегенерації жовтої плями, діабетичної ретинопатії, глаукоми, цукрового діабету, запалення, запального захворювання кишечника, ішемічно-реперфузійного пошкодження, гострої печінкової недостатності, фіброзу печінки, фіброзу легенів, фіброзу нирок, системного фіброзу, гострого відторгнення алотрансплантата, хронічної нефропатії алотрансплантата, діабетичної нефропатії, гломерулонефропатії, кардіоміопатії, серцевої недостатності, ішемії / інфаркту міокарда, системного склерозу, термічного пошкодження, печіння, гіпертрофічних рубців, келоїдів, гінгівіту, пірексії, цирозу печінки або раку, регуляції кісткової маси, нейродегенерації, інсульту, транзиторної ішемічної атаки, увеїту, астми, остеопорозу, психіатричних захворювань, психозу, онкології, енцефаліту, малярії, алергії, імунологічних порушень, артриту, шлунково-кишкових розладів, ревматоїдного артриту або алергії, що включає введення ефективної кількості сполуки формули (I) пацієнту, що потребує цього; і

Застосування сполук формули (I) для детекції або візуалізації рецепторів CB2.

Даний винахід далі проілюстровано такими прикладами, які носять необмежувальний характер.

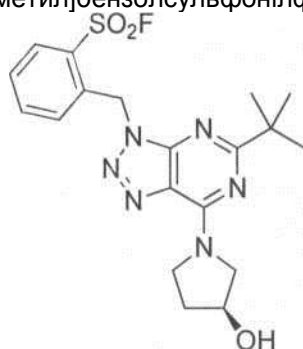
Приклади

Абревіатури

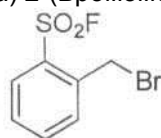
MS = мас спектрометрія; CAN = нітрат церію амонію; CAN = номер хімічної речовини хімічної інформаційної служби США; Ac = ацетил; DIEA = N,N-діізопропілетиламін; DBU=1,5-Діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен; ДМФ = диметилформамід; ВЕРХ = РХ = високоефективна рідинна хроматографія; HRMS = мас-спектрометрія з високою роздільною здатністю; MeCN = ацетонітрил; NBS = N-бромсукцинімід; NCS = N-хлорсукцинімід; NMR дані зазначені в мільйонних частинах (δ) відносно внутрішнього тетраметилсилану і відносяться до сигналу дейтерієвої сигналізації із зразка розчинника (d_6 -DMSO якщо не вказано інше); константи взаємодії (J) надані в Герцах; ТГФ = тетрагідрофуран; ТФО = трифтороцтова кислота; ДХМ = дихлорметан.

Приклад 1

2-[[5-трет-бутил-7-[(3S)-3-гідроксипіролідін-1-іл]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]метил]бензолсульфонілфторид



а) 2-(Бромометил)бензол-1-сульфонілфторид



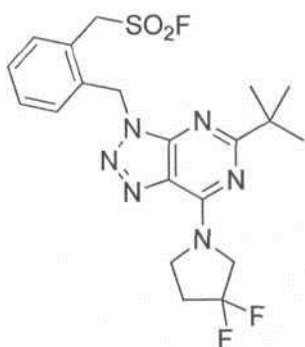
Суміш фенолметилсульфонілфториду (CAS 444-31-5, 350 мг, 2.01 ммоль, 1 екв.), NBS (429 мг, 2.41 ммоль, 1.2 екв.) і AIBN (33 мг, 0.20 ммоль, 0.1 екв.) в MeCN (2.00 мл) кип'ялили зі зворотним холодильником протягом ночі. Розчинник видалили і толуол (5 мл) додали. Суспензію відфільтрували через целіт (промивши додатково толуолом) і фільтрат сконцентрували. Флеш-хроматографія на силікагелі (1.5 % EtOAc в гексані) дала 2-(бромометил)бензол-і-сульфонілфторид (407 мг, 1.6 ммоль, 80 % вихід), у вигляді безбарвного осаду. HRMS (EI+) 251.9251 (M^+).

б) 2-[[5-трет-бутил-7-[(3S)-3-гідроксипіролідін-1-іл]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]метил]бензолсульфонілфторид

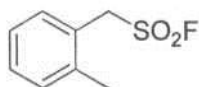
(3S)-1-(5-трет-бутил-3Н-триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідін-3-ол (CAS 1433946-74-7, 50 мг, 0.19 ммоль, 1.0 екв.) і 2-(бромометил)бензол-1-сульфонілфторид (53 мг, 0.21 ммоль, 1.1 екв.) розчинили в ДМФ (1.0 мл) при кімнатній температурі. Потім NEt₃ (40 мкл, 0.29 ммоль, 1.5 екв.) додали і реакційну суміш перемішували протягом 1 г. Суміш розбавили EtOAc (20 мл), промили 5 % водн. LiCl (2x 2 мл) і сольовим розчином (1x 5 мл), висушили над MgSO₄, відфільтрували і сконцентрували. Флеш-хроматографія на силікагелі (EtOAc/гексани/АсОН 5:5:1) дала 2-[[5-трет-бутил-7-[(3S)-3-гідроксипіролідін-1-іл]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]метил]бензолсульфонілфторид (23 мг, 0.053 ммоль, 28 % вихід) у вигляді безбарвного масла. HRMS (ESI+) 435.1607 ($M+H^+$).

Приклад 2

2-[[5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]метил]феніл)метансульфонілфторид

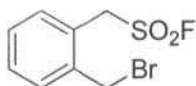


а) о-Толілметансульфонілфторид



1-(Хлорметил)-2-метилбензол (CAS 552-45-4, 3.35 г, 23.8 ммоль, 1.00 екв.) і тіосечовину (1.81 г, 23.8 ммоль, 1.00 екв.) об'єднали з EtOH (24 мл) і кип'ятили протягом 1 г. Розчинник видалили з одержанням безбарвного осаду. MeCN (34.3 мл) і водн. HCl (2 М, 6.9 мл) додали і суміш перемішували до розчинення більшої частини осаду. NCS (12.7 г, 95.1 ммоль, 4 екв.) потім додали по порціях при такій швидкості, щоб температура не перевищила 23 °С (внутрішня температура охолодження за допомогою ванни з льодом). Після завершення додавання, охолоджуючу ванну забрали і жовту суміш перемішували протягом 30 хвилин. Потім її влили в додаткову воронку, яка містить воду (100 мл), перенесення контролювали якісно за допомогою ефіру. Потім водну фазу екстрагували діетиловим ефіром (3х 50 мл). Об'єднані органічні фази промили насич. водн. NaHCO₃ (30 мл) і сольовим розчином (30 мл), висушили над MgSO₄, відфільтрували і сконцентрували з одержанням 5.84 г неочищеного матеріалу, який розчинили в суміші 3:1 ацетон:вода (100 мл). Фторид калію додали (2.77 г, 47.6 ммоль, 2 екв.). Після перемішування протягом ночі суміш розбавили водою (300 мл) і екстрагували ефіром (3х 100 мл). Об'єднані органічні фази промили насич. водн. NaHCO₃ (30 мл), водою (30 мл) і сольовим розчином (30 мл), висушили над MgSO₄, відфільтрували і сконцентрували. Флеш-хроматографія на силікагелі (5 % EtOAc в гексанах) дала о-толілметансульфонілфторид (2.04 г, 10.8 ммоль, 45.5 % вихід) у вигляді безбарвного масла, яке затверділо протягом ночі. HRMS (EI⁺) 188.0303 (M⁺).

b) (2-(Бромометил)феніл)метансульфонілфторид



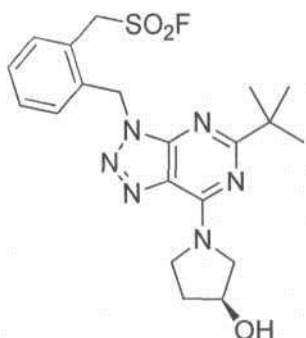
о-Толілметансульфонілфторид (188 мг, 1.00 ммоль, 1 екв.), NBS (196 мг, 1.10 ммоль, 1.1 екв.) і бензоїлпероксид (32.3 мг, 0.10 ммоль, 0.1 екв.) об'єднали з CCl₄ (5.00 мл) і кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 3 г. Розчинник видалили і флеш-хроматографія на силікагелі (15 % CH₂Cl₂ в гексанах) дала (2-(бромометил)феніл)метансульфонілфторид у вигляді безбарвного осаду (213 мг, 0.750 ммоль, чистота 94 % (6 % вихідна речовина), 71 % вихід). HRMS (EI⁺) 265.9410 (M⁺).

с) 2-([5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-3-іл]метил)феніл)метансульфонілфторид

За аналогією зі способом, описаним для синтезу 2-([5-трет-бутил-7-[(3S)-3-гідроксипіролідін-1-іл]триазоло[4,5-*d*]піримідин-3-іл]метил)бензолсульфонілфториду (Приклад 1, стадія b), сполуку, зазначену в заголовку, одержали з 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (CAS 1438465-59-8, 50 мг, 0.18 ммоль) і (2-(бромометил)феніл)метансульфонілфториду і виділили у вигляді безбарвного масла (15 мг, 0.032 ммоль, 18 % вихід). HRMS (ESI⁺) 469.1624 (M+H⁺).

Приклад 3

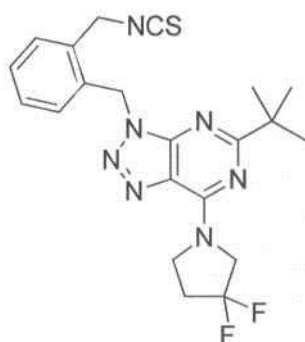
2-([5-трет-бутил-7-[(3S)-3-гідроксипіролідін-1-іл]-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-3-іл]метил)феніл)метансульфонілфторид



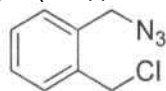
За аналогією зі способом, описаним для синтезу 2-[[5-трет-бутил-7-[(3S)-3-гідроксипіролідин-1-іл]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]метил]бензолсульфонілфториду (Приклад 1, стадія b), сполуку, зазначену в заголовку, одержали з (3S)-1-(5-трет-бутил-3H-триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідин-3-олу (CAS 1433946-74-7, 55 мг, 0.21 ммоль, 1.0 екв.) і (2-(бромометил)феніл)метансульфонілфториду і виділили у вигляді безбарвного масла (31 мг, 0.069 ммоль, 33 % вихід). HRMS (ESI+) 449.1767 (M+H⁺).

Приклад 4

5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3-[[2-(ізотіоціанатометил)феніл]метил]-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин

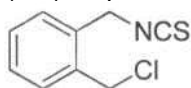


а) 1-(Азидометил)-2-(хлорметил)бензол



о-Ксилілену дихлорид (CAS 612-12-4, 3.23 г, 18.4 ммоль, 1.00 екв.) розчинили в DMSO (18.4 мл) і NaN₃ (1.20 г, 18.4 ммоль, 1.00 екв.) додали. Через 2 г реакційну суміш розбавили водою (200 мл) і екстрагували EtOAc (3x 70 мл). Органічну фазу промили сольовим розчином (2x 20 мл), висушили над MgSO₄, відфільтрували і сконцентрували. Повторна флеш-хроматографія на силікагелі (2 % EtOAc в гексанах) дала 1-(Азидометил)-2-(хлорметил)бензол (520 мг, 2.86 ммоль, 15.5 % вихід) у вигляді безбарвного масла. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.4S-7.32 (m, 4H), 4.68 (s, 2H), 4.53 (s, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 136.0, 134.3, 130.8, 130.2, 129.4, 129.2, 52.1, 43.6.

б) 1-(Хлорметил)-2-(ізотіоціанатометил)бензол



1-(Азидометил)-2-(хлорметил)бензол (421мг, 2.32 ммоль, 1.00 екв.) і трифенілфосфін (669 мг, 2.55 ммоль, 1.10 екв.) розчинили в CHCl₃ (4.65 мл) при кімнатній температурі. CS₂ (1.19 мл, 19.7 ммоль, 8.50 ммоль) додали і суміш перемішували протягом 1 г. Суміш відразу піддали флеш-хроматографії на силікагелі (2 % EtOAc в гексанах) з одержанням і-(хлорметил)-2-(ізотіоціанатометил)бензолу (114 мг, 0.577 ммоль, 24.9 % вихід) у вигляді безбарвного масла. HRMS(EI+) 197.0054 (M⁺).

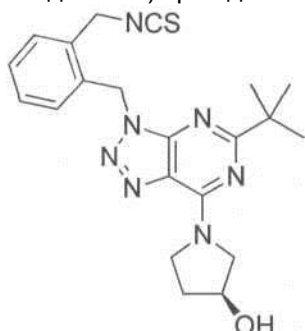
с) 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3-[[2-(ізотіоціанатометил)феніл]метил]-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин

За аналогією зі способом, описаним для синтезу 2-[[5-трет-бутил-7-[(3S)-3-гідроксипіролідин-1-іл]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]метил]бензолсульфонілфториду (Приклад 1, стадія b), сполуку, зазначену в заголовку, одержали з 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3H-

[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину (CAS 1438465-59-8, 56 мг, 0.20 ммоль) і 1-(хлорметил)-2-(ізотіоціанатометил)бензолу і виділили у вигляді безбарвного масла (37 мг, 0.083 ммоль, 42 % вихід). HRMS (ESI+) 444.1772 (M+H⁺).

Приклад 5

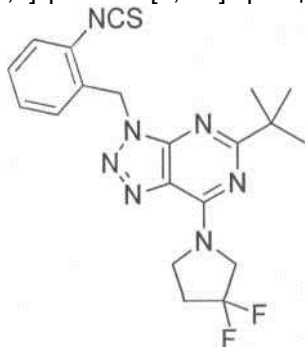
- 5 (3S)-1-(5-трет-бутил-3-{[2-(ізотіоціанатометил)феніл]метил}-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідін-3-ол



- 10 За аналогією зі способом, описаним для синтезу 2-[[5-трет-бутил-7-[(3S)-3-гідроксипіролідін-1-іл]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]метил]бензолсульфонілфториду (Приклад 1, стадія b), сполуку, зазначену в заголовку, одержали з (3S)-1-(5-трет-бутил-3H-триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідін-3-олу (CAS 1433946-74-7, 57 мг, 0.22 ммоль, 1.0 екв.) і 1-(хлорметил)-2-(ізотіоціанатометил)бензолу і виділили у вигляді безбарвного масла (45 мг, 0.106 ммоль, 49 % вихід). HRMS (ESI+) 424.1916 (M+H⁺).

Приклад 6

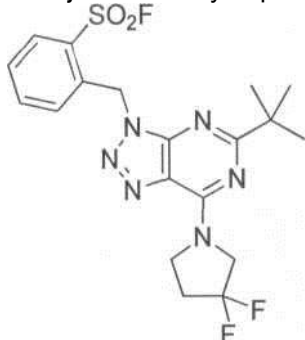
- 15 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-[(2-ізотіоціанатофеніл)метил]-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин



- 20 За аналогією зі способом, описаним для синтезу 2-[[5-трет-бутил-7-[(3S)-3-гідроксипіролідін-1-іл]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]метил]бензолсульфонілфториду (Приклад 1, стадія b), сполуку, зазначену в заголовку, одержали з 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину (CAS 1438465-59-8, 45 мг, 0.16 ммоль) і 1-бромометил-2-ізотіоціанатобензолу (CAS 10828S-40-0) і виділили у вигляді безбарвного масла (20 мг, 0.047 ммоль, 29 % вихід). HRMS (ESI+) 430.1621 (M+H⁺).

Приклад 7

- 25 2-[[5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]метил]бензол-1-сульфонілфторид

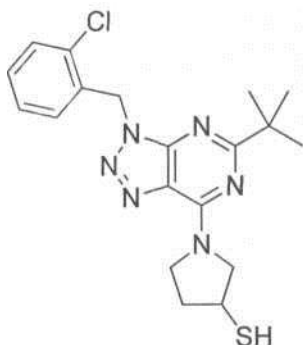


- 30 За аналогією зі способом, описаним для синтезу 2-[[5-трет-бутил-7-[(3S)-3-гідроксипіролідін-1-іл]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]метил]бензолсульфонілфториду (Приклад 1, стадія b), сполуку, зазначену в заголовку, одержали з 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3H-

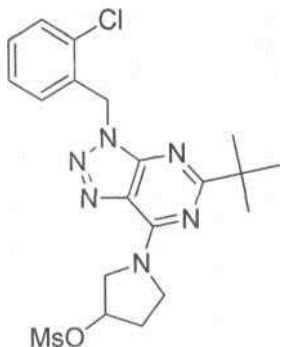
[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину (CAS 1438465-59-8, 60 мг, 0.21 ммоль) і 2-(бромометил)бензол-і-сульфонілфториду і виділили у вигляді безбарвного масла (33 мг, 0.072 ммоль, 34 % вихід). HRMS (ESI+) 455.1470 (M+H⁺).

Приклад 8

5 1-{5-трет-бутил-3-[(2-хлорфеніл)метил]-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл}піролідін-3-тіол

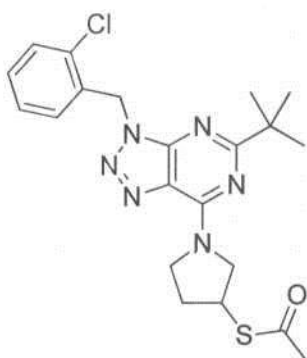


а) 1-(5-(трет-бутил)-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідін-3-іл метансульфонат



10 1-[5-трет-бутил-3-(2-хлор-бензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]-піролідін-3-ол (CAS 1433362-0S-3, 154 мг, 0.398 ммоль, 1.00 екв.) і NEt₃ (111 мкл, 0.796 ммоль, 2.00 екв.) розчинили в CH₂Cl₂ (1.80 мл) і охолодили до 0 °С. Потім MsCl (62 мкл, 0.80 ммоль, 2.0 екв.) додали у вигляді розчину в CH₂Cl₂ (0.40 мл). Через 40 хв реакційну суміш розбавили водою і екстрагували CH₂Cl₂. Об'єднані органічні фази сконцентрували і залишок піддали флеш-хроматографії на силікагелі (5 % EtOAc в CH₂Cl₂) з одержанням 1-(5-(трет-бутил)-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідін-3-іл метансульфонату (170 мг, 0.366 ммоль, 92 % вихід) у вигляді безбарвного масла. HRMS (ESI+) 465.1469 (M+H⁺).

20 б) S-(1-(5-(трет-бутил)-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідін-3-іл) етантіоат



25 1-(5-(трет-бутил)-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідін-3-іл метансульфонат (361 мг, 0.776 ммоль, 1.00 екв.) розчинили в ДМФ (7.76 мл), тіоацетат калію (887 мг, 7.76 ммоль, 10.0 екв.) додали і суміш перемішували при 50 °С протягом 2 г. Після охолодження до кімнатної температури суміш розбавили водою і екстрагували EtOAc. Органічні фази промили розведеним водн. NaHCO₃ і сольовим розчином, висушили над MgSO₄, відфільтрували і сконцентрували. Флеш-хроматографія на силікагелі (градієнт 10 % - 20 % EtOAc в гексанах) дала S-(1-(5-(трет-бутил)-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-

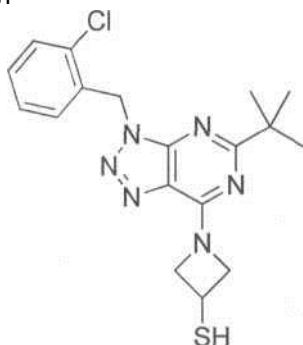
d]піримідин-7-іл)піролідин-3-іл) етантіоат (345 мг, 0.735 ммоль, 95 % вихід) у вигляді безбарвного осаду. HRMS (ESI+) 445.1579 (M+H⁺).

с) 1-{5-трет-бутил-3-[(2-хлорфеніл)метил]-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідин-3-тіол

5 S-(1-(5-(трет-бутил)-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідин-3-іл) етантіоат (109 мг, 0.245 ммоль, 1.00 екв.) розчинили в суміші 1:1 MeOH і ТГФ (2.40 мл). K₂CO₃ (203 мг, 1.47 ммоль, 6 екв.) додали і суміш перемішували протягом 15 хв. Реакційну суміш розбавили водою (50 мл) і екстрагували EtOAc (3х 20 мл). Органічні фази промили сольовим розчином, висушили над MgSO₄, відфільтрували і сконцентрували. Флеш-хроматографія на
10 силікагелі (CH₂Cl₂:гексани:MeOH 50:50:1) дала 1-{5-трет-бутил-3-[(2-хлорфеніл)метил]-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідин-3-тіол (86 мг, 0.21 ммоль, 87 % вихід) у вигляді безбарвного масла. HRMS (ESI+) 403.1468 (M+H⁺).

Приклад 9

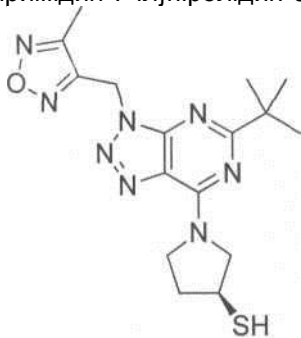
15 1-{5-трет-бутил-3-[(2-хлорфеніл)метил]-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)азетидин-3-тіол



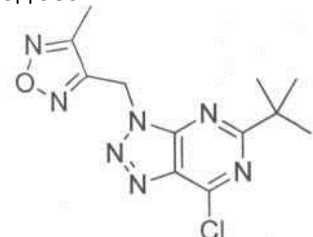
Суспензію 5-(трет-бутил)-7-хлор-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину (CAS 1433362-85-6, 20 мг, 59.5 мкмоль), азетидин-3-тіолу гідрохлориду (CAS 179337-60-1, 11.2 мг, 89.2 мкмоль) і DIPEA (23.1 мг, 30.5 мкл, 178 мкмоль) в ацетонітрилі (3 мл) перемішували при
20 кімнатній температурі протягом 18 г. Розчинник видалили при зниженому тиску і залишок очистили за допомогою препаративної ТШХ (силікагель, 2.0 мм, 3:1 Гептан:EtOAc) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (11 мг, 48 %), у вигляді безбарвного напівтвердого масла. HRMS (ESI+) 389.1297 (M+H⁺).

Приклад 10

25 (3S)-1-{5-трет-бутил-3-[(4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-іл)метил]-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл}піролідин-3-тіол або енантіомер



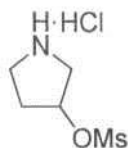
а) 3-((5-(трет-бутил)-7-хлор-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)метил)-4-метил-1,2,5-оксадіазол



30 5-(трет-бутил)-3-((4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-іл)метил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7(4Н)-он (CAS 1919022-49-3, 235 мг, 0.812 ммоль, 1.00 екв.) і одну каплю ДМФ розчинили в CH₂Cl₂ (2.71 мл). Оксалілхлорид (80 мкл, 0.89 ммоль, 1.1 екв.) додали і реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Целіт додали і розчинник видалили.

Флеш-хроматографія на силікагелі (0.5 % MeOH в CH₂Cl₂) дала 3-((5-(трет-бутил)-7-хлор-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-3-іл)метил)-4-метил-1,2,5-оксадіазол (230 мг, 0.757 ммоль, 92 % вихід) у вигляді безбарвного осаду. HRMS (MALDI⁺) 308.1021 (M⁺).

б) Піролідин-3-іл метансульфонату гідрохлорид

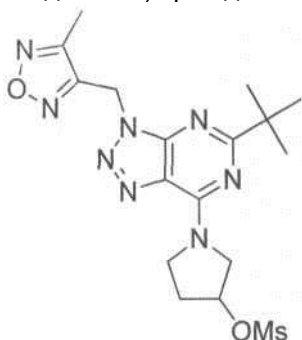


5

3-Метансульфонілокси-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір (CAS 141699-57-2, 768 мг, 2.89 ммоль, 1.00 екв.) розчинили в Et₂O (8.7 мл) і HCl (4Мб діоксані, 8.68 мл, 17.4 ммоль, 6 екв.) додали. Суміш перемішували протягом ночі, сконцентрували і залишок використовували без додаткового очищення.

10

с) 1-(5-(трет-бутил)-3-((4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-іл)метил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл)піролідин-3-іл метансульфонат

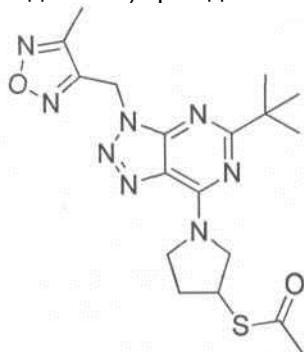


3-((5-(трет-бутил)-7-хлор-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-3-іл)метил)-4-метил-1,2,5-оксадіазол (300 мг, 0.98 ммоль, 1.00 екв.) розчинили в CH₂Cl₂ (4.87 мл) при кімнатній температурі і додали піролідин-3-іл метансульфонату гідрохлорид (216 мг, 1.07 ммоль, 1.10 екв.). Потім NEt₃ (272 мкл, 1.95 ммоль, 2.00 екв.) додали і суміш перемішували протягом 30 хвилин. Целіт додали і розчинник евапорували. Флеш-хроматографія на силікагелі (50 % EtOAc в гексанах) дала 1-(5-(трет-бутил)-3-((4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-іл)метил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл)піролідин-3-ілу метансульфонат (426 мг, 0.89 ммоль, 91 % вихід) у вигляді безбарвного масла. HRMS (ESI⁺) 437.1715 (M+H⁺).

15

20

д) S-(1-(5-(трет-бутил)-3-((4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-іл)метил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл)піролідин-3-іл) етантіоат



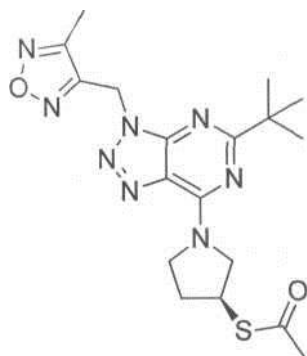
1-(5-(трет-бутил)-3-((4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-іл)метил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл)піролідин-3-ілу метансульфонат (147 мг, 0.337 ммоль, 1.0 екв.) і тіоацетат калію (385 мг, 3.37 ммоль, 10.0 екв.) об'єднали з ДМФ (1.8мл) і нагрівали до 50 °С протягом 2 г.

25

Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури і розбавили EtOAc (50 мл). Органічну фазу промили водою (10 мл), 5 % водн. УСІ (10 мл) і сольовим розчином (10 мл), висушили над MgSO₄, відфільтрували і сконцентрували. Флеш-хроматографія на силікагелі (15 % EtOAc в гексанах) дала S-(1-(5-(трет-бутил)-3-((4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-іл)метил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл)піролідин-3-іл)етантіоат (107 мг, 0.257 ммоль, 76 % вихід). HRMS (ESI⁺) 417.1813 (M+H⁺).

30

е) S-[(3S)-1-[5-трет-бутил-3-((4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-іл)метил)триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл]піролідин-3-іл] етантіоат



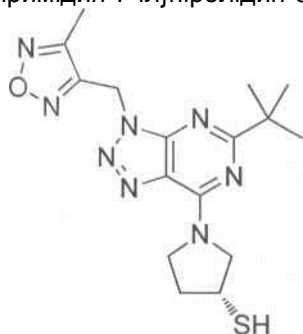
Рацемічний S-(1-(5-(трет-бутил)-3-((4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-іл)метил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідин-3-іл) етантіоат (107 мг, 0.257 ммоль) піддали розділенню за допомогою хіральної ВЕРХ з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (25 мг, 0.06 ммоль, 23 %).

f) (3S)-1-[5-трет-бутил-3-[(4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-іл)метил]-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]піролідин-3-тіол

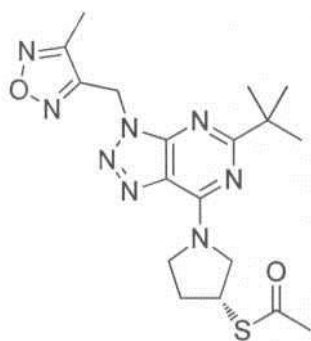
Суміш S-[(3S)-1-[5-трет-бутил-3-[(4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-іл)метил]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]піролідин-3-іл]етантіоату (25 мг, 0.06 ммоль) і K_2CO_3 (45.6 мг, 330 мкмоль) в ТГФ (3 мл), воду (1 мл) і метанол (1 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 72 г. Реакційну суміш влили в воду (30 мл) і екстрагували EtOAc (2x 30 мл). Об'єднані екстракти промили водою/сольовим розчином (1:1), висушили над Na_2SO_4 і сконцентрували при зниженому тиску. Неочищену речовину очистили за допомогою препаративної ТШХ (силікагель, 1.0 мм, 1:1 гептан/EtOAc) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (12 мг, 52 % вихід) у вигляді безбарвного осаду. MS(ESI): $m/z=374.1$ $[M]^+$

Приклад 11

(3R)-1-[5-трет-бутил-3-[(4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-іл)метил]-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]піролідин-3-тіол або енантіомер



a) S-[(3R)-1-[5-трет-бутил-3-[(4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-іл)метил]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]піролідин-3-іл] етантіоат



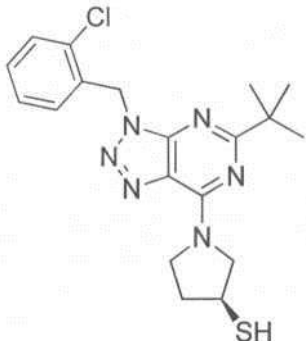
Рацемічний S-(1-(5-(трет-бутил)-3-((4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-іл)метил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідин-3-іл) етантіоат (107 мг, 0.257 ммоль) піддали розділенню за допомогою хіральної ВЕРХ з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (33 мг, 0.08 ммоль, 31 %).

b) (3R)-1-[5-трет-бутил-3-[(4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-іл)метил]-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]піролідин-3-тіол

За аналогією зі способом, описаним в прикладі 10 (стадія f), S-[(3R)-1-[5-трет-бутил-3-[(4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-іл)метил]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]піролідин-3-іл] етантіоат гідролізували з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (14 мг, 61 %) у вигляді безбарвного осаду. MS(ESI): m/z=374.1 [M]⁺

5 Приклад 12

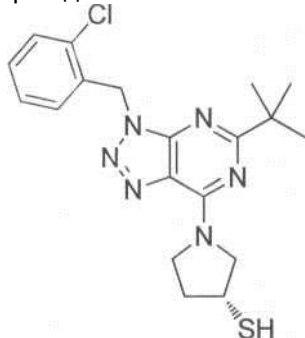
(3S)-1-[5-трет-бутил-3-[(2-хлорфеніл)метил]-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]піролідин-3-тіол або енантіомер



10 За аналогією зі способом, описаним для синтезу (3Б)-1-[5-трет-бутил-3-[(4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-іл)метил]-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]піролідин-3-тіолу (Приклад 10, стадії а, с-f) сполуку, зазначену в заголовку (11 мг, 60 %) одержали у вигляді безбарвного осаду для 5-трет-бутил-7-хлор-3-(2-хлорбензил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину (CAS 1433362-85-6). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.20-1.32 (m, 1 H) 1.36 (s, 9 H) 2.17-2.50 (m, 2 H) 3.87-4.20 (m, 2 H) 4.25-4.61 (m, 2 H) 5.86 (s, 2 H) 7.14-7.25 (m, 3 H) 7.3S-7.41 (m, 1 H).

15 Приклад 13

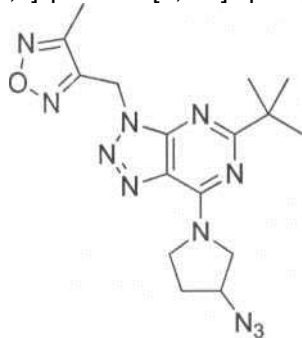
(3R)-1-[5-трет-бутил-3-[(2-хлорфеніл)метил]-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]піролідин-3-тіол або енантіомер



20 За аналогією зі способом, описаним для синтезу (3S)-1-[5-трет-бутил-3-[(4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-іл)метил]-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]піролідин-3-тіолу (Приклад 10, стадії с-f) сполуку, зазначену в заголовку (12 мг, 60 %) одержали у вигляді безбарвного осаду з 5-трет-бутил-7-хлор-3-(2-хлорбензил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину (CAS 1433362-85-6). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.21-1.32 (m, 1 H) 1.36 (s, 9 H) 2.19-2.39 (m, 2 H) 3.87-4.22 (m, 2 H) 4.27-4.61 (m, 2 H) 5.86 (s, 2 H) 7.13-7.25 (m, 3 H) 7.3S-7.40 (m, 1 H).

25 Приклад 14

7-(3-Азидопіролідин-1-іл)-5-трет-бутил-3-[(4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-іл)метил]-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин

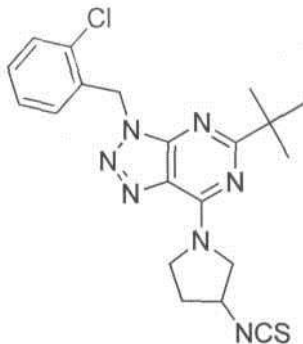


30 1-(5-(трет-бутил)-3-[(4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-іл)метил]-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідин-3-іл метансульфонат (194 мг, 0.444 ммоль, 1.00 екв.) розчинили в

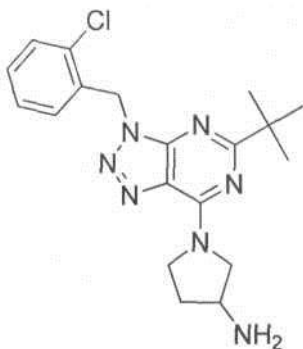
ДМФ (3.70 мл) і додали NaN₃ (144 мг, 2.22 ммоль, 5 екв.). Реакційну суміш перемішували при 90 °С протягом 1 г. Після охолодження до кімнатної температури суміш розбавили водою і екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні фази промили сольовим розчином, висушили над MgSO₄, відфільтрували і сконцентрували. Флеш-хроматографія на силікагелі (20 % EtOAc в гексанах) дала 7-(3-азидопіролідін-1-іл)-5-трет-бутил-3-[(4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-іл)метил]-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин (153 мг, 0.399 ммоль, 90 % вихід) у вигляді безбарвного масла. HRMS (ESI⁺) 384.2005 (M+H⁺).

Приклад 15

5-трет-бутил-3-[(2-хлорфеніл)метил]-7-(3-ізотіоціанатопіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин



а) 1-(5-(трет-бутил)-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл)піролідін-3-амін



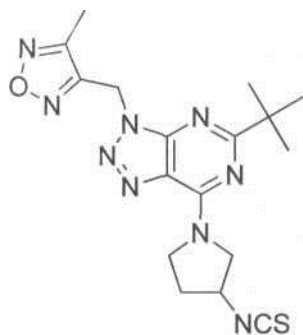
7-(3-Азидопіролідін-1-іл)-5-трет-бутил-3-[(4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-іл)метил]-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин (32 мг, 0.078 ммоль, 1.0 екв.), воду (28 мкл, 1.6 ммоль, 20 екв.) і PPh₃ (41 мг, 0.16 ммоль, 2.0 екв.) об'єднали з ТГФ (710 мкл) і перемішували при 50 °С протягом 1.5 г. Целіт додали і розчинник видалили. Флеш-хроматографія на силікагелі (10 % MeOH в CH₂Cl₂) дала 1-(5-(трет-бутил)-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл)піролідін-3-амін (21 мг, 0.054 ммоль, 70 % вихід) у вигляді безбарвного осаду. HRMS (ESI⁺) 386.1857 (M+H⁺).

б) 5-трет-бутил-3-[(2-хлорфеніл)метил]-7-(3-ізотіоціанатопіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин

1-(5-(трет-бутил)-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл)піролідін-3-амін (12 мг, 0.031 ммоль, 1.0 екв.) об'єднали з N,N'-тіокарбонілдіімідазолом (11 мг, 0.062 ммоль, 2.0 екв.) в ТГФ (155 мкл) і перемішували протягом ночі. Целіт додали і розчинник видалили. Флеш-хроматографія на силікагелі дала 5-трет-бутил-3-[(2-хлорфеніл)метил]-7-(3-ізотіоціанатопіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин (6.5 мг, 0.015 ммоль, 49 % вихід) у вигляді безбарвного масла. ¹H NMR (300 MHz, Хлороформ-*d*) δ = 7.43-7.38 (m, 1H), 7.27-7.17 (гл, 3H), 5.87 (s, 2H), 4.64-4.47 (m, 2H), 4.40-4.27 (m, 1H), 4.17-4.04 (m, 1H), 4.02-3.92 (m, 1H), 2.55-2.27 (m, 2H), 1.37 (s, 9H).

Приклад 16

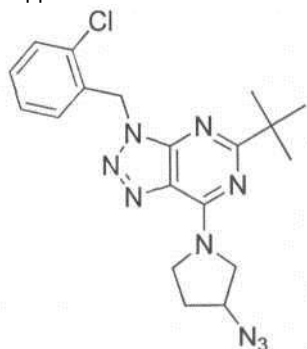
5-трет-бутил-7-(3-ізотіоціанатопіролідін-1-іл)-3-[(4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-іл)метил]-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин



7-(3-Азидопіролідін-1-іл)-5-трет-бутил-3-[(4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-іл)метил]-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин (50 мг, 0.13 ммоль, 1.0 екв.), PPh₃ (41 мг, 0.16 ммоль, 1.2 екв.) розчинили в ТГФ (650 мкл) і додали CS₂ (79 мкл, 13 ммоль, 10 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Целіт додали і розчинник видалили. Флеш-хроматографія на силікагелі (20 % EtOAc в гексанах) дала 5-трет-бутил-7-(3-ізотіоціанатопіролідін-1-іл)-3-[(4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-іл)метил]-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин (33 мг, 0.083 ммоль, 63 % вихід) у вигляді безбарвного масла. HRMS (ESI+) 400.1665 (M+H⁺).

Приклад 17

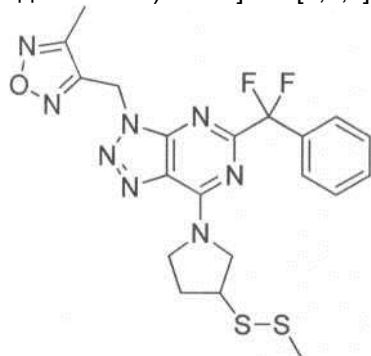
7-(3-Азидопіролідін-1-іл)-5-трет-бутил-3-[(2-хлорфеніл)метил]-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин



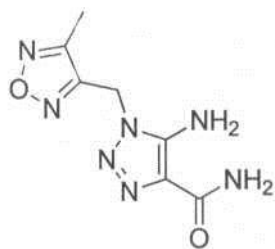
За аналогією зі способом, описаним для синтезу 7-(3-азидопіролідін-1-іл)-5-трет-бутил-3-[(4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-іл)метил]-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (Приклад 14) сполуку, зазначену в заголовку, одержали з 1-(5-(трет-бутил)-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл)піролідин-3-іл метансульфонату і виділили у вигляді безбарвного масла. HRMS (ESI+) 412.1763 (M+H⁺).

Приклад 18

5-[дифтор(феніл)метил]-7-[3-(метилдисульфаніл)піролідін-1-іл]-3-[(4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-іл)метил]-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин

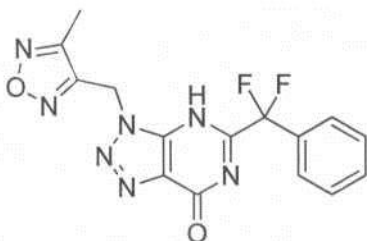


а) 5-аміно-1-((4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-іл)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксамід



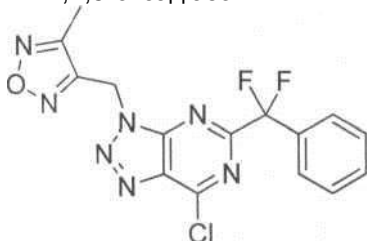
5-аміно-1-(2-хлорбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамід (CAS 93444-91-8, 2.01 г, 15.2 ммоль, 1.0 екв.) і DIPEA (0.27 мл, 1.52 ммоль, 0.1 екв.) розчинили в ДМСО (9.7 мл) і NaN₃ (1.04 г, 15.9 ммоль, 1.05 екв.) додали по порціях. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. В другій реакційній посудині ціаноацетамід (1.91 г, 22.8 ммоль, 1.5 екв.) розчинили в ДМСО (7.8 мл) і воді (1.2 мл). Потім 32 % водний NaOH (1.4 мл, 15.2 мл, 1.0 екв.) додали повільно (екзотермічність) і суміш перемішували протягом 15 хв. Раніше приготовлений розчин органоазиду повільно додали (екзотермічність) і реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Воду (20 мл) додали повільно (екзотермічність). Одержану суспензію охолодили до 0 °С і перемішували протягом 1 г. Фільтрація (промиваючи водою, 2х 5 мл) і сушіння дали 5-аміно-1-((4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-іл)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамід (2.0 г, 9.0 ммоль, 59 % вихід) у вигляді бежевого осаду.

б) 5-(дифтор(феніл)метил)-3-((4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-іл)метил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7(4H)-он



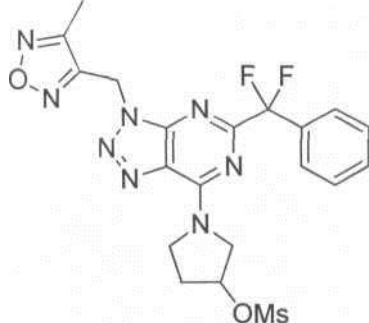
5-аміно-1-((4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-іл)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамід (1.50 г, 6.72 ммоль, 1.00 екв.), 2,2-дифтор-2-фенілацетонітрил (1.60 г, 10.5 ммоль, 1.56 екв.) і K₂CO₃ (4.64 г, 33.6 ммоль, 5.00 екв.) об'єднали з ДМФ (19.2 мл) і нагрівали до 90 °С протягом ночі. Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури і влили в воду із льодом. Водн. HCl (1 M) додали до pH = 3 та її екстрагували EtOAc (3х 100 мл). Об'єднані органічні фази промили водн. 5 % LiCl і сольовим розчином, висушили над MgSO₄, відфільтрували і сконцентрували з одержанням коричневого масла. Тритуровання залишку 2-PrOH і фільтрація дали блідо-жовтий осад (1.45 г). Фільтрат сконцентрували і піддали хроматографії на силікагелі (CH₂Cl₂:ацетон 9:1+1 % MeOH). Фракції, що містять продукт, об'єднали, сконцентрували, і залишок знову тритурували за допомогою 2-PrOH з одержанням другої частини 5-(дифтор(феніл)метил)-3-((4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-іл)метил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7(4H)-ону (в сумі 1.72 г, 4.79 ммоль, 71 % вихід). HRMS (ESI⁺) 360.1015 (M+H⁺).

с) 3-((7-хлор-5-(дифтор(феніл)метил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)метил)-4-метил-1,2,5-оксадіазол



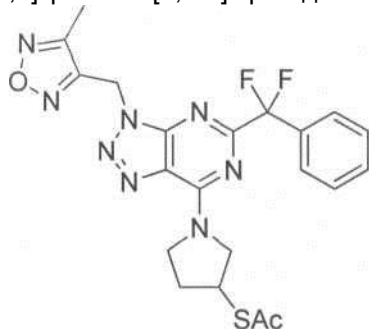
5-(дифтор(феніл)метил)-3-((4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-іл)метил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7(4H)-он (112 мг, 0.237 ммоль, 1.00 екв.) розчинили в CH₂Cl₂ (790 мкл) і додали одну краплю ДМФ. Оксалілхлорид (42 мкл, 0.474 ммоль, 2.00 екв.) додали по краплях і суміш нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 1.5 г. Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури і розбавили за допомогою EtOAc (30 мл). Органічну фазу промили водою і сольовим розчином, висушили над MgSO₄, відфільтрували і сконцентрували. Флеш-хроматографія на силікагелі (20 % EtOAc в гексанах) дала 3-((7-хлор-5-(дифтор(феніл)метил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)метил)-4-метил-1,2,5-оксадіазол (80 мг, 0.21 ммоль, 89 % вихід) у вигляді безбарвного масла. HRMS (ESI⁺) 378.0677 (M+H⁺).

d) 1-(5-(дифтор(феніл)метил)-3-((4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-іл)метил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідин-3-іл метансульфонат



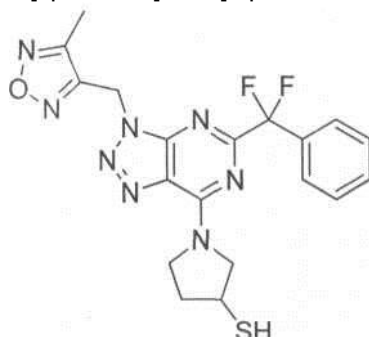
3-((7-хлор-5-(дифтор(феніл)метил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)метил)-4-метил-1,2,5-оксадіазол (151 мг, 0.401 ммоль, 1.00 екв.) об'єднали з піролідин-3-іл метансульфонату гідрохлоридом (97 мг, 0.48 ммоль, 1.2 екв.) і CH_2Cl_2 (1.34 мл). NEt_3 (112 мкл, 0.802 ммоль, 2.00 екв.) додали і суміш перемішували протягом 30 хвилин. Целіт додали і розчинник видалили. Флеш-хроматографія на силікагелі (50 % EtOAc в гексанах) дала 1-(5-(дифтор(феніл)метил)-3-((4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-іл)метил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідин-3-іл метансульфонат (165 мг, 0.326 ммоль, 81 % вихід). HRMS (ESI+) 507.1374 ($\text{M}+\text{H}^+$).

e) S-(1-(5-(дифтор(феніл)метил)-3-((4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-іл)метил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідин-3-іл) етантіоат



За аналогією зі способом, описаним для синтезу S-(1-(5-(трет-бутил)-3-((4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-іл)метил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідин-3-іл) етантіоату (Приклад 10, стадія f) сполуку, зазначену в заголовку, синтезували з 1-(5-(дифтор(феніл)метил)-3-((4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-іл)метил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідин-3-ілу метансульфонату (92 мг, 0.182 ммоль) і виділили у вигляді злегка жовтого воску (80 мг, 0.164 ммоль, 91 % вихід). ^1H NMR (300 MHz, Хлороформ-d) δ = 7.70-7.62 (m, 2H), 7.42-7.35 (m, 3H), 5.90 (s, 2H), 4.61 (dd, $J=12.2, 6.2, 0.5\text{H}$), 4.34-4.08 (m, 3H), 3.89 (td, $J=7.0, 2.9, 1\text{H}$), 3.76 (dd, $J=12.5, 4.7, 0.5\text{H}$), 2.63-2.39 (m, 1H), 2.36 (s, 1.5H), 2.34 (s, 1.5H), 2.34 (s, 3H), 2.24-2.01 (m, 1H), суміш ротамерів.

f) 1-(5-(дифтор(феніл)метил)-3-((4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-іл)метил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідин-3-тіол



S-(1-(5-(дифтор(феніл)метил)-3-((4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-іл)метил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідин-3-іл) етантіоат (35 мг, 0.072 ммоль, 1.0 екв.) розчинили в ТГФ (700 мкл) і охолодили до 0°C . NaOMe (1M в MeOH, 94 мкл, 0.94 ммоль, 1.3 екв.) додали і суміш перемішували протягом 1 г. Насич. водн. NH_4Cl додали і суміш екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні фази висушили над MgSO_4 , відфільтрували і сконцентрували. Флеш-

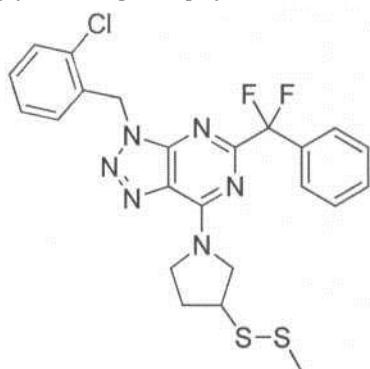
хроматографія на силікагелі (25 % EtOAc в гексанах) дала 1-(5-(дифтор(феніл)метил)-3-((4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-іл)метил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідин-3-тіол (22 мг, 0.049 ммоль, 69 % вихід) у вигляді безбарвного осаду. HRMS (ESI+) 445.1371 (M+H⁺).

г) 5-[дифтор(феніл)метил]-7-[3-(метилдисульфаніл)піролідин-1-іл]-3-[(4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-іл)метил]-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин

До розчину 1-(5-(дифтор(феніл)метил)-3-((4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-іл)метил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідин-3-тіолу (19 мг, 0.043 ммоль, 1.0 екв.) в NaH₂PO₄-буфері (0.5 М, 260 мкл) і ЕЮН (450 мкл) додали метилметантіосульфонат (160 мкл, 0.056 ммоль, 1.3 екв., розбавили в ЕЮН 1:30). Суміш перемішували протягом 12 годин. Додали додаткову кількість метил метан тіосульфонату (40 мкл, 0.011 ммоль, 0.3 екв.). Суміш перемішували протягом 2 г. EtOAc (100 мл) додали. Суміш промили водою і сольовим розчином, висушили над MgSO₄ і сконцентрували. Флеш-хроматографія на силікагелі (20 % EtOAc в гексанах) дала 5-[дифтор(феніл)метил]-7-[3-(метилдисульфаніл)піролідин-1-іл]-3-[(4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-іл)метил]-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин (14 мг, 0.029 ммоль, 67 % вихід) у вигляді безбарвного масла. HRMS (ESI+) 491.1245 (M+H⁺).

Приклад 19

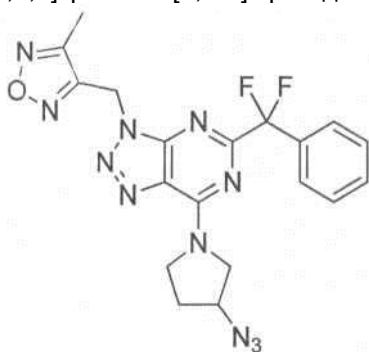
3-[(2-хлорфеніл)метил]-5-[дифтор(феніл)метил]-7-[3-(метилдисульфаніл)піролідин-1-іл]-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин



За аналогією зі способом, описаним для синтезу 5-[дифтор(феніл)метил]-7-[3-(метилдисульфаніл)піролідин-1-іл]-3-[(4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-іл)метил]-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину (Приклад 18, стадії b-g) сполуку, зазначену в заголовку, одержали з 5-аміно-1-(2-хлорбензил)-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксаміду (CAS 93444-91-8) і виділили у вигляді безбарвного масла. HRMS (ESI+) 519.0995 (M+H⁺).

Приклад 20

7-(3-Азидопіролідин-1-іл)-5-[дифтор(феніл)метил]-3-[(4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-іл)метил]-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин



За аналогією зі способом, описаним для синтезу 7-(3-азидопіролідин-1-іл)-5-трет-бутил-3-[(4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-іл)метил]-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину (Приклад 14) сполуку, зазначену в заголовку, одержали з 1-(5-(Дифтор(феніл)метил)-3-((4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-іл)метил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідин-3-іл метансульфонату (66 мг, 0.13 ммоль, 1.0 екв.) і виділили у вигляді безбарвного осаду (54 мг, 0.12 ммоль, 91 % вихід). HRMS (ESI+) 454.1661 (M+H⁺).

Приклад 21

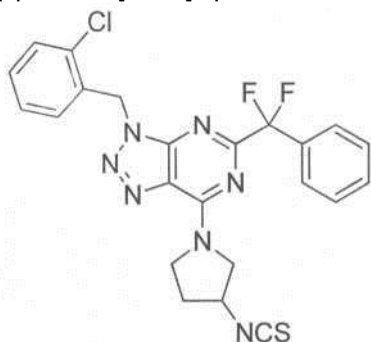
7-(3-Азидопіролідин-1-іл)-3-[(2-хлорфеніл)метил]-5-[дифтор(феніл)метил]-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин



За аналогією зі способом, описаним для синтезу 7-(3-азидопіролідін-1-іл)-5-трет-бутил-3-[(4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-іл)метил]-3Н-[1,2,3]тріазоло[4,5-*d*]піримідину (Приклад 14) сполуку, зазначену в заголовку, одержали з 1-(3-(2-хлорбензил)-5-(дифтор(феніл)метил)-3Н-[1,2,3]тріазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл)піролідін-3-іл метансульфонату (64 мг, 0.12 ммоль, 1.0 екв.) і виділили у вигляді безбарвного осаду (47 мг, 0.098 ммоль, 82 % вихід). HRMS (ESI⁺) 482.1412 (M+H⁺).

Приклад 22

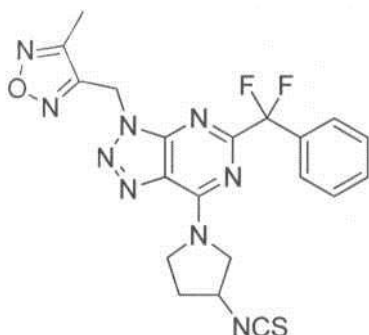
3-[(2-хлорфеніл)метил]-5-[дифтор(феніл)метил]-7-(3-ізотіоціанатопіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]тріазоло[4,5-*d*]піримідин



7-(3-Азидопіролідін-1-іл)-3-[(2-хлорфеніл)метил]-5-[дифтор(феніл)метил]-3Н-[1,2,3]тріазоло[4,5-*d*]піримідин (31 мг, 0.064 ммоль, 1.0 екв.) і CS₂ (39 мкл, 0.64 ммоль, 10 екв.) розчинили в ТГФ (322 мкл) і PPh₃ (20 мг, 0.77 ммоль, 1.2 екв.) додали. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Целіт додали і розчинник видалили. Флеш-хроматографія на силікагелі (25 % EtOAc в гексанах) дала 3-[(2-хлорфеніл)метил]-5-[дифтор(феніл)метил]-7-(3-ізотіоціанатопіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]тріазоло[4,5-*d*]піримідин (16 мг, 0.032 ммоль, 50 % вихід) у вигляді безбарвного масла. HRMS (ESI⁺) 498.1069 (M+H⁺).

Приклад 23

5-[дифтор(феніл)метил]-7-(3-ізотіоціанатопіролідін-1-іл)-3-[(4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-іл)метил]-3Н-[1,2,3]тріазоло[4,5-*d*]піримідин



За аналогією зі способом, описаним для синтезу 3-[(2-хлорфеніл)метил]-5-[дифтор(феніл)метил]-7-(3-ізотіоціанатопіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]тріазоло[4,5-*d*]піримідину (Приклад 22), сполуку, зазначену в заголовку, одержали з 7-(3-азидопіролідін-1-іл)-5-[дифтор(феніл)метил]-3-[(4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-іл)метил]-3Н-[1,2,3]тріазоло[4,5-*d*]піримідину (39 мг, 0.086 ммоль, 1.0 екв.) і виділили у вигляді безбарвного масла (18 мг, 0.038 ммоль, 45 % вихід). HRMS (ESI⁺) 470.1314 (M+H⁺).

Приклад 24

2-[[5-[дифтор(феніл)метил]-7-[(3S)-3-гідроксипіролідин-1-іл]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]метил]бензолсульфонілфторид



5 а) 5-аміно-1-(2-(бензилтіо)бензил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамід



10 За аналогією зі способом, описаним для 5-аміно-1-(2-вінілбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксаміду (Приклад 27, стадія а), сполуку, зазначену в заголовку, одержали з о-бензилмеркаптобензилхлориду (CAS 4521-46-4, 3.39 г, 13.6 ммоль, 1.00 екв.), азиду натрію (930 мг, 14.3 ммоль, 1.05 екв.) і 2-ціаноацетаміду (1.72 г, 20.4 ммоль, 1.50 екв.) і виділили у вигляді безбарвного осаду (4.03 г, 11.9 ммоль, 87 %). HRMS (ESI+) 362.1051 (M+Na⁺).

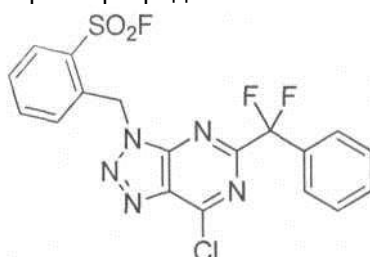
б) 3-(2-(Бензилтіо)бензил)-5-(дифтор(феніл)метил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7(4H)-он



15 5-аміно-1-(2-(бензилтіо)бензил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамід (679 мг, 2.00 ммоль, 1.00 екв.) об'єднали з ДМФ (4 мл), 2,2-дифтор-2-фенілацетонітрил (459 мг, 3.00 ммоль, 1.50 екв.) і K₂CO₃ (1.38 г, 10.0 ммоль, 5.00 екв.) і нагрівали до 90 °C протягом ночі. Після охолодження до КТ додали воду. Преципітат відфільтрували з одержанням забрудненого матеріалу. Додаткове очищення за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (20 % ацетон в толуолі) дало

20 сполуку, зазначену в заголовку, у вигляді жовтого осаду (406 мг, 0.854 ммоль, 43 %). HRMS (ESI+) 479.1347 (M+H⁺).

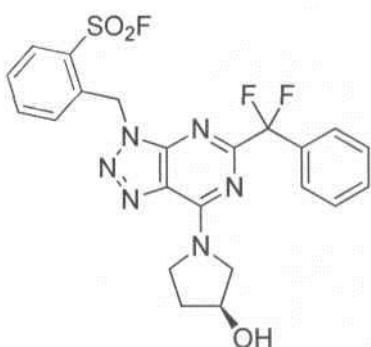
с) 2-((7-хлор-5-(дифтор(феніл)метил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)метил)бензол-1-сульфонілфторид



25 3-(2-(Бензилтіо)бензил)-5-(дифтор(феніл)метил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7(4H)-он (150 мг, 0.315 ммоль, 1.00 екв.) об'єднали з MeCN (6.4 мл), AcOH (80 мкл) і водою (0.16 мл) і охолодили до -13 °C (вода із льодом NaCl, зовнішня температура). 1,3-дихлор-5,5-

диметилгідантоїн (124 мг, 0.631 ммоль, 2.00 екв.) додали і суміш перемішували при такій температурі протягом 1.5 г. Реакційну суміш потім розбавили CH_2Cl_2 (100 мл), промили сольовим розчином, висушили над MgSO_4 , відфільтрували і сконцентрували. Неочищену речовину розчинили в суміші ацетону (1.0 мл) і води (50 мкл). Фторид калію (92 мг, 1.6 ммоль, 5.0 екв.) додали при КТ і суміш перемішували протягом ночі. Реакційну суміш розбавили CH_2Cl_2 (100 мл), відфільтрували, висушили над MgSO_4 , відфільтрували знов і сконцентрували. Залишок перерозбавили в CH_2Cl_2 (1.6мл). ДМФ (25 мкл, 0.32 ммоль, 1.0 екв.) додали з подальшим оксалілхлоридом (56 мкл, 0.63 ммоль, 2.0 екв.). Реакційну суміш нагрівали при кипінні зі зворотним холодильником протягом ночі. Оскільки ТШХ аналіз показав неповну конверсію, додали другу порцію оксалілхлориду (56 мкл, 0.63 ммоль, 2.0 екв.) і перемішування продовжили при температурі кипіння протягом 2 г. Реакційну суміш охолодили до КТ, розбавили EtOAc (100 мл), промили напівнасиченим водн. бікарбонатом натрію, 5 % водн. LiCl і сольовим розчином, висушили над MgSO_4 , відфільтрували і сконцентрували. Флеш-хроматографія на силікагелі (10 % EtOAc в гексанах 15 % - 20 %) дала сполуку, зазначену в заголовку, у вигляді жовтого масла (48 мг, 0.11 ммоль, 33 % за 3 стадії). HRMS (ESI+) 454.0352

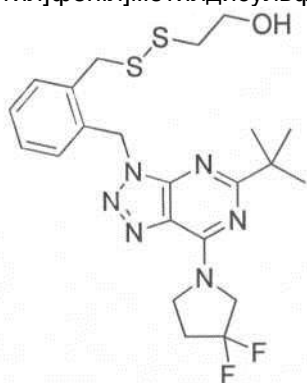
d) 2-[[5-[дифтор(феніл)метил]-7-[(3S)-3-гідроксипіролідін-1-іл]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]метил]бензолсульфонілфторид



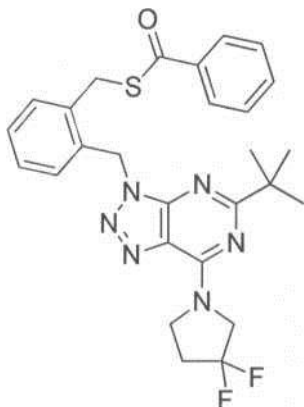
2-((7-хлор-5-(дифтор(феніл)метил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)метил)бензол-1-сульфонілфторид (20 мг, 0.044 ммоль, 1.0 екв.) об'єднали з (S)-піролідін-3-олом (4.2 мг, 0.048 ммоль, 1.1 екв.) і CH_2Cl_2 (0.2 мл). Триетиламін (9.2 мкл, 0.066 ммоль, 1.5 екв.) додали. Через 30 хв при КТ реакційну суміш розбавили EtOAc (50 мл), промили 5 % водн. LiCl , і сольовим розчином (2х), висушили над MgSO_4 , відфільтрували і сконцентрували. Флеш-хроматографія на силікагелі (50 % EtOAc в гексанах) дала сполуку, зазначену в заголовку, у вигляді безбарвного масла (16 мг, 0.032 ммоль, 72 %). HRMS (ESI+) 505.1261 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 25

2-[[2-[[5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]метил]феніл]метилдисульфаніл]етанол



a) S-2-((5-(трет-бутил)-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)метил)бензилбензотіоат



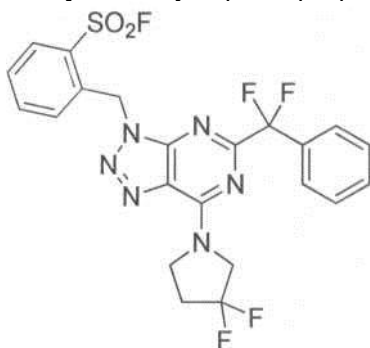
S-2-((5-(терт-бутил)-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-3-іл)метил)бензилбензоат (160 мг, 0.435 ммоль, 1.05 екв.) і 5-терт-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин (CAS 1438465-59-8, 117 мг, 0.414 ммоль, 1.00 екв.) розчинили в ДМФ (0.8 мл). NEt₃ (87 мкл, 0.62 ммоль, 1.5 екв.) додали і суміш перемішували при КТ протягом ночі. Реакційну суміш розбавили EtOAc (80 мл), промили 5 % водн. LiCl (3х 10 мл), сольовим розчином (10 мл), висушили над MgSO₄, відфільтрували і сконцентрували. Флеш-хроматографія на силікагелі (5 % EtOAc в гексанах до 20 %) дала сполуку, зазначену в заголовку, у вигляді безбарвного масла (90 мг, 0.172 ммоль, 42 %). HRMS (ESI⁺) 523.2083 (M+H⁺).

b) 2-[[2-[[5-терт-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)триазоло[4,5-*d*]піримідин-3-іл]метил]феніл]метилдисульфаніл]етанол

S-2-((5-(терт-бутил)-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-3-іл)метил)бензилбензоат (34 мг, 0.065 ммоль, 1.0 екв.) розчинили в суміші MeOH (1 мл) і ТГФ (0.8 мл). K₂CO₃ (45 мг, 0.33 ммоль, 5.0 екв.) додали і суміш перемішували доти, поки ТШХ не показала повну конверсію вихідної речовини. Суміш потім розбавили EtOAc (50 мл), промили водн. HCl (0.5 M), водою і сольовим розчином (10 мл кожного), висушили над MgSO₄, відфільтрували і сконцентрували. Залишок розчинили в CH₂Cl₂ (0.2 мл) і додали в розчин бензотриазолу (7.7 мг, 0.065 ммоль, 1.0 екв.) і 1-хлорбензотриазолу (15 мг, 0.095 ммоль, 1.5 екв.) в CH₂Cl₂ (0.65 мл) при -78 °С. Розчин нагрівали до -20 °С і підтримували при цій температурі протягом 20 хв. Розчин меркаптоетанолу в CH₂Cl₂ (0.5 M, 0.21 мл, 0.11 ммоль, 1.6 екв.) додали. Розчин підтримували при -20 °С протягом 30 хв. Реакційну суміш погасили шляхом додавання розчину тіосульфату натрію ·5H₂O (16 мг, 0.065 ммоль, 1.0 екв.) в воді (0.4 мл) і насич. бікарбонат натрію (0.4 мл) і суміш перемішували при 0 °С протягом 10 хв. Воду (5 мл) додали і водну фазу екстрагували CH₂Cl₂ (3х 2 мл). Об'єднані органічні фази висушили над MgSO₄, відфільтрували і сконцентрували. Флеш-хроматографія на силікагелі (5 % EtOAc в гексанах до 25 %) дала продукт, забруднений бензотриазолом. Друга флеш-хроматографія на силікагелі (7.5 % EtOAc в CH₂Cl₂) дала сполуку, зазначену в заголовку, у вигляді безбарвного масла (7.0 мг, 0.014 ммоль, 22 % за дві стадії). HRMS (ESI⁺) 495.1808 (M+H⁺).

Приклад 26

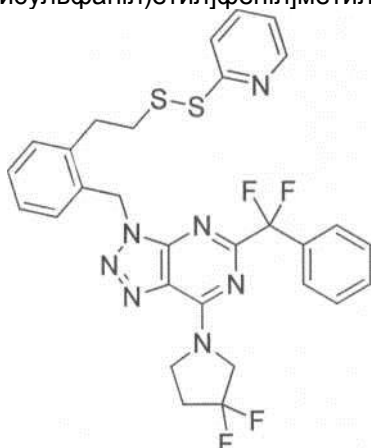
2-[[5-[[дифтор(феніл)метил]-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)триазоло[4,5-*d*]піримідин-3-іл]метил]бензолсульфонілфторид



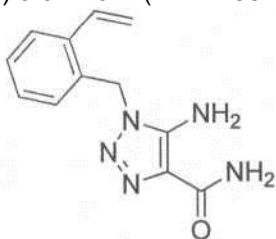
2-((7-хлор-5-(дифтор(феніл)метил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*a*]піримідин-3-іл)метил)бензол-1-сульфонілфторид (10 мг, 0.022 ммоль, 1.0 екв.) і 3,3-дифторпіролідину гідрохлорид (3.3 мг, 0.023 ммоль, 1.05 екв.) об'єднали з CH₂Cl₂ (0.1 мл). Триетиламін (7 мкл, 0.46 ммоль, 2.1 екв.) додали. Через 30 хв суміш відразу піддали флеш-хроматографії з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді безбарвної піни (10 мг, 0.019 ммоль, 87 %).

Приклад 27

5-[дифтор(феніл)метил]-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3-[[2-[2-(піридин-2-ілдисульфаніл)етил]феніл]метил]триазоло[4,5-d]піримідин



а) 5-аміно-1-(2-вінілбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамід



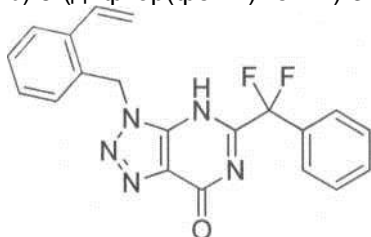
5

Азид натрію (0.852 г, 13.1 ммоль, 1.05 екв.) додали по порціях в розчин хлорметилстріолу (CAS 22570-84-9, 1.91 г, 12.5 ммоль, 1.00 екв.) і DIPEA (0.22 мл, 1.3 ммоль, 0.10 екв.) в ДМСО (12.5 мл) і перемішували протягом 1.5 г при КТ. Суспензію потім перенесли в розчин 2-ціаноацетаміду (1.58 г, 18.7 ммоль, 1.50 екв.) і 20 % водн. NaOH (2.25 мл, 12.5 ммоль, 1.00 екв.) в ДМСО (12.5 мл) і одержану суміш перемішували протягом 3.5 г при КТ. Воду (100 мл) додали при охолодженні на льодяній бані. Через 20 хв суспензію відфільтрували. Осад на фільтрі промили водою (3x 40 мл), ЕЮН (2x 20 мл) і діетиловим ефіром (2x 20 мл) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді безбарвного осаду (2.23 г, 9.15 ммоль, 73 %). ¹H NMR (300 MHz, Ацетон-сіб) δ 7.63-7.56 (m, 1H), 7.3S-7.23 (m, 2H), 7.17 (dd, J=17.3, 11.0 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.90-6.81 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.97 (s, 2H), 5.75 (dd, J=17.3, 1.4 Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.38 (dd, J=11.1, 1.3 Hz, 1H).

10

15

б) 5-(дифтор(феніл)метил)-3-(2-вінілбензил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7(4H)-он



2,2-дифтор-2-фенілацетонітрил (629 мг, 4.11 ммоль, 2.00 екв.) і K₂CO₃ (1.42 г, 10.3 ммоль, 5.00 екв.) додали в розчин 5-аміно-1-(2-вінілбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксаміду (500 мг, 2.06 ммоль, 1.00 екв.) в ДМФ (6.9 мл). Колбу закрили і помістили на масляну баню, попередньо нагріту до 80 °С. Через 3 г, додатково додали 2,2-дифтор-2-фенілацетонітрил (157 мг, 1.03 ммоль, 0.50 екв.) і суміш перемішували протягом ночі при 80 °С. Після охолодження до КТ, воду (10 мл) і 2 М водн. HCl (5.2 мл) додали. Одержану суспензію перемішували протягом 20 хв і потім відфільтрували. Осад на фільтрі промили водою (30 мл), ЕтОН (30 мл) і ефіром (30 мл), і висушили з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді безбарвного осаду (357 мг, 0.941 ммоль, 46 %). HRMS (ESI⁺) 380.1319 (M+H⁺).

20

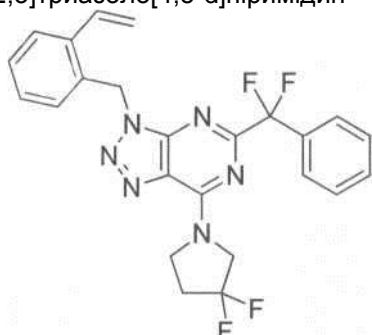
25

с) 7-хлор-5-(дифтор(феніл)метил)-3-(2-вінілбензил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин



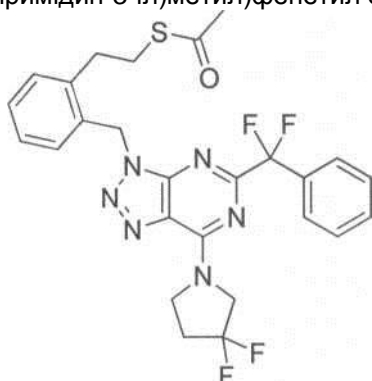
POCl₃ (0.36 мл, 3.9 ммоль, 2.0 екв.) додали в розчин 5-(дифтор(феніл)метил)-3-(2-вінілбензил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7(4H)-ону (0.74 г, 2.0 ммоль, 1.0 екв.) і ДМФ (cat.) в суміші толуолу (14.8 мл) і MeCN (14.8 мл). Одержану суміш перемішували при 80 °С протягом 6 г. Додаткову кількість POCl₃ (0.37 мл, 4.0 ммоль, 1.0 екв.) додали і суміш перемішували протягом ночі при 80 °С. Після охолодження до КТ додали EtOAc (80 мл). Розчин промили водою (30 мл) і сольовим розчином (30 мл). Органічні фази висушили над MgSO₄ і відфільтрували і сконцентрували. Флеш-хроматографія на силікагелі (10 % EtOAc в гексанах) дала сполуку, зазначену в заголовку (617 мг, 1.55 ммоль, 80 %) у вигляді жовтого осаду. HRMS (ESI+) 398.0986 (M+H⁺).

d) 5-(дифтор(феніл)метил)-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3-(2-вінілбензил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин



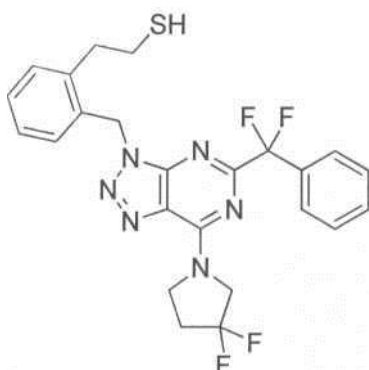
Триетиламін (70 мкл, 0.50 ммоль, 2.5 екв.) додали до суміші 7-хлор-5-(дифтор(феніл)метил)-3-(2-вінілбензил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину (80 мг, 0.20 ммоль, 1.0 екв.) і 3,3-дифторпіролідину гідрохлориду (35 мг, 0.24 ммоль, 1.2 екв.) в CH₂Cl₂ (2 мл). Одержану суміш перемішували протягом ночі при КТ. Леткі компоненти видалили і залишок піддали флеш-хроматографії на силікагелі (10 % EtOAc в гексанах) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (91 мг, 0.19 ммоль, 97 %), у вигляді безбарвного масла. HRMS (ESI+) 469.1758 (M+H⁺).

e) 3-2-((5-(дифтор(феніл)метил)-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)метил)фенетил етантіоат



5-(дифтор(феніл)метил)-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3-(2-вінілбензил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин (20 мг, 0.043 ммоль, 1.0 екв.) об'єднали з ДМФ (0.7 мл), тіооцтовою кислотою (0.012мл, 0.17 ммоль, 4.0 екв.) і Bi₂O₃ (0.2 мг, 0.4 мкмоль, 0.01 екв.) і суміш продули азотом. BrCCl₃ (0.4 мкл, 4 мкмоль, 0.1 екв.) додали і суміш опромінювали побутовою лампою (15 Вт) протягом ночі. Після додавання EtOAc і води шари розділили. Органічний шар промили 5 % водн. LiCl і сольовим розчином. Органічні фази висушили над MgSO₄, відфільтрували і сконцентрували. Флеш-хроматографія на силікагелі (10-40 % EtOAc в гексанах) дала сполуку, зазначену в заголовку (10 мг, 0.018 ммоль, 43 %). HRMS (ESI+) 567.1549 (M+Na⁺).

f) 2-(2-((5-(дифтор(феніл)метил)-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)метил)феніл)етантіол



K_2CO_3 (37 мг, 0.26 ммоль, 2.0 экв.) додали в розчин S-2-((5-(дифтор(феніл)метил)-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-3-іл)метил)фенетил етантіоату (72 мг, 0.13 ммоль, 1.0 экв.) в суміші MeOH (1.0 мл) і ТГФ (0.2 мл). Одержану реакційну суміш

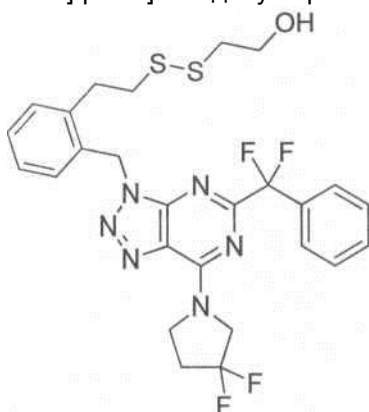
5 перемішували протягом 24 г. Додали EtOAc (30 мл). Органічні фази промили 2 М водн. HCl (20 мл), водою (20 мл) і сольовим розчином (20 мл). Після висушування над $MgSO_4$ і фільтрації, розчинник видалили з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (64 мг, 0.13 ммоль, 96 %), яку використовували безпосередньо для наступних реакцій.

g) 5-[дифтор(феніл)метил]-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-[[2-[2-(піридин-2-ілдисульфаніл)етил]феніл]метил]триазоло[4,5-*d*]піримідин

10 2-(2-((5-(дифтор(феніл)метил)-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-3-іл)метил)феніл)етантіол (20 мг, 0.040 ммоль, 1.0 экв.) додали в розчин 1-хлорбензотриазолу (9.2 мг, 0.060 ммоль, 1.5 экв.) і бензотриазолу (4.7 мг, 0.040 ммоль, 1.0 экв.) в CH_2Cl_2 (0.4 мл) при $-78^\circ C$ і перемішували протягом 1 г при $-20^\circ C$. Піридин-2-тіол (6.6 мг, 0.060

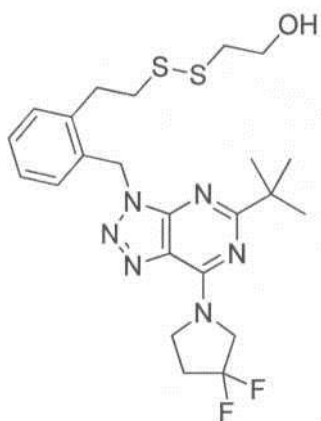
15 ммоль, 1.5 экв.) додали при $-20^\circ C$ і суміш перемішували протягом 6 г. Суміш погасили водною $Na_2S_2O_3$ і насич. водн. $NaHCO_3$. Органічний шар розділили і водну фазу екстрагували CH_2Cl_2 (3 x 10 мл). Об'єднані органічні фази сконцентрували і залишок піддали препаративній ТШХ (20 % EtOAc в гексанах) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (6.5 мг, 0.001 ммоль, 27 %) у вигляді безбарвного масла. HRMS (ESI⁺) 612.1613 ($M+H^+$).

20 Приклад 28
2-[2-[2-[[5-[дифтор(феніл)метил]-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)триазоло[4,5-*d*]піримідин-3-іл]метил]феніл]етилдисульфаніл]етанол

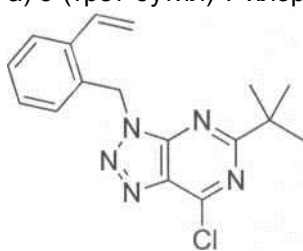


25 Йод (30 мг, 0.12 ммоль, 3.0 экв.) додали по порціях в розчин 2-меркаптоетанолу (0.014 мл, 0.20 ммоль, 5.0 экв.), піридину (0.019 мл, 0.24 ммоль, 6.0 экв.) і 2-(2-((5-(дифтор(феніл)метил)-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-3-іл)метил)феніл)етантіолу (20 мг, 0.040 ммоль, 1.0 экв.) в CH_2Cl_2 (0.3 мл) і MeOH (0.1 мл). Одержану суміш перемішували протягом 2 г при КТ. EtOAc (20 мл) додали і розчин промили сольовим розчином (10 мл). Органічні фази висушили над $MgSO_4$, відфільтрували і сконцентрували. Препаративна ТШХ (5 % EtOAc в CH_2Cl_2) дала сполуку, зазначену в заголовку (9 мг, 0.02 ммоль, 39 %). HRMS (ESI⁺) 579.1613 ($M+H^+$).

30 Приклад 29
2-[2-[2-[[5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)триазоло[4,5-*d*]піримідин-3-іл]метил]феніл]етилдисульфаніл]етанол

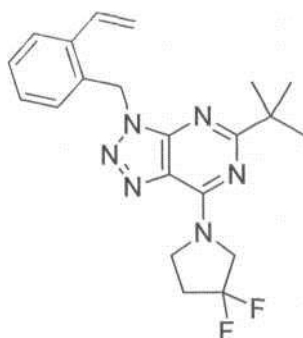


а) 5-(трет-бутил)-7-хлор-3-(2-вінілбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин



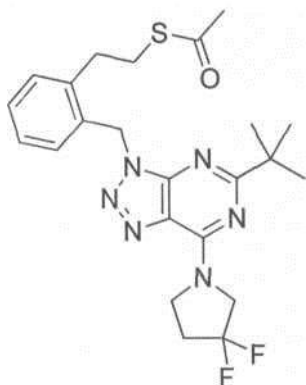
5-аміно-1-(2-вінілбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамід (1.00 г, 4.11 ммоль, 1.00 екв.) розчинили в диметилацетаміді (3.4 мл). Піридин (0.499 мл, 6.17 ммоль, 1.50 екв.) і півалоїлхлорид (0.759 мл, 6.17 ммоль, 1.50 екв.) додали. Одержану суміш перемішували при 85 °C протягом 5.5 г перед додаванням KHCO_3 (2.06 д, 20.6 ммоль, 5.00 екв.). Температуру підвищили до 155 °C і суміш перемішували протягом ночі. Реакційну суміш охолодили до КТ. Воду додали і одержану суспензію відфільтрували. Залишок на фільтрі промили етанолом і ефіром, і висушили з одержанням проміжної сполуки триазолопіримідону (1.22 г). Проміжну сполуку об'єднали з MeCN (11.4 мл), POCl_3 (0.74 мл, 7.9 ммоль, 2.0 екв.) і N,N-діетиланіліном (0.63 мл, 4.0 ммоль, 1.0 екв.). Одержану суміш перемішували при 80 °C протягом ночі. Після охолодження до КТ, EtOAc (80 мл) додали. Розчин промили водою (30 мл) і сольовим розчином (30 мл), висушили над MgSO_4 , відфільтрували і сконцентрували. Флеш-хроматографія на силікагелі (10 % EtOAc в гексанах) дала сполуку, зазначену в заголовку у вигляді жовтого осаду (847 мг, 2.58 ммоль, 63 % за дві стадії). HRMS (ESI+) 328.1327 ($\text{M}+\text{H}^+$).

b) 5-(трет-бутил)-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3-(2-вінілбензил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримідин



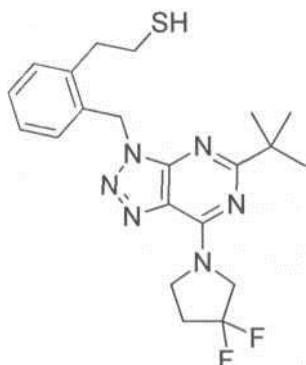
20 5-(трет-бутил)-7-хлор-3-(2-вінілбензил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин (847 мг, 2.58 ммоль, 1.00 екв.) і 3,3-дифторопіролідину гідрохлорид (445 мг, 3.10 ммоль, 1.20 екв.) об'єднали з CH₂Cl₂ (25 мл). Триетиламін (0.90 мл, 6.5 ммоль, 2.5 екв.) додали і одержану суміш перемішували протягом ночі при КТ. Леткі компоненти видалили і залишок піддали флеш-хроматографії на силікагелі (10 % EtOAc в гексанах) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді безбарвного масла (968 мг, 2.43 ммоль, 94 %). HRMS (ESI+) 399.2101 (ESI+H⁺).

с) S-2-((5-(трет-бутил)-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-3-іл)метил)фенетил етантіоат



AIBN (21 мг, 0.13 ммоль, 0.10 экв.) додали в розчин 5-(трет-бутил)-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-(2-вінілбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (500 мг, 1.26 ммоль, 1.0 экв.) і тіооцтової кислоти (0.90 мл, 13 ммоль, 10 экв.) в толуолі (5 мл). Суміш продули азотом протягом 10 хв і нагрівали при температурі кипіння протягом ночі. Додаткову кількість AIBN (21 мг, 0.13 ммоль, 0.10 экв.) додали і суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом додаткових 10 г. Після охолодження до КТ, EtOAc (100 мл) додали. Розчин промили насиченим водним бікарбонатом натрію (2х 40 мл) і сольовим розчином (40 мл). Органічні фази висушили над MgSO₄, відфільтрували і сконцентрували. Флеш-хроматографія на силікагелі (10 % EtOAc в гексанах) дала сполуку, зазначену в заголовку (393 мг, 0.828 ммоль, 66 %).

d) 2-(2-((5-(трет-бутил)-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-3-іл)метил)феніл)етантіол



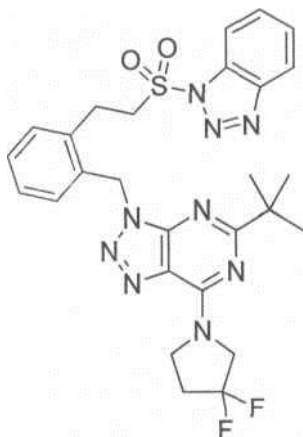
S-2-((5-(трет-бутил)-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-3-іл)метил)фенетил етантіоат (100 мг, 0.211 ммоль, 1.00 экв.) розчинили в MeOH (4.0 мл) і ТГФ (1.0 мл). K₂CO₃ (58 мг, 0.42 ммоль, 2.0 экв.) додали і суміш перемішували протягом ночі. EtOAc (40 мл) додали і розчин промили 2 М водн. HCl (20 мл), водою (20 мл) і сольовим розчином (20 мл). Органічні фази висушили над MgSO₄, відфільтрували і сконцентрували. Неочищений тіол використовували в подальших реакціях без додаткового очищення.

e) 2-[2-[2-[[5-(трет-бутил)-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)триазоло[4,5-*d*]піримідин-3-іл]метил]феніл]етилдисульфаніл]етанол

Йод (35 мг, 0.14 ммоль, 3.0 экв.) додали по порціях в розчин 2-меркаптоетанолу (0.016 мл, 0.23 ммоль, 5.0 экв.), піридину (0.022 мл, 0.28 ммоль, 6.0 экв.) і 2-(2-((5-(трет-бутил)-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-3-іл)метил)феніл)етантіолу (20 мг, 0.046 ммоль, 1.0 экв.) в CH₂Cl₂ (0.3 мл) і MeOH (0.1 мл). Одержану суміш перемішували протягом 8 г при КТ. EtOAc (20 мл) додали і розчин промили сольовим розчином (10 мл). Органічні фази висушили над MgSO₄, відфільтрували і сконцентрували. Препаративна ТШХ (5 % EtOAc в CH₂Cl₂) дала сполуку, зазначену в заголовку (4 мг, 0.008 ммоль, 17 %). HRMS (ESI⁺) 509.1962 (M+H⁺).

Приклад 30

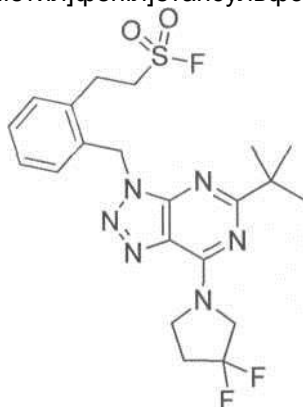
3-[[2-[2-(Бензотриазол-1-ілсульфоніл)етил]феніл]метил]-5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)триазоло[4,5-*d*]піримідин



2-(2-((5-(трет-бутил)-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-3-іл)метил)феніл)етантіол (15 мг, 0.035 ммоль, 1.0.) додали до *N*-хлорбензотриазолу (8.0 мг, 0.052 ммоль, 1.5 екв.) і бензотриазолу (4.1 мг, 0.035 ммоль, 1.0 екв.) в CH₂Cl₂ (0.3 мл) і перемішували протягом 1 г при -78 °С. Потім 2-меркаптоетанол (7 мкл, 0.1 ммоль, 1.5 екв.) додали при -20 °С і суміш нагрівали до КТ. Реакцію погасили шляхом додавання водного Na₂S₂O₃ і насич. водного NaHCO₃. Фази розділили і водну фазу екстрагували CH₂Cl₂ (3х 10 мл). Об'єднані органічні шари сконцентрували під вакуумом і залишок піддали препаративній ТШХ (20 % EtOAc в гексанах) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (2 мг, 3 мкмоль, 10 %). HRMS (ESI⁺) 582.2206 (M+H⁺).

Приклад 31

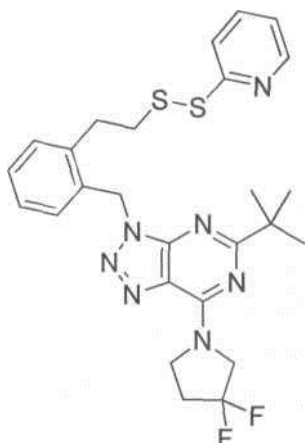
2-[2-[[5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)триазоло[4,5-*d*]піримідин-3-іл]метил]феніл]етансульфонілфторид



N-хлорсукцинімід (20 мг, 0.15 ммоль, 4.0 екв.) повільно додали в розчин в-2-((5-(трет-бутил)-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-3-іл)метил)фенетил етантіоату (18 мг, 0.037 ммоль, 1.0 екв.) в суміші MeCN (0.6 мл) і 2 М водн. HCl (0.12 мл, 0.24 ммоль, 6.5 екв.) при 0 °С. Одержаний розчин перемішували протягом 40 хв. EtOAc (20 мл) і насич. NaHCO₃ (20 мл) додали, і шари розділили. Органічну фазу промили сольовим розчином (20 мл), висушили над MgSO₄, відфільтрували і сконцентрували з одержанням неочищеного сульфонілхлориду, який розчинили в суміші ацетону (0.5 мл) і води (0.025 мл). Фторид калію (10 мг, 0.18 ммоль, 5.0 екв.) додали і суміш перемішували протягом 6.5 г при КТ. EtOAc (20 мл) додали. Органічні фази промили водою (10 мл) і сольовим розчином (10 мл), висушили над MgSO₄, відфільтрували і сконцентрували. Препаративна ТШХ (20 % EtOAc в гексанах) дала сполуку, зазначену в заголовку (9 мг, 0.02 ммоль, 53 %). HRMS (ESI⁺) 483.1780 (M+H⁺).

Приклад 32

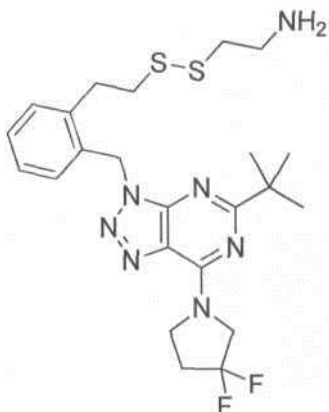
5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3-[[2-[2-(піридин-2-ілдисульфаніл)етил]феніл]метил]триазоло[4,5-*d*]піримідин



За аналогією зі способом, описаним для синтезу 5-[дифтор(феніл)метил]-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-[[2-[2-(піридин-2-ілдисульфаніл)етил]феніл]метил]триазоло[4,5-сЦпіримідину (Приклад 27, стадія д) сполуку, зазначену в заголовку, одержали з 2-(2-((5-(трет-бутил)-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)метил)феніл)етантіолу (20 мг, 0.046 ммоль, 1.0 екв.), піридин-2-тіолу (26 мг, 0.23 ммоль, 5.0 екв.), йоду (35 мг, 0.14 ммоль, 3.0 екв.) і піридину (0.022 мл, 0.28 ммоль, 6.0 екв.) в CH₂Cl₂ (0.3 мл) і виділили за допомогою препаративної ТШХ (6 мг, 0.01 ммоль, 24 %). HRMS (ESI+) 542.1972

Приклад 33

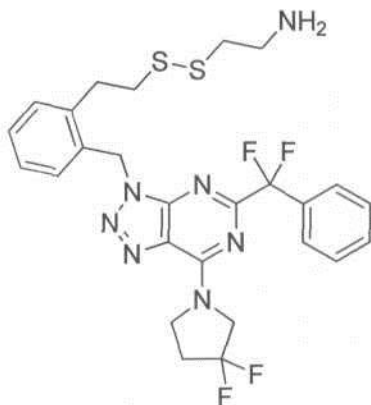
2-[2-[2-[[5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]метил]феніл]етилдисульфаніл]етанамін



За аналогією зі способом, описаним для синтезу 5-[дифтор(феніл)метил]-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-[[2-[2-(піридин-2-ілдисульфаніл)етил]феніл]метил]триазоло[4,5-d]піримідину (Приклад 27, стадія д) сполуку, зазначену в заголовку, одержали з 2-(2-((5-(трет-бутил)-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)метил)феніл)етантіолу (30 мг, 0.069 ммоль, 1.0 екв.), 2-аміноетантіолу (27 мг, 0.35 ммоль, 5.0 екв.), йоду (53 мг, 0.21 ммоль, 3.0 екв.) і піридину (0.034 мл, 0.42 ммоль, 6.0 екв.) в CH₂Cl₂ (1.0 мл) і MeOH (0.3 мл) і виділили за допомогою препаративної ТШХ (20 % MeOH в CH₂Cl₂, 1 % NEt₃) у вигляді масла (5.5 мг, 0.008 ммоль, 16 %). HRMS (ESI+) 508.2118 (M+H⁺).

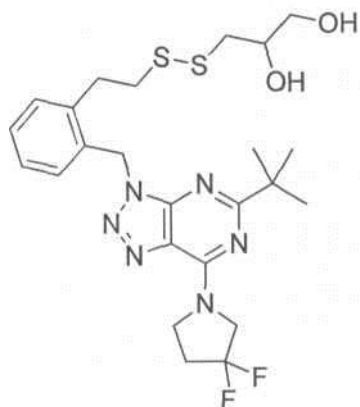
Приклад 34

2-[2-[2-[[5-[дифтор(феніл)метил]-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]метил]феніл]етилдисульфаніл]етанамін



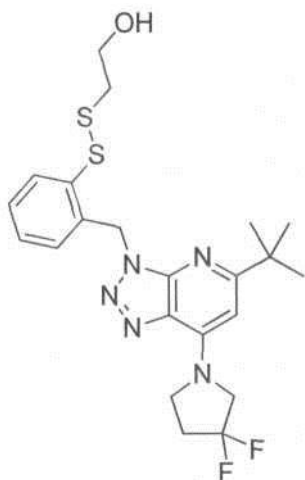
За аналогією зі способом, описаним для синтезу 5-[дифтор(феніл)метил]-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-[[2-[2-(піридин-2-ілдисульфаніл)етил]феніл]метил]триазоло[4,5-d]піримідину (Приклад 27, стадія g) сполуку, зазначену в заголовку, одержали з 2-(2-((5-
 5 (дифтор(феніл)метил)-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)метил)феніл)етантіолу (20 мг, 0.040 ммоль, 1.0 екв.), 2-аміноетантіолу (15 мг, 0.20 ммоль, 5.0 екв.), йоду (30 мг, 0.12 ммоль, 3.0 екв.) і піридину (0.019 мл, 0.24 ммоль, 6.0 екв.) в CH₂Cl₂ (0.5 мл) і MeOH (0.2 мл) і виділили за допомогою препаративної ТШХ (20 % MeOH в CH₂Cl₂, 1 % NEt₃) у вигляді масла (4.5 мг, 0.008 ммоль, 20 %). HRMS (ESI+) 578.1774 (M+H⁺).

Приклад 35
 3-[2-[2-[[5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]метил]феніл]етилдисульфаніл]пропан-1,2-діол

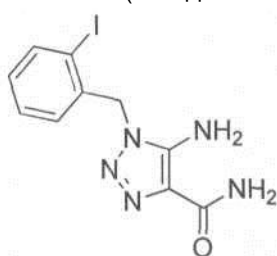


За аналогією зі способом, описаним для синтезу 2-[[2-[[5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]метил]феніл]метилдисульфаніл]етанолу (Приклад 25, стадія b) сполуку, зазначену в заголовку, одержали з S-2-((5-(трет-бутил)-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)метил)бензилбензотіоату (25 мг, 0.058 ммоль, 1.0 екв.) і тіогліцерину (9.4 мг, 0.087 ммоль, 1.5 екв.) і виділили за допомогою препаративної ТШХ (40 % EtOAc в CH₂Cl₂) у вигляді безбарвного масла (22 мг, 0.041 ммоль, 71 %). HRMS (ESI+) 539.2070 (M+H⁺).

Приклад 36
 2-[[2-[[5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]метил]феніл]дисульфаніл]етанол

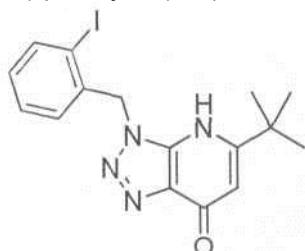


а) 5-аміно-1-(2-йодобензил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамід



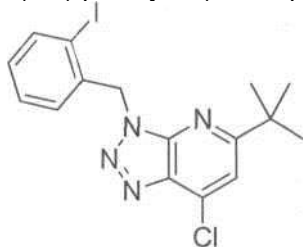
За аналогією зі способом, описаним для синтезу 5-аміно-1-(2-вінілбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксаміду (Приклад 27, стадія а) сполуку, зазначену в заголовку, одержали з 2-йодобензилметансульфонату (CAS 183789-20-0, 6.67 г, 21.4 ммоль, 1.00 екв.) і виділили у вигляді безбарвного осаду (6.32 г, 18.4 ммоль, 86 %). HRMS (ESI+) 344.0010 (M+H⁺).

б) 5-(трет-бутил)-3-(2-йодобензил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-7(4H)-он



5-аміно-1-(2-йодобензил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамід (0.500 г, 1.46 ммоль, 1.00 екв.) розчинили в диметилацетаміді (2.4 мл). Піридин (0.18 мл, 2.2 ммоль, 1.5 екв.) і півалоїлхлорид (0.27 мл, 2.2 ммоль, 1.5 екв.) додали і суміш перемішували при 85 °C протягом 4 г. КНСО₃ (1.01 г, 7.29 ммоль, 5.0 екв.) додали і суміш перемішували при 155 °C протягом ночі. Розчин охолодили до КТ. Воду (100 мл) додали і одержану суспензію відфільтрували. Осад на фільтрі промили водою (50 мл), EtOH (50 мл) і діетиловим ефіром (50 мл), і висушили з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (120 мг, 0.293 ммоль, 20 %) у вигляді безбарвного осаду. HRMS (ESI+) 410.0467 (M+H⁺).

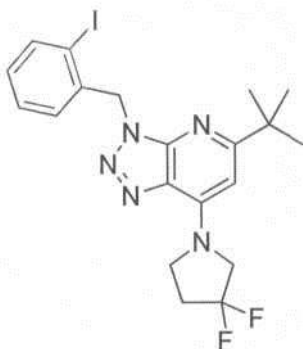
с) 5-(трет-бутил)-7-хлор-3-(2-йодобензил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин



За аналогією зі способом, описаним для синтезу 7-хлор-5-(дифтор(феніл)метил)-3-(2-вінілбензил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину (Приклад 27, стадія с), сполуку, зазначену в заголовку, одержали з 5-(трет-бутил)-3-(2-йодобензил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-7(4H)-

ону (180 мг, 0.440 ммоль, 1.00 екв.) і виділили у вигляді безбарвного осаду (130 мг, 0.304 ммоль, 69 %). HRMS (ESI+) 428.0128 (M+H⁺).

d) 5-(трет-бутил)-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3-(2-йodobензил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин

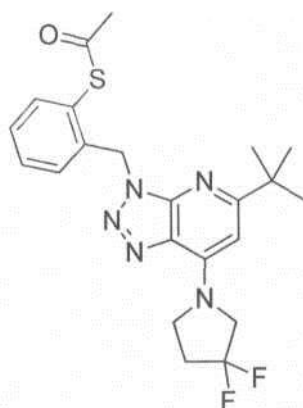


5

За аналогією зі способом, описаним для синтезу 5-(дифтор(феніл)метил)-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3-(2-вінілбензил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину (Приклад 27, стадія d), сполуку, зазначену в заголовку, одержали з 5-(трет-бутил)-7-хлор-3-(2-йodobензил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридину (128 мг, 0.299 ммоль, 1.00 екв.) і виділили у вигляді безбарвного масла (148 мг, 0.299 ммоль, 99 %). HRMS (ESI+) 409.0908 (M+H⁺).

10

e) 5-(2-((5-(трет-бутил)-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-3-іл)метил)феніл)етантіоат

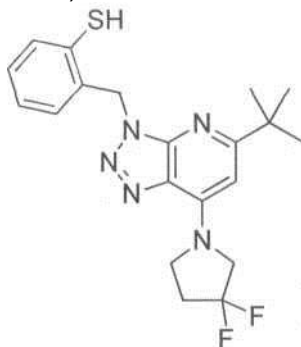


15

5-(трет-бутил)-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3-(2-йodobензил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин (20 мг, 0.040 ммоль, 1.0 екв.) розчинили в толуолі (0.4 мл) і продули азотом. Йодид міді (0.8 мг, 4 мкмоль, 0.1 екв.), 1,10-фенантролін (1.5 мг, 8.0 мкмоль, 0.2 екв.) і тіоацетат калію (6.9 мг, 0.060 ммоль, 1.5 екв.) додали і суміш перемішували при 100 °C протягом 19 г. Воду (20 мл) і EtOAc (20 мл) додали і суміш перемішували протягом 5 хв. Фази розділили і водний шар екстрагували EtOAc (3x 10 мл). Об'єднані органічні шари висушили над MgSO₄, відфільтрували і сконцентрували. Флеш-хроматографія на силікагелі (10 % EtOAc в гексанах) дала сполуку, зазначену в заголовку (17 мг, 0.038 ммоль, 95 %). HRMS (ESI+) 447.1771 (M+H⁺).

20

f) 2-((5-(трет-бутил)-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-3-іл)метил)бензолтіол



25

За аналогією зі способом, описаним для синтезу 2-(2-((5-(трет-бутил)-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)метил)феніл)етантіолу (Приклад

29, стадія d) сполуку, зазначену в заголовку, одержали з S-(2-((5-(трет-бутил)-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]піридин-3-іл)метил)феніл)етантіоату (61 мг, 0.14 ммоль, 1.0 екв.) і виділили у вигляді неочищеного матеріалу (53 мг) для застосування на наступній стадії без очищення.

5 g) 2-[[2-[[5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)триазоло[4,5-д]піримідин-3-іл]метил]феніл]дисульфаніл]етанол

За аналогією зі способом, описаним для синтезу 2-[2-[2-[[5-дифтор(феніл)метил]-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)триазоло[4,5-д]піримідин-3-іл]метил]феніл]етилдисульфаніл]етанолу (Приклад 28), сполуку, зазначену в заголовку, одержали з неочищеного 2-((5-(трет-бутил)-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]піридин-3-іл)метил)бензолтіолу (20 мг, 0.049 ммоль, 1.0 екв.) і меркаптоетанолу і виділили за допомогою препаративної ТШХ (10 % EtOAc в CH₂Cl₂) (11 мг, 0.023 ммоль, 46 %). HRMS (ESI⁺) 481.1645 (M+H⁺).

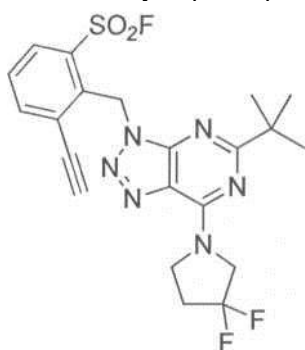
Приклад 37

15 5-трет-бутил-7-(3,3-Дифторопіролідін-1-іл)-3-[[2-(піридин-2-ілдисульфаніл)феніл]метил]триазоло[4,5-д]піримідин

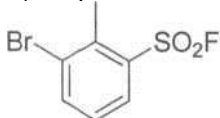
За аналогією зі способом, описаним для синтезу 2-[2-[2-[[5-дифтор(феніл)метил]-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)триазоло[4,5-д]піримідин-3-іл]метил]феніл]етилдисульфаніл]етанолу (Приклад 28) сполуку, зазначену в заголовку, одержали з неочищеного 2-((5-(трет-бутил)-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]піридин-3-іл)метил)бензолтіолу (30 мг, 0.063 ммоль, 1.0 екв.) і 2-меркаптопіридину і виділили за допомогою препаративної ТШХ (20 % EtOAc в гексанах) (20 мг, 0.034 ммоль, 46 %). HRMS (ESI⁺) 584.1312 (M+H⁺).

Приклад 38

2-[[5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)триазоло[4,5-д]піримідин-3-іл]метил]-3-етинілбензолсульфонілфторид

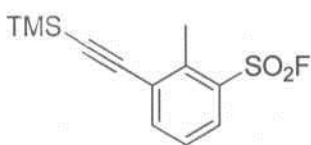


25 а) 3-бромо-2-метилбензол-1-сульфонілфторид



3-бромо-2-метил-бензолсульфонілхлорид (CAS 886501-61-7, 727 мг, 2.70 ммоль, 1.00 екв.) розчинили в ацетоні (8.5 мл) і воді (0.5 мл). Фторид калію (783 мг, 13.5 ммоль, 5.00 екв.) додали і суміш перемішували протягом ночі при КТ. Більшу частину ацетону видалили в потоці азоту. Залишок розділили між EtOAc (100 мл) і водою (20 мл). Водну фазу відкинули. Органічну фазу промили сольовим розчином (20 мл), висушили над MgSO₄, відфільтрували і сконцентрували з одержанням безбарвного осаду (628 мг, 2.48 ммоль, 92 %). HRMS (MALDI⁺) 251.9250 (M⁺).

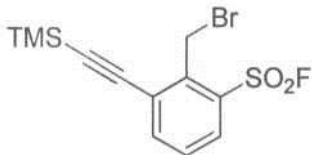
б) 2-метил-3-((триметилсиліл)етиніл)бензол-1-сульфонілфторид



35 3-бромо-2-метилбензол-1-сульфонілфторид (628 мг, 2.48 ммоль, 1.00 екв.), Pd(PPh₃)Cl₂ (174 мг, 0.25 ммоль, 0.10 екв.) і CuI (71 мг, 0.37 ммоль, 0.15 екв.) помістили в 25 мл грушоподібну колбу. Після відкачування і заповнення азотом (2х), MeCN (12.4 мл) додали, з подальшим DIPEA (867 мкл, 4.96 ммоль, 2.00 екв.). Азот барботували через чорний розчин протягом 5 хвилин, перед додаванням TMS-ацетилену (696 мкл, 4.96 ммоль, 2.00 екв.). Колбу закрили і помістили в попередньо нагріту масляну баню (50 °C). Через 3 г додаткову кількість TMS-ацетилену (2.00 екв.) додали і перемішування продовжили при 50 °C протягом ночі. Через 24 г суміш охолодили до КТ, відфільтрували через целіт і розділили між водою і EtOAc. Водну фазу

екстрагували за допомогою EtOAc (3x 20 мл). Об'єднані органічні фази промили водою і сольовим розчином, висушили над MgSO_4 , відфільтрували і сконцентрували. Флеш-хроматографія на силікагелі (0.7 % EtOAc в гексанах) дала коричневе масло, яке затверділо при зберіганні (чистота 94 %, 610 мг, 2.12 ммоль, 85 %). Аналіз NMR показав приблизно 6 % залишкової вихідної сполуки. HRMS (MALDI+) 270.0541 (M^+).

с) 2-(Бромометил)-3-((триметилсиліл)етиніл)бензол-1-сульфонілфторид



2-метил-3-((триметилсиліл)етиніл)бензол-1-сульфонілфторид (26 мг, 0.096 ммоль, 1.00 екв.) об'єднали з NBS (86 мг, 0.48 ммоль, 5.00 екв.), AIBN (2 мг, 0.012 ммоль, 0.13 екв.) і MeCN (0.5 мл). Суміш перемішували протягом ночі при 80 °C. Леткі компоненти видалили і залишок очистили за допомогою препаративної ТШХ з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді безбарвного масла (15 мг, 0.043 ммоль, 48 %). HRMS (MALDI+) 370.9543 ($\text{M}+\text{Na}^+$). (Примітка: реакція не завершується; також не завершується, якщо додають додаткову кількість NBS/AIBN).

d) 2-[[5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]метил]-3-етинілбензолсульфонілфторид

2-(Бромометил)-3-((триметилсиліл)етиніл)бензол-1-сульфонілфторид (30 мг, 0.086 ммоль, 1.00 екв.) об'єднали з ДМФ (0.4 мл), триметиламіном (18 мкл, 0.13 ммоль, 1.5 екв.) і 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідином (CAS 1438465-59-8, 27 мг, 0.095 ммоль, 1.1 екв.). Через 30 хв, суміш розбавили EtOAc (100 мл), промили 5 % водн. LiCl (2x 20 мл) і сольовим розчином (20 мл), висушили над MgSO_4 , відфільтрували і сконцентрували. Флеш-хроматографія на силікагелі (5 % EtOAc в гексанах) дала суміш двох регіоізомерних продуктів алкілювання (14 мг). Суміш розчинили в ТГФ (0.5 мл) і додали триметиламіну тригідрофторид (8.2 мг в 0.1 мл ТГФ, 0.051 ммоль, 2.0 екв.). Через 4 г суміш розбавили EtOAc (15 мл), промили насич. водн. бікарбонатом натрію і сольовим розчином (3 мл кожного). Сушіння над MgSO_4 , фільтрація і концентрування дали неочищений матеріал, який очистили шляхом преп. ТШХ (25 % EtOAc в гексанах) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді безбарвного масла (5 мг, 0.011 ммоль, 13 % за 2 стадії). HRMS (ESI+) 479.1474 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 39

Фармакологічні тести

Наступні тести проводилися для визначення активності сполук формули (I):

Аналіз зв'язування радіоліганда

Афінність сполук даного винаходу відносно канабіноїдних рецепторів CB1 визначали з використанням рекомендованої кількості препаратів мембран (PerkinElmer) клітин нирок ембріона людини (НЕК), що експресують рецептори людини CNR1 або CNR2 в поєднанні з 1.5 або 2.6 нМ [3H]-CP-55,940 (Perkin Elmer) як з радіолігандом, відповідно. Зв'язування проводили в сполучному буфері (50 мМ Tris, 5 мМ MgCl_2 , 2.5 нМ ЕДТА і 0.5 % (мас/об.) вільного від жирних кислот БСА, pH 7.4 для CB1 рецепторів і 50 мМ Tris, 5 мМ MgCl_2 , 2.5 мМ ЕГТА і 0.1 % (мас/об.) вільного від жирних кислот БСА, pH 7.4 для CB2 рецепторів) в загальному об'ємі 0.2 мл протягом 1 г при 30 °C із струшуванням. Реакцію зупинили швидкою фільтрацією через мікрофільтрувальні планшети покриті 0.5 % поліетиленіміном (UniFilter GF/B фільтрувальний планшет; Packard). Зв'язану радіоактивність аналізували для K_i з використанням нелінійного регресійного аналізу (Activity Base, ID Business Solution, Limited), з визначенням K_d значень для [3H] CP55.940 з експериментів по насиченню. Сполуки формули (I) показали прекрасну афінність відносно CB2 рецепторів з афінністю нижче 10 мкМ, більш конкретно від 1 нМ до 3 мкМ і ще більш конкретно від 1 нМ до 100 нМ.

Сполуки відповідно до формули (I) мають активність у вищенаведеному аналізі (K_i), зокрема від 0.5 нМ до 10 мкМ, більш конкретно від 0.5 нМ до 3 мкМ і ще більш конкретно від 0.5 нМ до 100 нМ.

Всі сполуки зв'язувалися з CB2 зі значеннями K_i нижче 3 мкМ і щонайменше 3-кратною селективністю по відношенню до CB1 у відповідному аналізі.

Приклад	CB2 людини Кі [мкМ]	CB1 людини Кі [мкМ]
1	0.016	> 10.000
2	0.011	1.956
3	0.283	> 10.000
4	0.088	3.832
5	0.091	> 10.000
6	0.300	5.361
7	0.006	0.931
8	0.085	1.471
9	0.383	> 10.000
10	0.153	> 10.000
11	0.640	8.000
12	2.497	2.808
13	1.564	> 10.000
14	0.137	> 10.000
15	1.360	5.637
16	0.426	> 10.000
17	0.210	2.289
18	1.029	> 10.000
19	1.372	> 10.000
20	1.304	> 10.000
21	0.729	2.453
22	1.239	6.435
23	1.460	1.454
24	1.127	3.289
25	0.009	0.211
26	0.630	> 10.000
27	0.262	3.039
28	0.138	1.076
29	0.006	0.205
30	0.246	> 10.000
31	0.027	1.357
32	0.072	1.864
33	0.063	0.588
34	0.177	0.230
35	0.005	0.135
36	0.095	0.560
37	0.541	2.577
38	0.001	0,311

цАМФ аналіз

- Клітини CHO, які експресують CB1 або CB2 рецептори людини засіяли за 17-24 годин до експерименту в розмірі 50.000 клітин на лунку в чорні 96 лункові планшети з плоским прозорим дном (Corning Costar #3904) в середовищі DMEM (Invitrogen No. 31331), яке було підтримано 1x HT, з 10 % фетальної телячої сироватки та інкубували при 5 % CO₂ і 37 °C в інкубаторі з контролем вологості. Середовище зростання замінили на бікарбонатний буфер Кребса-Рінгера з 1 mM IBMX та інкубували при 30 °C протягом 30 хв. Сполуки додали до кінцевого аналізованого об'єму 100 мкл та інкубували протягом 30 хв при 30 °C. Використовуючи cAMP-Nano-TRF набір для детекції (Roche Diagnostics) аналіз зупинили додаванням 50 мкл лізуючого реагенту (Tris, NaCl, 1.5 % Triton X100, 2.5 % NP40, 10 % NaN₃) і 50 мкл розчину для детекції (20 мкМ mAb Alexa700-cAMP 1:1, і 48 мкМ Ruthenium-2-ANA-cAMP) і струшували протягом 2 г при кімнатній температурі. Дозволене в часі перенесення енергії вимірювали за допомогою TRF-рідера (Evotec Technologies GmbH), оснащеного ND:YAG лазером як джерелом збудження. Планшет вимірювали двічі при хвилі збудження при 355 нм і емісії з затримкою в 100 не та інтервалом 100 не, загальним часом експозиції 10 с при 730 (ширина смуги 30 нм) або 645 нм (ширина смуги 75 нм), відповідно. FRET сигнал розраховувався таким чином: FRET = T730-Alexa730-P(T645-B645) з P = Ru730-B730/Ru645-B645, де T730 являє собою тестовану лунку,

виміряну при 730 нм, T645 являє собою тестовану лунку, виміряну при 645 нм, B730 і B645 являють собою контрольні буфери при 730 нм і 645 нм, відповідно. Вміст цАМФ визначали за функцією стандартної кривої, що охоплює від 10 мкМ до 0.13 нМ цАМФ.

Значення EC₅₀ визначали з використанням аналізу Activity Base (ID Business Solution, Limited). Значення EC₅₀ для широкого діапазону агоністів канабіноїда згідно з даним аналізом узгоджувалися зі значеннями, опублікованими в науковій літературі.

Аналіз транслокації β-арестину PathHunter™ (DiscoverX)

Клітинна лінія PathHunter™ β-arrestin CHO-K1 CNR1 (номер за каталогом #93-0200C2) і клітинна лінія β-arrestin CHO-K1 CNR2 (номер за каталогом #93-0706C2) були придбані в DiscoverX Corporation. Клітинна лінія була створена для експресії EA фрагмента β-галактозидази, злитого з β-арестином і ProLink компліментарного пептиду, злитого з цільовим рецептором. PathHunter™ білковий аналіз компліментації (DiscoverX Corporation #93-0001) виконали відповідно до протоколу виробника. Планшети для аналізу засіяли з вмістом 7500 (CNR1) і 10000 (CNR2) клітин в 384-лункові планшети (Corning Costar #3707, білі, прозоре дно) в 20 мкл реактиву для висівання клітин 2 (DiscoverX #93-0563R2A). Після інкубації при 37 °C (5 % CO₂, 95 % відносна вологість) протягом ночі, 5 мкл тестованої сполуки додали (кінцева концентрація ДМСО 1 %) та інкубацію продовжили при 30 °C протягом 90 хв. Потім додали реагент для детекції (12 мкл) та інкубацію продовжили при кімнатній температурі протягом 60 хв. Планшети аналізували на хемілюмінесцентний сигнал з використанням рідера Victor ³V (Perkin Elmer).

Приклад А

Вкриті оболонкою таблетки, що містять такі інгредієнти, можуть бути виготовлені звичайним способом:

Інгредієнти	На таблетку	
Ядро:		
Сполука формули (I)	10.0 мг	200.0 мг
Мікрокристалічна целюлоза	23.5 мг	43.5 мг
Гідратована лактоза	60.0 мг	70.0 мг
Повідон К30	12.5 мг	15.0 мг
Карбоксиметилкрохмаль натрію	12.5 мг	17.0 мг
Стеарат магнію	1.5 мг	4.5 мг
(Вага ядра)	120.0 мг	350.0 мг
Оболонка:		
Гідроксипропілметилцелюлоза	3.5 мг	7.0 мг
Поліетиленгліколь 6000	0.8 МГ	1.6 мг
Тальк	1.3 мг	2.6 мг
Оксид заліза (жовтий)	0.8 мг	1.6 мг
Діоксид титану	0.8 мг	1.6 мг

Активний інгредієнт просівають і змішують з мікрокристалічною целюлозою і суміш гранулюють з розчином полівінілпіролідону у воді. Потім гранулят змішують з карбоксиметилкрохмалем натрію і стеаратом магнію і пресують з одержаним ядер масою 120 або 350 мг відповідно. Ядра лакують за допомогою водного розчину/суспензії згаданої вище плівкової оболонки.

Приклад В

Капсули, що містять такі інгредієнти, можуть бути виготовлені звичайним способом:

Інгредієнти	На капсулу
Сполука формули (I)	25.0 мг
Лактоза	150.0 мг
Кукурудзяний крохмаль	20.0 мг
Тальк	5.0 мг

Компоненти просівають і змішують, і ними наповнюють капсули розміру 2.

Приклад С

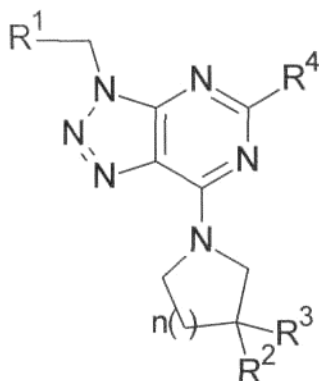
Розчини для ін'єкцій можуть мати наступний склад:

Сполука формули (I)	3.0 мг
Поліетиленгліколь 400	150.0 мг
Оцтова кислота	до pH 5.0
Вода для ін'єкційних розчинів	до 1.0 мл

Активний інгредієнт розчинили в суміші поліетиленгліколь 400 та води для ін'єкцій (частина).
 5 pH довели до 5,0 за допомогою додавання оцтової кислоти. Об'єм довели до 1,0 мл за допомогою додавання залишкової кількості води. Розчин відфільтрували, розлили в пляшечки за допомогою відповідного обладнання і стерилізували.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули (I) :



10 , (I)

де

R¹ являє собою кільце, вибране з фенілу і [1,2,5]оксадіазолілу, де зазначене кільце заміщено одним замісником, вибраним з галосульфонілу, галосульфонілалкілу, ізотіоціанатоалкілу, ізотіоціанато, аміноалкілдисульфанілалкілу, гідроксіалкілдисульфанілалкілу, гідроксіалкілдисульфанілу, аміноалкілдисульфанілу, галогену, алкілу, піридинілдисульфанілалкілу, бензотриазолілсульфонілалкілу, дигідроксіалкілдисульфанілалкілу і піридинілдисульфанілу і можливо додатково заміщено ціано;

R² і R³ незалежно вибрані з водню, гідроксилу, галогену, тіогідроксилу, тіогідроксіазетидинілу, азида, ізотіоціанато і алкілдисульфанілу;

за умови, що щонайменше один з R¹, R² і R³ являє собою групу, що містить сульфоніл, ізотіоціанато, дисульфаніл, тіогідроксил або азида;

R⁴ являє собою алкіл або фенілгалоалкіл; і

p являє собою 0 або 1;

або її фармацевтично прийнятні солі або ефіри.

2. Сполука за п. 1, де R¹ являє собою кільце, вибране з фенілу і [1,2,5]оксадіазолілу, де зазначене кільце заміщено одним замісником, вибраним з галосульфонілу, галосульфонілалкілу, ізотіоціанатоалкілу, ізотіоціанато, галогену, алкілу, гідроксіалкілдисульфанілалкілу, піридинілдисульфанілалкілу, дигідроксіалкілдисульфанілалкілу, і можливо додатково заміщено ціано.

3. Сполука за п. 1 або 2, де R¹ являє собою кільце, вибране з фенілу і [1,2,5]оксадіазолілу, де зазначене кільце заміщено одним замісником, вибраним з фторсульфонілу, фторсульфонілметилу, ізотіоціанатометилу, ізотіоціанато, хлору, метилу, гідроксіетилдисульфанілетилу, фторсульфонілетилу, піридинілдисульфанілетилу, дигідроксіетилдисульфанілетилу, і можливо додатково заміщено ціано.

4. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, де R¹ являє собою фторсульфонілфеніл, фторсульфонілметилфеніл, ізотіоціанатометилфеніл, ізотіоціанатофеніл, хлорфеніл, метил[1,2,5]оксадіазоліл, гідроксіетилдисульфанілетилфеніл, фторсульфонілетилфеніл, піридинілдисульфанілетилфеніл, дигідроксіетилдисульфанілетилфеніл або (фторсульфоніл)(ціано)феніл.

5. Сполука за будь-яким з пп. 1-4, де R² являє собою водень і R³ являє собою гідроксил, тіогідроксил, азида, ізотіоціанато або метилдисульфаніл, або R² і R³ обидва одночасно являють собою фтор.

6. Сполука за будь-яким з пп. 1-5, де R⁴ являє собою трет-бутил або фенілдіфторметил.

7. Сполука за будь-яким з пп. 1-6, де n являє собою 1.
8. Сполука за будь-яким з пп. 1-7, вибрана з наступних:
(2-([5-трет-бутил-7-(3S-3-гідроксипіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)метил)бензол-1-сульфонілфторид;
5 (2-([5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)метил)феніл)метансульфонілфторид;
[2-([5-трет-бутил-7-((3S)-3-гідроксипіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)метил)феніл)метансульфонілфторид;
5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-([2-(ізотіоціанатометилу)феніл)метил]-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
10 (3S)-1-(5-трет-бутил-3-([2-(ізотіоціанатометилу)феніл)метил]-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідін-3-ол;
5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-([2-(ізотіоціанатофеніл)метил]-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
15 2-([5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)метил)бензол-1-сульфонілфторид;
2-([2-([5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)метил)феніл)метил)дисульфаніл)етан-1-амін;
2-([2-([5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)метил)феніл)метил)дисульфаніл)етан-1-ол;
20 2-([2-([5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)метил)феніл)дисульфаніл)етан-1-ол;
2-([2-([5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)метил)феніл)дисульфаніл)етан-1-амін;
25 2-([2-([5-дифтор(феніл)метил]-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)метил)феніл)дисульфаніл)етан-1-амін;
2-([2-([5-дифтор(феніл)метил]-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)метил)феніл)метил)дисульфаніл)етан-1-амін;
2-([5-дифтор(феніл)метил]-7-((3S)-3-гідроксипіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)метил)бензол-1-сульфонілфторид;
30 2-([5-дифтор(феніл)метил]-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)метил)бензол-1-сульфонілфторид;
[2-([5-дифтор(феніл)метил]-7-((3S)-3-гідроксипіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)метил)феніл)метансульфонілфторид;
35 [2-([5-дифтор(феніл)метил]-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)метил)феніл)метансульфонілфторид;
(3S)-1-(5-дифтор(феніл)метил)-3-([2-(ізотіоціанатометилу)феніл)метил]-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідін-3-ол;
5-дифтор(феніл)метил]-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-([2-(ізотіоціанатометилу)феніл)метил]-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
40 5-дифтор(феніл)метил]-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-([2-(ізотіоціанатофеніл)метил]-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
1-(5-трет-бутил-3-([2-хлорфеніл)метил]-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідін-3-тіол;
1-(5-трет-бутил-3-([2-хлорфеніл)метил]-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)азетидин-3-тіол;
45 (3S)-1-(5-трет-бутил-3-([4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-іл)метил]-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідін-3-тіол;
(3R)-1-(5-трет-бутил-3-([4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-іл)метил]-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідін-3-тіол;
(3S)-1-(5-трет-бутил-3-([2-хлорфеніл)метил]-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідін-3-тіол;
50 (3R)-1-(5-трет-бутил-3-([2-хлорфеніл)метил]-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідін-3-тіол;
7-(3-азидопіролідін-1-іл)-5-трет-бутил-3-([4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-іл)метил]-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
55 5-трет-бутил-3-([2-хлорфеніл)метил]-7-(3-ізотіоціанатопіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
5-трет-бутил-7-(3-ізотіоціанатопіролідін-1-іл)-3-([4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-іл)метил]-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
7-(3-азидопіролідін-1-іл)-5-трет-бутил-3-([2-хлорфеніл)метил]-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
60

- 5-[дифтор(феніл)метил]-7-[3-(метилдисульфаніл)піролідин-1-іл]-3-[(4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-іл)метил]-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
3-[(2-хлорфеніл)метил]-5-[дифтор(феніл)метил]-7-[3-(метилдисульфаніл)піролідин-1-іл]-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
- 5 7-(3-азидопіролідин-1-іл)-5-[дифтор(феніл)метил]-3-[(4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-іл)метил]-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
7-(3-азидопіролідин-1-іл)-3-[(2-хлорфеніл)метил]-5-[дифтор(феніл)метил]-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
- 10 3-[(2-хлорфеніл)метил]-5-[дифтор(феніл)метил]-7-(3-ізотіоціанатопіролідин-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
5-[дифтор(феніл)метил]-7-(3-ізотіоціанатопіролідин-1-іл)-3-[(4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-іл)метил]-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
- 2-[[5-[дифтор(феніл)метил]-7-[(3S)-3-гідроксипіролідин-1-іл]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]метил]бензолсульфонілфторид;
- 15 2-[[2-[[5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]метил]феніл]метилдисульфаніл]етанол;
2-[[5-[дифтор(феніл)метил]-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]метил]бензолсульфонілфторид;
- 20 5-[дифтор(феніл)метил]-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3-[[2-[2-(піридин-2-іл)-дисульфаніл]етил]феніл]метил]триазоло[4,5-d]піримідин;
2-[2-[2-[[5-[дифтор(феніл)метил]-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]метил]феніл]етилдисульфаніл]етанол;
- 25 2-[2-[2-[[5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]метил]феніл]етилдисульфаніл]етанол;
3-[[2-[2-(бензотриазол-1-ілсульфоніл)етил]феніл]метил]-5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)триазоло[4,5-d]піримідин;
- 2-[[2-[[5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]метил]феніл]етансульфонілфторид;
- 30 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3-[[2-[2-(піридин-2-іл)дисульфаніл]етил]феніл]метил]триазоло[4,5-d]піримідин;
2-[2-[2-[[5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]метил]феніл]етилдисульфаніл]етанамін;
- 2-[2-[2-[[5-[дифтор(феніл)метил]-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]метил]феніл]етилдисульфаніл]етанамін;
- 35 3-[2-[2-[[5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]метил]феніл]етилдисульфаніл]пропан-1,2-діол;
2-[[2-[[5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]метил]феніл]дисульфаніл]етанол;
- 40 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3-[[2-(піридин-2-іл)дисульфаніл]феніл]метил]триазоло[4,5-d]піримідин; і
2-[[5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]метил]-3-етинілбензолсульфонілфторид.
9. Сполука за будь-яким з пп. 1-8, вибрана з наступних:
- 45 2-((5-трет-бутил-7-[(3S)-3-гідроксипіролідин-1-іл]-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)метил)бензол-1-сульфонілфторид;
(2-[[5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]метил]феніл)метансульфонілфторид;
- 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3-[[2-(ізотіоціанатометил)феніл]метил]-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
- 50 (3S)-1-(5-трет-бутил-3-[[2-(ізотіоціанатометил)феніл]метил]-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідин-3-ол;
5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3-[[2-(ізотіоціанатофеніл)метил]-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
- 2-[[5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]метил]бензол-1-сульфонілфторид;
- 55 1-(5-трет-бутил-3-[(2-хлорфеніл)метил]-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідин-3-тіол;
(3S)-1-(5-трет-бутил-3-[(4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-іл)метил]-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідин-3-тіол;
- 7-(3-азидопіролідин-1-іл)-5-трет-бутил-3-[(4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-іл)метил]-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
- 60

5-трет-бутил-7-(3-ізоціанатопіролідін-1-іл)-3-[(4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-іл)метил]-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин;

5-[дифтор(феніл)метил]-7-[3-(метилдисульфаніл)піролідін-1-іл]-3-[(4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-іл)метил]-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин;

5 7-(3-азидопіролідін-1-іл)-3-[(2-хлорфеніл)метил]-5-[дифтор(феніл)метил]-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин;

2-[[5-[дифтор(феніл)метил]-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)триазоло[4,5-*d*]піримідин-3-іл]метил]бензолсульфонілфторид;

10 2-[2-[2-[[5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)триазоло[4,5-*d*]піримідин-3-іл]метил]феніл]етилдисульфаніл]етанол;

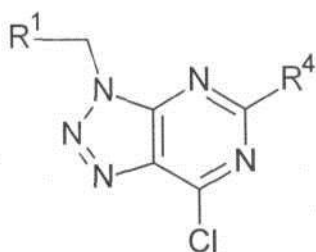
2-[2-[[5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)триазоло[4,5-*d*]піримідин-3-іл]метил]феніл]етансульфонілфторид;

5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-[[2-[2-(піридин-2-іл-дисульфаніл)етил]феніл]метил]триазоло[4,5-*d*]піримідин;

15 3-[2-[2-[[5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)триазоло[4,5-*d*]піримідин-3-іл]метил]феніл]етилдисульфаніл]пропан-1,2-діол; і

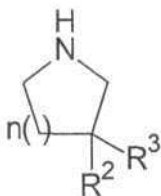
2-[[5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)триазоло[4,5-*d*]піримідин-3-іл]метил]-3-етинілбензолсульфонілфторид.

20 10. Спосіб одержання сполуки за будь-яким з пп. 1-9, за яким проводять взаємодію сполуки формули (А):



(A)

в присутності сполуки формули (В):



(B)

і основи, де R¹-R⁴ і n є такими, як визначено в будь-якому з пп. 1-7.

25 11. Сполука за будь-яким з пп. 1-9, одержана способом за п. 10.

12. Сполука за будь-яким з пп. 1-9 для застосування як терапевтично активної речовини.

13. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким з пп. 1-9 і терапевтично інертний носій.

30 14. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-9 для одержання лікарських засобів для лікування або профілактики болю, невропатичного болю, атеросклерозу, вікової дегенерації жовтої плями, діабетичної ретинопатії, глаукоми, цукрового діабету, запалення, запального захворювання кишечника, ішемічно-реперфузійного пошкодження, гострої печінкової недостатності, фіброзу печінки, фіброзу легенів, фіброзу нирок, системного фіброзу, гострого відторгнення алотрансплантата, хронічної нефропатії алотрансплантата, діабетичної нефропатії, гломерулонефропатії, кардіоміопатії, серцевої недостатності, ішемії/інфаркту міокарда, системного склерозу, термічного пошкодження, печіння, гіпертрофічних рубців, келоїдів, гінгівіту, пірексії, цирозу печінки або раку, регуляції кісткової маси, нейродегенерації, інсульту, транзиторної ішемічної атаки, увеїту, астми, остеопорозу, психіатричних захворювань, психозу, онкології, енцефаліту, малярії, алергії, імунологічних порушень, артриту, шлунково-кишкових розладів, ревматоїдного артриту або алергії.

40 15. Сполука за будь-яким з пп. 1-9 для застосування при лікуванні або профілактиці болю, невропатичного болю, атеросклерозу, вікової дегенерації жовтої плями, діабетичної ретинопатії, глаукоми, цукрового діабету, запалення, запального захворювання кишечника, ішемічно-реперфузійного пошкодження, гострої печінкової недостатності, фіброзу печінки, фіброзу легенів, фіброзу нирок, системного фіброзу, гострого відторгнення алотрансплантата, хронічної

- нефропатії алотрансплантата, діабетичної нефропатії, гломерулонефропатії, кардіоміопатії, серцевої недостатності, ішемії/інфаркту міокарда, системного склерозу, термічного пошкодження, печіння, гіпертрофічних рубців, келоїдів, гінгівіту, пірексії, цирозу печінки або раку, регуляції кісткової маси, нейродегенерації, інсульту, транзиторної ішемічної атаки, увеїту, астми, остеопорозу, психіатричних захворювань, психозу, онкології, енцефаліту, малярії, алергії, імунологічних порушень, артриту, шлунково-кишкових розладів, ревматоїдного артриту або алергії.
- 5 16. Спосіб лікування або профілактики болю, невропатичного болю, атеросклерозу, вікової дегенерації жовтої плями, діабетичної ретинопатії, глаукоми, цукрового діабету, запалення, запального захворювання кишечника, ішемічно-реперфузійного пошкодження, гострої
- 10 печінкової недостатності, фіброзу печінки, фіброзу легенів, фіброзу нирок, системного фіброзу, гострого відторгнення алотрансплантата, хронічної нефропатії алотрансплантата, діабетичної нефропатії, гломерулонефропатії, кардіоміопатії, серцевої недостатності, ішемії/інфаркту міокарда, системного склерозу, термічного пошкодження, печіння, гіпертрофічних рубців,
- 15 келоїдів, гінгівіту, пірексії, цирозу печінки або раку, регуляції кісткової маси, нейродегенерації, інсульту, транзиторної ішемічної атаки, увеїту, астми, остеопорозу, психіатричних захворювань, психозу, онкології, енцефаліту, малярії, алергії, імунологічних порушень, артриту, шлунково-кишкових розладів, ревматоїдного артриту або алергії, за яким вводять ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-9 пацієнтові, який цього потребує.
- 20 17. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-9 для детекції або візуалізації рецепторів CB2.