



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 111640

(13) C2

(51) МПК

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 27/06 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

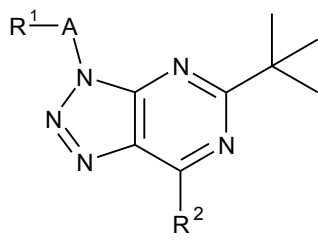
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2014 06094	(72) Винахідник(и):	Адам Жан-Мішель (FR), Біссанц Катерина (FR), Гретер Уве (DE), Кімбара Ацусі (JP), Неттекофен Маттіас (DE), Рьофер Штефан (DE), Роджерс-Еванс Марк (CH)
(22) Дата подання заявки:	05.11.2012	(73) Власник(и):	Ф. ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ, Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel, Switzerland (CH)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	25.05.2016	(74) Представник:	Новікова Лідія Аркадіївна, реєстр. №36
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	11188333.6	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2011/123372; 06.10.2011
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	08.11.2011		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	EP		
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.09.2014, Бюл.№ 17		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	25.05.2016, Бюл.№ 10		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	РСТ/EP2012/071788, 05.11.2012		

(54) ПОХІДНІ [1,2,3]ТРИАЗОЛО[4,5-d]ПІРИМІДИНУ ЯК АГОНІСТИ КАНАБІНОЇДНОГО РЕЦЕПТОРА 2

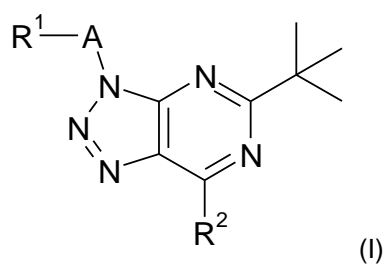
(57) Реферат:

Даний винахід стосується сполуки формули (I):



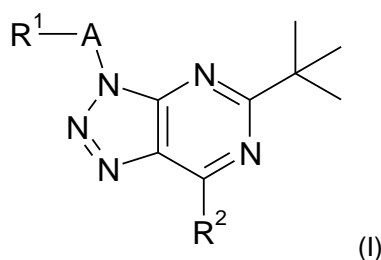
у якій А, R¹ та R² розкриті в описі та формулі винаходу. Сполуку формули (I) можна застосовувати як лікарський засіб, як антагоніст канабіноїдного рецептора 2.

UA 111640 C2



Даний винахід стосується органічних сполук, корисних для лікування та/або профілактики у ссавців і, зокрема, сполук, які є селективними агоністами канабіноїдного рецептора 2. Сполука формули (I), зокрема, є корисною для лікування або профілактики, наприклад, болю, атеросклерозу, вікової макулярної дистрофії, діабетичної ретинопатії, глаукоми, цукрового діабету, запалення, запального захворювання кишечника, ішемічно-реперфузійного ушкодження, гострої печінкової недостатності, фіброзу печінки, фіброзу легень, фіброзу нирок, системного фіброзу, гострого відторгнення алотрансплантата, хронічної нефропатії алотрансплантата, діабетичної нефропатії, гломерулонефропатії, кардіоміопатії, серцевої недостатності, ішемії міокарда, інфаркту міокарда, системного склерозу, термічного ушкодження, опіку, гіпертрофічних рубців, келоїдів, лихоманки при гінгівіті, пухлин або цирозу печінки, регуляції кісткової маси, нейродегенерації, інсульту, швидкоминучого порушення мозкового кровообігу або увеїту.

Даний винахід стосується, зокрема, сполуки формули (I)



у якій

A позначає алкіл, гідроксіалкіл, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{SO}_2-$ або відсутній;

R^1 позначає водень, алкіл, галогеналкіл, гідроксил, алкоксигрупу, галогеналкоксигрупу, феніл, галогенфеніл, алкоксифеніл, галогеналкілфеніл, галогеналкоксифеніл, (галоген)(галогеналкіл)феніл, ціаногеніл, гідроксіалкоксифеніл, алкілсульфонілфеніл, алкілсульфоніламінофеніл, ціаногрупу, циклоалкіл, циклоалкілалкоксигрупу, аміногрупу, (алкілсульфоніл)(алкіл)[1,2,4]триазоліл, (галоген)(діалкіламіно)піридиніл, (алкіл)(окси)піридиніл, нітробензо[1,2,5]оксадіазоліламінопіридиніл, гетероцикліл, алкілгетероцикліл, гідроксигетероцикліл, алкілгетероцикліл, гетероарил, галогенгетероарил, алкілгетероарил, циклоалкілгетероарил або галогеналкілгетероарил, при цьому вказаний гетероцикліл є карбоциклічним кільцем, яке включає від трьох до восьми членів, включаючи принаймні один атом азоту або кисню, і при цьому гетероарил є піридинілом, піразолілом, оксадіазолілом, фуразанілом, тетразолілом або триазолілом;

R^2 позначає галоген або $-\text{NR}^3\text{R}^4$ або $-\text{OR}^5$;

один з R^3 та R^4 позначає водень або алкіл, а інший позначає алкіл або циклоалкіл;

або R^3 та R^4 спільно з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероцикліл або заміщений гетероцикліл, при цьому вказаний гетероцикліл є морфолінілом, піперидинілом, піперазинілом, піролідинілом, 2-окса-6-азаспіро[3.3]гептилом, азетидинілом, тiazолідинілом, тіоморфолінілом, діоксотіоморфолінілом, оксазепанілом, 2-окса-6-азаспіро[3.4]октилом, 6-окса-1-азаспіро[3.3]гептилом, 2-окса-5-азаспіро[3.4]октилом, ізоксазолідинілом, азиридинілом, діоксоізотіазолідинілом або оксопіролідинілом, і при цьому заміщений гетероцикліл є гетероциклілом, який містить від одного до чотирьох замісників, незалежно вибраних з алкілу, галогену, гідроксилу, алкоксигрупи, гідроксіалкілу, карбоксилу, алкоксіалкілу, ціаногрупи, алкіламіногрупи, діалкіламіногрупи, алкілкарбоніламіногрупи, алкілкарбоніл(алкіламіно)групи, фенілу, алкоксикарбонілу, аміноалкілу, алкілпіразолілу або алкілізоксазолілу;

R^5 позначає алкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, галогеналкіл або оксетаніл;

або її фармацевтично прийнятної солі або ефіру;

за умови, що 3-[(2-хлорфеніл)метил]-5-(1,1-диметилетил)-7-(4-морфолініл)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин та N-циклопропіл-5-(1,1-диметилетил)-3-(фенілметил)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-7-амін виключені.

Канабіноїдні рецептори є класом рецепторів клітинної мембрани, що належать до суперсімейства рецепторів, спряжених з G-білком. На сьогодні відомі два підтипи, позначувані як канабіноїдний рецептор 1 (CB1) та канабіноїдний рецептор 2 (CB2). Рецептор CB1 в основному експресується в центральній нервовій системі (наприклад, в мозочковій мигдалині, гіпокампі) і, в меншому ступені, на периферії. Рецептор CB2, кодований геном CNR2, головним чином експресується на периферії, на клітинах імунної системи, таких як макрофаги та 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), та в шлунково-кишковому тракті (Wright, K.L. et al. *Br J Pharmacol* 2008, 153(2), 263-70). Рецептор CB2 також широко розповсюджений в головному мозку, де він виявляється переважно на мікроглії, а не на нейронах (Cabral, G.A. et al. *Br J Pharmacol* 2008, 153(2): 240-51).

Інтерес до агоністів рецептора CB2 безперервно зростає протягом останніх десяти років (зараз надходить 30-40 патентних заявок за рік), оскільки було показано, що декілька раніше відкритих сполук виявляють позитивні ефекти в преклінічних 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), регуляцію 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-реперфузійне ушкодження (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).

Ішемічно-реперфузійне (I/R) ушкодження є основною причиною ушкодження тканини, яке відбувається при таких станах, як інсульт, інфаркт міокарда, серцево-легеневе шунтування та інші операції на судинах, і пересадка органів, а також є основним механізмом ушкоджень рецепторів, що ускладнюють перебіг циркуляторного шоку різної етіології. Усі ці стани характеризуються порушенням нормального кровопостачання, що приводить до недостатньої оксигенації тканин. Повторна оксигенація, наприклад, реперфузія, є остаточним заходом для відновлення нормальної тканинної оксигенації. Однак відсутність кисню та живильних речовин з кровотоку викликає стан, при якому відновлення кровотоку приводить до подальшого ушкодження тканини. Ураження, спричинюване реперфузійним ушкодженням, частково обумовлено запальною відповіддю ушкоджених тканин. Білі кров'яні клітини, які доставляються кров'ю, що повертається, виділяють у відповідь на ушкодження тканини велику кількість факторів запалення, таких як інтерлейкіни, а також вільні радикали. Відновлений кровотік знов викликає надходження кисню усередину клітин, що ушкоджує клітинні білки, ДНК та цитоплазматичну оболонку.

Дистанційне ішемічне preconditionування (RIPC) є стратегією використання внутрішніх захисних можливостей організму проти ушкодження, викликаного ішемією та реперфузією. Ця стратегія зачіпає незвичайне явище, при якому швидкоминуча нелетальна ішемія та реперфузія одного органа або тканини надає стійкості до подальшого випадку "летального" ішемічно-реперфузійного ушкодження у віддаленому органі або тканині. Механізм дії, за яким швидкоминуча ішемія та реперфузія органа або тканини забезпечує захист, на сьогодні є невідомим, хоча було висунуто декілька гіпотез.

Згідно з гуморальною гіпотезою, вважають, що певна ендогенна речовина (наприклад, аденозин, брадікінін, опіоїди, CGRP (кальцитонін-ген-зв'язаний пептид), ендоканабіноїди, ангіотензин I або деякі інші ще не відомі гуморальні фактори), що генерується у віддаленому органі або тканину, надходить в кровотік та активує її відповідний рецептор у тканині-мішені, і таким чином запускає різні внутрішньоклітинні шляхи кардіопротекції, залучені в ішемічне preconditionування.

Нещодавно одержані дані вказують на те, що ендоканабіноїди та їх рецептори, зокрема, CB2, можуть бути залучені до preconditionування та роблять свій внесок в запобігання реперфузійного ушкодження за рахунок знижувальної регуляції запальної відповіді (Pacher, P. et al. *Br J Pharmacol* 2008, 153(2), 252-62). Зокрема, недавні дослідження із застосуванням як інструмента агоністів CB2, продемонстрували ефективність цієї концепції для зниження ішемічно-реперфузійного ушкодження в серці (Defer, N. et al. *Faseb J* 2009, 23(7), 2120-30), головному 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), 1788-800) та нирках (Feizi, A. et al. *Exp Toxicol Pathol* 2008, 60(4-5), 405-10).

Більш того, за останні декілька років зростаючий обсяг літератури свідчить про те, що CB2 може також викликати інтерес в субхронічній та хронічній ситуації. Було показано, що специфічна активація CB1 та CB2 в тваринних моделях хронічних захворювань, обумовлених фіброзом (Garcia-Gonzalez, E. et al. *Rheumatology (Oxford)* 2009, 48(9), 1050-6; Yang, Y.Y. et al. *Liver Int* 2009, 29(5), 678-85), зв'язана з відповідною експресією CB2 в міофібробластах - клітинах, відповідальних за прогресування фіброзу.

Фактично було показано, що активація рецептора CB2 селективним агоністом CB2 виявляє анти-фібротичний ефект при дифузному системному склерозі (Garcia-Gonzalez, E. et al. *Rheumatology (Oxford)* 2009, 48(9), 1050-6), і було визначено, що рецептор CB2 є ключовою

мішенню в експериментальному дермальному фіброзі (Akhmetshina, A. et al. Arthritis Rheum 2009, 60(4), 1129-36), а також в патофізіології печінки, включаючи фіброгенез, зв'язаний 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).

Сполуки за даним винаходом зв'язуються з рецептором CB2 та модулюють його активність, і мають більш низьку активність по відношенню до рецептора CB1.

В даному описі термін "алкіл", окремо або у поєднанні, позначає алкільну групу з лінійним чи розгалуженим ланцюгом, який включає від 1 до 8 атомів вуглецю, зокрема алкільну групу з лінійним чи розгалуженим ланцюгом, який включає від 1 до 6 атомів вуглецю, та в окремому випадку алкільну групу з лінійним чи розгалуженим ланцюгом, який включає від 1 до 4 атомів вуглецю. Прикладами C₁-C₈ алкільних груп з лінійним чи розгалуженим ланцюгом є метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, трет-бутіл, ізомерні пентили, ізомерні гексили, ізомерні гептили та ізомерні октили, зокрема метил, етил, пропіл, бутіл та пентил, в окремому випадку метил, етил, пропіл, ізопропіл, ізобутіл, трет-бутіл та ізопентил. Окремими прикладами алкілу є метил, етил та пентил, зокрема, метил та етил.

Термін "циклоалкіл", окремо або у поєднанні, позначає циклоалкільне кільце, яке включає від 3 до 8 атомів вуглецю, і зокрема циклоалкільне кільце, яке включає від 3 до 6 атомів вуглецю. Прикладами циклоалкілу є циклопропіл, циклобутіл, циклопентил та циклогексил, циклогептил та циклооктил. Окремим випадком "циклоалкілу" є циклопропіл, циклобутіл, циклопентил та циклогексил. Окремим прикладом циклоалкілу є циклогексил.

Термін "алкокси", окремо або у поєднанні, позначає групу формули алкіл-О-, у якій термін "алкіл" має вказані раніше значення, таку як метокси-, етокси-, н-пропокси-, ізопропокси-, н-бутокси-, ізобутокси-, втор-бутокси- та трет-бутоксигрупу, зокрема метоксигрупу.

Термін "окси", окремо або у поєднанні, позначає групу -О-.

Термін "галоген", окремо або у поєднанні, позначає фтор, хлор, бром або йод, зокрема, фтор, хлор або бром, в окремому випадку фтор та хлор. Термін "галоген", у поєднанні з іншою групою, позначає заміщення вказаної групи принаймні одним атомом галогену, зокрема присутність як замісників від одного до п'яти атомів галогену, зокрема від одного до чотирьох атомів галогену, тобто одного, двох, трьох або чотирьох атомів галогену. Галогени є зокрема фтором, бромом та хлором, в окремому випадку фтором та хлором.

Термін "галогеналкіл", окремо або у поєднанні, позначає алкільну групу, що містить як замісник принаймні один атом галогену, зокрема від одного до п'яти атомів галогену, зокрема від одного до трьох атомів галогену. Зокрема "галогеналкіл" є трифторметилом та трифторпропілом. Зокрема, "галогеналкіл" є трифторметилом.

Термін "галогеналкокси", окремо або у поєднанні, позначає алкоксигрупу, що містить як замісник принаймні один атом галогену, зокрема від одного до п'яти атомів галогену, зокрема від одного до трьох атомів галогену. Зокрема, "галогеналкокси"-група є трифторметоксигрупою.

Термін "галогенфеніл", окремо або у поєднанні, позначає фенільну групу, що містить як замісник принаймні один атом галогену, зокрема від одного до трьох атомів галогену. Зокрема, "галогенфеніл" є хлорфенілом, хлорфторфенілом, дихлорфенілом, бромфенілом та хлордифторфенілом.

Терміни "гідроксил" та "гідрокси", окремо або у поєднанні, позначають групу -ОН.

Термін "карбоніл", окремо або у поєднанні, позначає групу -C(O)-.

Термін "аміно", окремо або у поєднанні, позначає первинну аміногрупу (-NH₂), вторинну аміногрупу (-NH-), або третинну аміногрупу (-N=).

Термін "сульфоніл", окремо або у поєднанні, позначає групу -SO₂-.

Термін "фармацевтично прийнятні солі" стосується таких солей, які зберігають біологічну ефективність та властивості вільних основ або вільних кислот, і які не є небажаними з біологічної або іншої точки зору. Такі солі утворюються за участі неорганічних кислот, таких як хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, сірчана кислота, азотна кислота, фосфорна кислота, зокрема хлористоводнева кислота, та 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, мигдалева кислота, метансульфонова кислота, етансульфонова кислота, п-толуолсульфонова кислота, саліцилова кислота, N-ацетилцистеїн. Крім того, такі солі можна одержати шляхом додавання неорганічної основи або органічної основи до вільної кислоти. Солі, одержані з неорганічної основи, включають, без обмеження, солі натрію, калію, літію, амонію, кальцію, магнію. Солі, одержані з органічних основ, включають, без обмеження, солі первинних, вторинних та третинних амінів, заміщених

амінів, включаючи природні заміщені аміни, циклічні аміни та основні іонообмінні смоли, наприклад, ізопропіламін, триметиламін, діетиламін, триетиламін, трипропіламін, етаноламін, лізин, аргінін, N-етилпіперидин, піперидин, поліамінові смоли. Сполука формули (I) може бути також представлена в формі цвітер-іонів. Особливо кращими фармацевтично прийнятними

5 солями сполук формули (I) є солі хлористоводневої кислоти, бромистоводневої кислоти, сірчаної кислоти, фосфорної кислоти та метансульфонової кислоти.

Термін "фармацевтично прийнятні ефіри" означає, що сполуки загальної формули (I) можна дериватизувати по функціональних групах з одержанням похідних, які здатні перетворюватися назад на вихідні сполуки *in vivo*. Приклади таких сполук включають фізіологічно прийнятні та

10 метаболічно лабільні ефірні похідні, такі як метоксиметилові ефіри, метилтіометилові ефіри та півалоїлоксиметилові ефіри. Крім того, будь-які фізіологічно прийнятні еквіваленти сполук загальної формули (I), аналогічні метаболічно лабільним ефірам, які здатні давати вихідні сполуки загальної формули (I) *in vivo*, включені до обсягу даного винаходу.

Якщо одна з вихідних речовин або сполук формули (I) містить одну чи декілька

15 функціональних груп, які є нестабільними або реакційноздатними в умовах реакції на одній чи декількох стадіях синтезу, можна вводити захисні групи (наприклад, описані в такому джерелі: "Protective Groups in Organic Chemistry", T.W. Greene та P.G.M. Wuts, 3rd Ed., 1999, Wiley, New York) до проведення ризикованої стадії способами, добре відомими в даній області техніки. Такі захисні групи можна видаляти на пізніших стадіях синтезу стандартними

20 способами, описаними в літературі. Прикладами захисних груп є трет-бутоксикарбоніл (Boc), 9-флуоренілметилкарбамат (Fmoc), 2-триметилсилілетилкарбамат (Teos), карбобензилокси (Cbz) та п-метоксибензилоксикарбоніл (Moz).

Сполука формули (I) може містити декілька асиметричних центрів та може існувати в формі оптично чистих енантіомерів, сумішей енантіомерів, таких як, наприклад, рацемати, суміші діастереомерів, діастереомерні рацемати або суміші діастереомерних рацематів.

25 Термін "асиметричний атом вуглецю" позначає атом вуглецю з чотирма різними замісниками. Згідно з правилом Кана-Інгольда-Прелога, асиметричний атом вуглецю може мати конфігурацію "R" або "S".

У визначенні радикала R¹ прикладами карбоциклічних кілець, що включають від трьох до

30 восьми членів, які містять принаймні один атом азоту або кисню, є морфолініл, піперидиніл, піперазиніл, піролідиніл, 2-окса-6-азаспіро[3.3]гептил, азетидиніл, 3,3-дифторазетидиніл, 3-гідроксіазетидил, 3-метоксіазетидиніл, тіазолідиніл, тіоморфолініл, діоксотіоморфолініл, оксазепаніл, 2-окса-6-азаспіро[3.4]октил, 6-окса-1-азаспіро[3.3]гептил, 2-окса-5-азаспіро[3.4]октил, азиридиніл, діоксоізотіазолідиніл, оксетаніл, 3-алкілокетаніл, 3-фтороксетаніл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, азетидин-2-оніл, піролідин-2-оніл, піперидин-2-оніл, діоксотіазетидиніл, діоксотіазетидиніл, діоксотіазинаніл, гідроксипіролідиніл та дифторпіролідиніл;

35 У визначенні радикала R¹ окремими прикладами карбоциклічних кілець, що включають від трьох до восьми членів, які містять принаймні один атом азоту або кисню, є морфолініл, піперидиніл, піперазиніл, піролідиніл, азетидиніл, 3,3-дифторазетидиніл, 3-гідроксіазетидил, 3-метоксіазетидиніл, тіоморфолініл, діоксотіоморфолініл, діоксоізотіазолідиніл, оксетаніл, 3-алкілокетаніл, 3-фтороксетаніл, тетрагідрофураніл та піролідин-2-оніл;

У визначенні радикала R¹ окремими прикладами карбоциклічних кілець, що включають від трьох до восьми членів, які містять принаймні один атом азоту або кисню, є морфолініл, піперидиніл, азетидиніл, 3,3-дифторазетидиніл, 3-метоксіазетидиніл, тіоморфолініл, діоксотіоморфолініл, оксетаніл, 3-алкілокетаніл та піролідин-2-оніл;

45 У визначенні радикала R¹ додатковими окремими прикладами карбоциклічних кілець, що включають від трьох до восьми членів, які містять принаймні один атом азоту або кисню, є морфолініл та 2-окса-6-азаспіро[3.3]гептил.

У визначенні радикала R¹ гетероциклілі є краще оксетанілом, тетрагідрофуранілом, 1,1-діоксотіетанілом або 1,1-діоксотетрагідротіофенілом.

50 У визначенні радикала R⁵: алкіл краще є метилом, етилом, ізопропілом або пентилом; циклоалкіл краще є циклопропілом, циклобутилом або циклопентилом, зокрема, циклобутилом або циклопентилом; циклоалкілалкіл краще є циклопропілалкілом або циклопропілетилом;

галогеналкіл краще є трифторпропілом.

55 Даний винахід стосується, зокрема, сполуки формули (I), у якій:

A позначає алкіл, гідроксіалкіл, -CH₂C(O)-, -C(O)-, -SO₂- або відсутній;

R¹ позначає водень, алкіл, галогеналкіл, гідроксил, алкоксигрупу, галогеналкоксигрупу, феніл, галогенфеніл, алкоксифеніл, галогеналкілфеніл, галогеналкоксифеніл, ціанофеніл, гідроксіалкоксифеніл, алкілсульфонілфеніл, алкілсульфоніламінофеніл, ціаногрупу, циклоалкіл,

60

циклоалкілалкоксигрупу, аміногрупу, гетероциклі, алкілгетероциклі, гідроксигетероциклі, алкілгетероциклі, гетероарил або галогенгетероарил, при цьому вказаний гетероциклі є карбоциклічним кільцем, що містить від трьох до восьми членів, які включають принаймні один атом азоту або кисню, і вказаний гетероарил є піридинілом, піразолілом, оксадіазолілом або фуразанілом;

R^2 позначає галоген або $-NR^3R^4$;

один з R^3 та R^4 позначає водень або алкіл, а інший позначає алкіл або циклоалкіл;

або R^3 та R^4 спільно з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклі або заміщений гетероциклі, при цьому вказаний гетероциклі є морфолінілом, піперидинілом, піперазинілом, піролідинілом, 2-окса-6-азаспіро[3.3]гептилом, азетидинілом, тіазолідинілом, тіоморфолінілом, діоксотіоморфолінілом, оксазепанілом, 2-окса-6-азаспіро[3.4]октилом, 6-окса-1-азаспіро[3.3]гептилом, 2-окса-5-азаспіро[3.4]октилом, ізоксазолідинілом, азиридинілом або діоксоізотіазолідинілом, і при цьому заміщений гетероциклі є гетероциклілом, який містить від одного до чотирьох замісників, незалежно вибраних з алкілу, галогену, гідроксилу, алкоксигрупи, гідроксіалкілу, карбоксилу, алкоксіалкілу та ціаногрупи;

або її фармацевтично прийнятної солі чи ефіру;

за умови, що 3-[(2-хлорфеніл)метил]-5-(1,1-диметилетил)-7-(4-морфолініл)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин та N-циклопропіл-5-(1,1-диметилетил)-3-(фенілметил)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-7-амін виключені.

Даний винахід стосується, зокрема, таких сполук:

сполука формули (I), у якій А позначає $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH(OH)CH_2-$, $-CH_2C(O)-$, $-C(O)-$, $-SO_2-$ або відсутній;

сполука формули (I), у якій А позначає алкіл або гідроксіалкіл;

сполука формули (I), у якій А позначає $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)-$ або $-CH(OH)CH_2-$;

сполука формули (I), у якій R^1 позначає водень, алкіл, галогеналкіл, гідроксил, алкоксигрупу, феніл, галогенфеніл, алкоксифеніл, галогеналкілфеніл, галогеналкоксифеніл, алкілсульфонілфеніл, ціанофеніл, циклоалкіл, алкілгетероциклі, гідроксигетероциклі, гетероарил, циклоалкілгетероарил, галогенгетероарил або алкілгетероарил, при цьому вказаний гетероциклі є карбоциклічним кільцем, що містить принаймні один атом азоту, і при цьому гетероарил є піридинілом, піразолілом, оксадіазолілом, тетразолілом або фуразанілом;

сполука формули (I), у якій R^1 позначає водень, алкіл, галогеналкіл, гідроксил, алкоксигрупу, феніл, галогенфеніл, алкоксифеніл, галогеналкілфеніл, галогеналкоксифеніл, ціанофеніл, циклоалкіл, алкілгетероциклі, гідроксигетероциклі, гетероарил або галогенгетероарил, при цьому вказаний гетероциклі є морфолінілом або 2-окса-6-азаспіро[3.3]гептилом, і при цьому гетероарил є піридинілом, піразолілом або оксадіазолілом;

сполука формули (I), у якій R^1 позначає галогеналкіл, феніл, галогенфеніл, галогеналкілфеніл, ціанофеніл, алкілсульфонілфеніл, циклоалкіл, гетероарил, циклоалкілгетероарил, галогенгетероарил або алкілгетероарил, при цьому вказаний гетероарил є піридинілом, піразолілом, оксадіазолілом, тетразолілом або фуразанілом;

сполука формули (I), у якій R^1 позначає галогеналкіл, феніл, галогенфеніл, галогеналкілфеніл, ціанофеніл, циклоалкіл або гетероарил, при цьому вказаний гетероарил є піридинілом, піразолілом або оксадіазолілом;

сполука формули (I), у якій R^1 позначає водень, метил, метоксигрупу, гідроксил, хлорфеніл, бромфеніл, метоксифеніл, трифторметоксифеніл, хлорфторфеніл, циклогексил, дихлорфеніл, трихлорфеніл, гідроксіетоксифеніл, дихлорфторфеніл, (хлор)(трифторметил)феніл, (дихлор)(трифторметил)феніл, метилсульфонілфеніл, метилсульфоніламінофеніл, піридиніл, хлорпіридиніл, дихлорпіридиніл, метилпіролідиніл, оксетаніл, метилоксетаніл, (метилсульфоніл)(метил)[1,2,4]триазоліл, (хлор)(диметиламіно)піридиніл, (метил)(окси)піридиніл, нітробензо[1,2,5]оксадіазоліламінопіридиніл, піразоліл, метилпіперидиніл, морфолініл, 2-окса-6-азаспіро[3.3]гептил, гідроксипіролідиніл, трифторметил, хлордифторфеніл, трифторметилфеніл, ціанофеніл, феніл, тетрагідрофураніл, метил-

[1,2,4]оксадіазоліл, фуразаніл, метилфуразаніл, метил-[1,3,4]оксадіазоліл, метил-[1,3,4]оксадіазоліл, метилтетразоліл, метил-[1,2,4]триазоліл, диметил-[1,2,4]триазоліл, трифторметилпіразоліл, диметилпіразоліл, метил-[1,2,3]триазоліл, трифторметил-[1,2,4]оксадіазоліл, циклопропілтетразоліл або метилфуразаніл;

сполука формули (I), у якій R^1 позначає водень, метил, метоксигрупу, гідроксил, хлорфеніл, бромфеніл, метоксифеніл, трифторметоксифеніл, хлорфторфеніл, циклогексил, дихлорфеніл, гідроксіетоксифеніл, дихлорфторфеніл, метилсульфонілфеніл, метилсульфоніламінофеніл, піридиніл, хлорпіридиніл, дихлорпіридиніл, метилпіролідиніл, оксетаніл, метилоксетаніл, піразоліл, метилпіперидиніл, морфолініл, 2-окса-6-азаспіро[3.3]гептил, гідроксипіролідиніл,

трифторметил, хлордифторфеніл, трифторметилфеніл, ціанофеніл, феніл, тетрагідрофураніл, метил-[1,2,4]оксадіазоліл або фуразаніл;

сполука формули (I), у якій R^1 позначає водень, метил, метоксигрупу, гідроксил, хлорфеніл, бромфеніл, метоксифеніл, трифторметоксифеніл, хлорфторфеніл, циклогексил, дихлорфеніл, піридиніл, хлорпіридиніл, піразоліл, фуразаніл, метилпіридиніл, морфолініл, 2-окса-6-азаспіро[3.3]гептил, гідроксипіролідініл, трифторметил, хлордифторфеніл, трифторметилфеніл, ціанофеніл або феніл;

сполука формули (I), у якій R^1 позначає галогеналкіл, феніл, галогенфеніл, галогеналкілфеніл, ціанофеніл, алкілсульфонілфеніл, циклоалкіл, гетероарил, циклоалкілгетероарил, галогенгетероарил або алкілгетероарил, при цьому гетероарил є піридинілом, піразолілом, оксадіазолілом, тетразолілом або фуразанілом;

сполука формули (I), у якій R^1 позначає хлорфеніл, циклогексил, дихлорфеніл, піридиніл, хлорпіридиніл, дихлорпіридиніл, трифторметил, хлордифторфеніл, трифторметилфеніл, ціанофеніл, феніл, метилсульфонілфеніл, метилтетразоліл, метилфуразаніл або циклопропілтетразоліл;

сполука формули (I), у якій R^1 позначає хлорфеніл, циклогексил, дихлорфеніл, піридиніл, трифторметил, хлордифторфеніл, трифторметилфеніл, ціанофеніл або феніл;

сполука формули (I), у якій R^1 позначає хлорфеніл, метилфуразаніл, хлорпіридиніл, метилсульфонілфеніл або метилтетразоліл;

сполука формули (I), у якій R^2 позначає $-NR^3R^4$;

сполука формули (I), у якій один з R^3 та R^4 позначає водень або етил, а інший позначає етил або циклогексил;

сполука формули (I), у якій R^3 та R^4 спільно з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероцикліл або заміщений гетероцикліл, при цьому вказаний гетероцикліл є піперидинілом, піперазинілом, піролідінілом, морфолінілом, тіазолідінілом, тіоморфолінілом, діоксотіоморфолінілом, оксазепанілом, 2-азетидинілом, 2-окса-6-азаспіро[3.3]гептилом, оксопіролідінілом, 2-окса-6-азаспіро[3.4]октилом, 6-окса-1-азаспіро[3.3]гептилом, ізоксазолідінілом, азиридинілом, діоксоізотіазолідінілом, 2-окса-5-азаспіро[3.4]октилом, і при цьому заміщений гетероцикліл є гетероциклілом, який містить від одного до чотирьох замісників, незалежно вибраних з алкілу, галогену, гідроксилу, гідроксіалкілу, алкоксигрупи, алкоксіалкілу, ціаногрупи, алкіламіногрупи, діалкіламіногрупи, алкілкарбоніламіногрупи, алкілкарбоніл(алкіламіно)групи, фенілу, аміноалкілу, метилпіразолілу та метилізоксазолілу;

сполука формули (I), у якій R^3 та R^4 спільно з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероцикліл або заміщений гетероцикліл, при цьому вказаний гетероцикліл є піперидинілом, піролідінілом або азетидинілом, і вказаний заміщений гетероцикліл є гетероциклілом, який містить від одного до чотирьох замісників, незалежно вибраних з алкілу, галогену, гідроксилу, гідроксіалкілу та алкоксіалкілу;

сполука формули (I), у якій R^3 та R^4 спільно з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють піперидиніл, піролідініл, дифторпіперидиніл, дифторпіролідініл, дифторазетидиніл, (метил)(гідроксил)азетидиніл, гідроксипіролідініл, гідроксиметилпіролідініл, (гідроксиметил)(дифтор)піролідініл, (гідроксил)(дифтор)піролідініл, (гідроксил)(гідроксиметил)піролідініл, тетрафторпіролідініл, 2-окса-6-азаспіро[3.3]гептил, метоксиметилпіролідініл, метилпіперазиніл, морфолініл, азетидиніл, гідроксіазетидиніл, метоксіазетидиніл, диметилморфолініл, метилморфолініл, гідроксиметилморфолініл, тіазолідініл, тіоморфолініл, діоксотіоморфолініл, оксазепаніл, диметилпіролідініл, метоксипіролідініл, метилпіролідініл, гідроксипіперидиніл, (гідроксил)(гідроксиметил)піролідініл, (метил)(гідроксил)піролідініл, 2-окса-6-азаспіро[3.4]октил, 6-окса-1-азаспіро[3.3]гептил, фторпіролідініл, ізоксазолідініл, азиридиніл, (ціано)(фтор)піролідініл, діоксоізотіазолідініл, ціанопіролідініл, 2-окса-5-азаспіро[3.4]октил, дигідроксипіролідініл, оксопіролідініл, метиламінопіролідініл, диметиламінопіролідініл, метилкарбоніламінопіролідініл, метилкарбоніл(метиламінопіролідініл), фенілпіролідініл, метилкарбоніл(етиламінопіролідініл), метоксикарбонілазетидиніл, амінометилпіролідініл, метилпіразолілпіролідініл, метилізоксазолілпіролідініл або метил[1,2,4]оксадіазолілпіролідініл;

сполука формули (I), у якій R^3 та R^4 спільно з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють піперидиніл, піролідініл, дифторпіперидиніл, дифторпіролідініл, дифторазетидиніл, (метил)(гідроксил)азетидиніл, гідроксипіролідініл, гідроксиметилпіролідініл, (гідроксиметил)(дифтор)піролідініл, (гідроксил)(дифтор)піролідініл, (гідроксил)(гідроксиметил)піролідініл, тетрафторпіролідініл, 2-окса-6-азаспіро[3.3]гептил, метоксиметилпіролідініл, метилпіперазиніл, морфолініл, азетидиніл, гідроксіазетидиніл, метоксіазетидиніл, диметилморфолініл, метилморфолініл, гідроксиметилморфолініл,

тіазолідиніл, тіоморфолініл, діоксотіоморфолініл, оксазепаніл, диметилпіролідініл, метоксипіролідініл, метилпіролідініл, гідроксипіперидиніл, (гідроксил)(гідроксиметил)піролідініл, (метил)(гідроксил)піролідініл, 2-окса-6-азаспіро[3.4]октил, 6-окса-1-азаспіро[3.3]гептил, фторпіролідініл, ізоксазолідиніл, азиридиніл, (ціано)(фтор)піролідініл, діоксоізотіазолідиніл, ціанопіролідініл, 2-окса-5-азаспіро[3.4]октил або дигідроксипіролідініл;

сполука формули (I), у якій R^3 та R^4 спільно з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють піперидиніл, піролідініл, дифторпіперидиніл, дифторпіролідініл, дифторазетидиніл, (метил)(гідроксил)азетидиніл, гідроксипіролідініл, гідроксиметилпіролідініл, тетрафторпіролідініл, 2-окса-6-азаспіро[3.3]гептил, метоксиметилпіролідініл, метилпіперазиніл, морфолініл, азетидиніл, гідроксіазетидиніл, метоксіазетидиніл, диметилморфолініл, метилморфолініл, гідроксиметилморфолініл, тіазолідиніл, тіоморфолініл, діоксотіоморфолініл, оксазепаніл, диметилпіролідініл, метоксипіролідініл, метилпіролідініл, гідроксипіперидиніл, (гідроксил)(гідроксиметил)піролідініл, (метил)(гідроксил)піролідініл, 2-окса-6-азаспіро[3.4]октил, 6-окса-1-азаспіро[3.3]гептил, фторпіролідініл, ізоксазолідиніл, азиридиніл, (ціано)(фтор)піролідініл, діоксоізотіазолідиніл, ціанопіролідініл, (гідроксил)(гідроксиметил)піролідініл, 2-окса-5-азаспіро[3.4]октил або дигідроксипіролідініл;

сполука формули (I), у якій R^3 та R^4 спільно з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють дифторпіперидиніл, дифторпіролідініл, дифторазетидиніл, (метил)(гідроксил)азетидиніл, гідроксипіролідініл, гідроксиметилпіролідініл, тетрафторпіролідініл, метоксиметилпіролідініл, (гідроксил)(гідроксиметил)піролідініл або (метил)(гідроксил)піролідініл;

сполука формули (I), у якій R^3 та R^4 спільно з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероцикліл або заміщений гетероцикліл, при цьому вказаний гетероцикліл є піперидинілом, піролідінілом, азетидинілом або 2-окса-6-азаспіро[3.3]гептилом, і при цьому заміщений гетероцикліл є гетероциклілом, який містить від одного до чотирьох замісників, незалежно вибраних з алкілу, галогену, гідроксилу, гідроксіалкілу та алкоксіалкілу;

сполука формули (I), у якій R^3 та R^4 спільно з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють дифторпіперидиніл, дифторпіролідініл, дифторазетидиніл, (метил)(гідроксил)азетидиніл, гідроксипіролідініл, гідроксиметилпіролідініл, тетрафторпіролідініл, метоксиметилпіролідініл, (гідроксил)(гідроксиметил)піролідініл, (метил)(гідроксил)піролідініл або 2-окса-6-азаспіро[3.3]гептил;

сполука формули (I), у якій R^2 позначає гідроксипіролідініл або метилгідроксипіролідініл, зокрема, гідроксипіролідініл; і

сполука формули (I), у якій R^5 позначає метил, етил, ізопропіл, пентил, циклобутил, циклопентил, циклопропілметил, циклопропілетил, трифторпропіл або оксетаніл.

У визначенні радикала R^1 особливо кращими є галогенфеніл, алкілфуразаніл, галогенпіридиніл, алкілсульфонілфеніл та алкілтетразоліл, найкраще - галогенфеніл та алкілтетразоліл.

У визначенні радикала R^1 особливо кращими є хлорфеніл, метилфуразаніл, хлорпіридиніл, метилсульфонілфеніл та метилтетразоліл, ще краще - хлорфеніл та метилтетразоліл.

Особливо краще, якщо R^2 позначає $-NR^3R^4$, а R^3 та R^4 спільно з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гідроксипіролідініл.

Особливо краще, якщо А позначає алкіл, в окремому випадку $-CH_2-$.

Таким чином, даний винахід стосується також такого кращого втілення:

сполука формули (I), у якій:

А позначає алкіл;

R^1 позначає галогенфеніл, алкілфуразаніл, галогенпіридиніл, алкілсульфонілфеніл або алкілтетразоліл; і

R^2 позначає $-NR^3R^4$, а R^3 та R^4 спільно з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гідроксипіролідініл.

Даний винахід стосується також такого кращого втілення:

сполука формули (I), у якій:

А позначає $-CH_2-$;

R^1 позначає хлорфеніл, метилфуразаніл, хлорпіридиніл, метилсульфонілфеніл або метилтетразоліл; і

R^2 позначає $-NR^3R^4$, а R^3 та R^4 спільно з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гідроксипіролідініл.

Даний винахід стосується також такого кращого втілення:

сполука формули (I), у якій:

А позначає алкіл;
 R^1 позначає галогенфеніл або алкілтетразоліл; і
 R^2 позначає $-NR^3R^4$, а R^3 та R^4 спільно з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гідроксипіролідін.

5 Даний винахід стосується також такого кращого втілення:
 сполука формули (I), у якій:

А позначає $-CH_2-$;
 R^1 позначає хлорфеніл або метилтетразоліл; і
 R^2 позначає $-NR^3R^4$, а R^3 та R^4 спільно з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гідроксипіролідін.

10 Даний винахід стосується також, зокрема, сполуки формули (I), вибраної з таких:

5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-морфолін-4-іл-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин;
 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-(піперидин-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин;
 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-

15 *d*]піримідин;

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

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

5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-

d]піримідин;

20 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-*N*-етил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-амін;

5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-*N*-циклогексил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-амін;

5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-*N*, *N*-діетил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-амін;

6-(5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл)-2-окса-6-

азаспіро[3.3]гептан;

25 7-(азетидин-1-іл)-5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин;

5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-(3,3-дифторазетидин-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)азетидин-3-ол;

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

3-ол;

30 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-(3-метоксіязетидин-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин;

(2*S*, 6*R*)-4-(5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл)-2,6-

диметилморфолін;

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

35 (4-(5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл)морфолін-2-

іл)метанол;

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

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

5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-(1,1-діоксо-1λ6-тіоморфолін-4-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-

40 *d*]піримідин;

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

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

диметилморфолін;

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

45 диметилморфолін;

5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-((2*R*, 5*R*)-2,5-диметилпіролідин-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-

d]піримідин;

(*S*)-1-(5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл)піролідин-3-ол;

(*R*)-1-(5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл)піролідин-3-ол;

50 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-(3-метоксипіролідин-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-

d]піримідин;

5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-(2,2-диметилпіролідин-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-

d]піримідин;

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

55 6-(5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл)-2-окса-6-

азаспіро[3.4]октан;

1-(5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл)піперидин-4-ол;

(*S*)-1-(5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл)піперидин-3-ол;

(*R*)-1-(5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл)піперидин-3-ол;

60 1-(5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл)-6-окса-1-

- азаспіро[3.3]гептан;
 (S)-5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-(3-фторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-
 d]піримідин;
 (R)-(1-(5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідін-2-
 5 іл)метанол;
 (S)-(1-(5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідін-2-
 іл)метанол;
 2-(5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)морфолін;
 2-(5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)ізоксазолідин;
 10 7-(азиридин-1-іл)-5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 (R)-5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-(3-фторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-
 d]піримідин;
 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-(3,3,4,4-тетрафторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-
 d]піримідин;
 15 (R)-5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-(2-(метоксиметил)піролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-
 d]піримідин;
 (S)-5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-(2-(метоксиметил)піролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-
 d]піримідин;
 (2S, 4S)-1-(5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)-4-
 20 фторпіролідін-2-карбонітрил;
 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-(1,1-діоксо-1λ6-ізотіазолідин-2-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-
 d]піримідин;
 (4-(5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)морфолін-3-
 іл)метанол;
 25 (R)-1-(5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідін-2-
 карбонітрил;
 (S)-1-(5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідін-2-
 карбонітрил;
 (2S, 3S)-1-(5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)-2-
 30 (гідроксиметил)піролідін-3-ол;
 (2S, 3R)-1-(5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)-2-
 (гідроксиметил)піролідін-3-ол;
 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-(2-окса-5-азаспіро[3.4]окт-5-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-
 d]піримідин;
 35 1-[5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]-3-метилпіролідін-
 3-ол;
 (3R, 4R)-1-[5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]піролідін-
 3,4-діол;
 (3S, 4R)-1-[5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]піролідін-
 40 3,4-діол;
 4-(5-трет-бутил-3-(4-метоксибензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)морфолін;
 4-(5-трет-бутил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)морфолін;
 5-трет-бутил-3-(2-хлор-4-фторбензил)-7-морфолін-4-іл-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-(4-метоксибензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-
 45 d]піримідин;
 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-етил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-(2-метоксietил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-
 d]піримідин;
 2-[5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]етанол;
 50 5-трет-бутил-3-циклогексилметил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-
 d]піримідин;
 5-трет-бутил-3-(3-хлорбензил)-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-
 d]піримідин;
 5-трет-бутил-3-(4-хлорбензил)-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-
 55 d]піримідин;
 5-трет-бутил-3-(2,3-дихлорбензил)-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-
 d]піримідин;
 5-трет-бутил-3-(2,4-дихлорбензил)-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-
 d]піримідин;
 60 5-трет-бутил-3-(2,5-дихлорбензил)-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-

- d]піримідин;
 5-трет-бутил-3-(2,6-дихлорбензил)-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-
 d]піримідин;
 5-трет-бутил-3-(2-хлор-4-фторбензил)-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-
 5 d]піримідин;
 5-трет-бутил-3-(2-хлор-6-фторбензил)-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-
 d]піримідин;
 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3-піридин-2-ілметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-
 d]піримідин;
 10 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3-піридин-3-ілметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-
 d]піримідин;
 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3-піридин-4-ілметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-
 d]піримідин;
 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3-(2,2,2-трифторетил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-
 15 d]піримідин;
 5-трет-бутил-3-(2-хлор-4,5-дифторбензил)-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3Н-
 [1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 5-трет-бутил-3-(2-хлор-3,6-дифторбензил)-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3Н-
 [1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 20 3-(2-бромбензил)-5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-
 d]піримідин;
 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3-(2-трифторметилбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-
 d]піримідин;
 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3-(2-метоксибензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-
 25 d]піримідин;
 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3-(2-трифторметоксибензил)-3Н-
 [1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 2-[5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-
 ілметил]бензонітрил;
 30 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3-фенетил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 2-[5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-1-
 фенілетанон;
 5-трет-бутил-3-[(R)-1-(2-хлорфеніл)етил]-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-
 d]піримідин;
 35 5-трет-бутил-3-[(S)-1-(2-хлорфеніл)етил]-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-
 d]піримідин;
 2-[5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-1-
 фенілетанол;
 5-трет-бутил-3-(2-хлор-3-фторбензил)-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-
 40 d]піримідин;
 5-трет-бутил-3-(2-хлор-5-фторбензил)-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-
 d]піримідин;
 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3-оксетан-3-іл-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин; і
 [5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-(2-
 45 хлорфеніл)метанон.
 Даний винахід стосується також, зокрема, сполуки формули (I), вибраної з таких:
 (3S, 5R)-1-[5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]-5-
 гідроксиметилпіролідин-3-ол;
 {(R)-1-[5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]-4,4-
 50 дифторпіролідин-2-іл}метанол;
 (R)-1-[5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]-4,4-
 дифторпіролідин-3-ол;
 5-трет-бутил-3-(2,6-дихлор-3-фторбензил)-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3Н-
 [1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 55 5-трет-бутил-3-(2-хлорпіридин-3-ілметил)-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3Н-
 [1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 5-трет-бутил-3-(3-хлорпіридин-2-ілметил)-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3Н-
 [1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 5-трет-бутил-3-(2,5-дихлорпіридин-3-ілметил)-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3Н-
 60 [1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;

- 5-трет-бутил-3-(3,6-дихлорпіридин-2-ілметил)-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-(4-метилфуразан-3-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-(3-метил-[1,2,4]оксадіазол-5-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 5-трет-бутил-3-[2-(2-хлорфеніл)етил]-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 5-трет-бутил-3-[2-(3-хлорфеніл)етил]-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 5-трет-бутил-3-[2-(4-хлорфеніл)етил]-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 (S)-1-[5-трет-бутил-3-(4-метоксибензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]піролідін-3-ол;
 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензолсульфоніл)-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-(R)-тетрагідрофуран-3-іл-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-(S)-тетрагідрофуран-3-іл-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 2-[5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-1-(2-хлорфеніл)етанон;
 5-трет-бутил-3-(2,3-дихлор-6-фторбензил)-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-(2-метансульфонілбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-(2-піридин-2-ілетил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-(3-метилоксетан-3-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 2-[5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-1-(3-хлорфеніл)етанон;
 2-[5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-1-(4-хлорфеніл)етанон;
 2-[5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-1-піридин-3-ілетанон;
 2-[5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-1-піридин-4-ілетанон;
 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-(2,3,6-трихлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 5-трет-бутил-3-(2-хлор-3-трифторметилбензил)-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-(2-піридин-3-ілетил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-(2-піридин-4-ілетил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 5-трет-бутил-3-(2,3-дихлор-6-трифторметилбензил)-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 5-трет-бутил-3-(3,4-дихлорпіридин-2-ілметил)-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-(1,1-діоксо-1λ6-тіетан-3-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-(1,1-діоксотетрагідро-1λ6-тіофен-3-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 2-[5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-1-піридин-2-ілетанон;
 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-(5-метил-[1,3,4]оксадіазол-2-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 5-трет-бутил-3-(3-хлорпіридин-4-ілметил)-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;

- 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-(5-метил-[1,2,4]оксадіазол-3-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин;
- 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-(1-метил-1Н-тетразол-5-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин;
- 5 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-(2-метил-2Н-[1,2,4]триазол-3-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин;
- 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-(5-метансульфоніл-4-метил-4Н-[1,2,4]триазол-3-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин;
- {3-[5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-3-ілметил]-5-хлорпіридин-4-іл}диметиламін;
- 10 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-(3-трифторметил-1Н-піразол-4-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин;
- (*S*)-1-[5-трет-бутил-3-(4-метилфуразан-3-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл]піролідін-3-ол;
- 15 (*S*)-1-[5-трет-бутил-3-(3-метил-[1,2,4]оксадіазол-5-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл]піролідін-3-ол;
- (*S*)-1-[5-трет-бутил-3-(3-хлорпіридин-2-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл]піролідін-3-ол;
- (*S*)-1-[5-трет-бутил-3-(3,6-дихлорпіридин-2-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл]піролідін-3-ол;
- 20 (*S*)-1-[5-трет-бутил-3-(2-хлорпіридин-3-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл]піролідін-3-ол;
- (*S*)-1-[5-трет-бутил-3-(2,3-дихлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл]піролідін-3-ол;
- 25 (*S*)-1-[5-трет-бутил-3-(2-трифторметилбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл]піролідін-3-ол;
- (*S*)-1-[5-трет-бутил-3-(2-метансульфонілбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл]піролідін-3-ол;
- 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-(2,5-диметил-2Н-піразол-3-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин;
- 30 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-(3-метил-3Н-[1,2,3]триазол-4-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин;
- 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-(4,5-диметил-4Н-[1,2,4]триазол-3-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин;
- 35 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-(2-метил-1-оксипіридин-3-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин;
- (*S*)-1-[5-трет-бутил-3-(3,4-дихлорпіридин-2-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл]піролідін-3-ол;
- (*S*)-1-[5-трет-бутил-3-(5-метил-[1,2,4]оксадіазол-3-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл]піролідін-3-ол;
- 40 (*S*)-1-[5-трет-бутил-3-(5-метил-[1,3,4]оксадіазол-2-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл]піролідін-3-ол;
- (*S*)-1-[5-трет-бутил-3-(1-метил-1Н-тетразол-5-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл]піролідін-3-ол;
- 45 (*S*)-1-[5-трет-бутил-3-(2-метил-2Н-[1,2,4]триазол-3-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл]піролідін-3-ол;
- (*S*)-1-[5-трет-бутил-3-(4,5-диметил-4Н-[1,2,4]триазол-3-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл]піролідін-3-ол;
- (*S*)-1-[5-трет-бутил-3-(3-метил-3Н-[1,2,3]триазол-4-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл]піролідін-3-ол;
- 50 (*S*)-1-[5-трет-бутил-3-(2,5-диметил-2Н-піразол-3-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл]піролідін-3-ол;
- 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-(3-трифторметил-[1,2,4]оксадіазол-5-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин;
- 55 5-трет-бутил-3-(1-циклопропіл-1Н-тетразол-5-ілметил)-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин;
- (*S*)-1-[5-трет-бутил-3-[2-(7-нітробензо[1,2,5]оксадіазол-4-іламіно)піридин-3-ілметил]-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл]піролідін-3-ол;
- (2*S*, 3*S*)-1-[5-трет-бутил-3-(4-метоксибензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл]-2-гідроксиметилпіролідін-3-ол;
- 60

- (S)-1-[5-трет-бутил-3-(1-циклопропіл-1Н-тетразол-5-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]піролідин-3-ол;
 (S)-1-[5-трет-бутил-3-(2,5-диметил-2Н-[1,2,4]триазол-3-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]піролідин-3-ол;
 5 (S)-1-[5-трет-бутил-3-(2-метил-1-оксипіридин-3-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]піролідин-3-ол;
 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3-(2,5-диметил-2Н-[1,2,4]триазол-3-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 (2S, 3S)-1-[5-трет-бутил-3-(4-метилфуразан-3-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]-2-гідроксиметилпіролідин-3-ол;
 10 (2S, 3S)-1-[5-трет-бутил-3-(1-метил-1Н-тетразол-5-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]-2-гідроксиметилпіролідин-3-ол;
 (2S, 3S)-1-[5-трет-бутил-3-(1-циклопропіл-1Н-тетразол-5-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]-2-гідроксиметилпіролідин-3-ол;
 15 (2S, 3S)-1-[5-трет-бутил-3-(3-хлорпіридин-2-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]-2-гідроксиметилпіролідин-3-ол;
 (2S, 3S)-1-[5-трет-бутил-3-(2-метансульфонілбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]-2-гідроксиметилпіролідин-3-ол;
 (2S, 3S)-1-[5-трет-бутил-3-(2-метил-2Н-[1,2,4]триазол-3-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]-2-гідроксиметилпіролідин-3-ол;
 20 (2S, 3S)-1-[5-трет-бутил-3-(4,5-диметил-4Н-[1,2,4]триазол-3-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]-2-гідроксиметилпіролідин-3-ол;
 (2S, 3S)-1-[5-трет-бутил-3-(3-метил-3Н-[1,2,3]триазол-4-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]-2-гідроксиметилпіролідин-3-ол;
 25 (2S, 3S)-1-[5-трет-бутил-3-(2-хлорпіридин-3-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]-2-гідроксиметилпіролідин-3-ол;
 5-трет-бутил-3-(4-метилфуразан-3-ілметил)-7-(3,3,4,4-тетрафторпіролідин-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 5-трет-бутил-3-(3-метил-[1,2,4]оксадіазол-5-ілметил)-7-(3,3,4,4-тетрафторпіролідин-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 30 5-трет-бутил-3-(5-метил-[1,3,4]оксадіазол-2-ілметил)-7-(3,3,4,4-тетрафторпіролідин-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 5-трет-бутил-3-(1-метил-1Н-тетразол-5-ілметил)-7-(3,3,4,4-тетрафторпіролідин-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 35 5-трет-бутил-3-(4,5-диметил-4Н-[1,2,4]триазол-3-ілметил)-7-(3,3,4,4-тетрафторпіролідин-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 5-трет-бутил-3-(3-метил-3Н-[1,2,3]триазол-4-ілметил)-7-(3,3,4,4-тетрафторпіролідин-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 5-трет-бутил-3-(4-метилфуразан-3-ілметил)-7-(2-окса-6-азаспіро[3.3]гепт-6-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 40 5-трет-бутил-3-(3-метил-[1,2,4]оксадіазол-5-ілметил)-7-(2-окса-6-азаспіро[3.3]гепт-6-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 5-трет-бутил-3-(5-метил-[1,3,4]оксадіазол-2-ілметил)-7-(2-окса-6-азаспіро[3.3]гепт-6-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 45 5-трет-бутил-3-(1-метил-1Н-тетразол-5-ілметил)-7-(2-окса-6-азаспіро[3.3]гепт-6-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 5-трет-бутил-3-(1-циклопропіл-1Н-тетразол-5-ілметил)-7-(2-окса-6-азаспіро[3.3]гепт-6-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 5-трет-бутил-3-(4,5-диметил-4Н-[1,2,4]триазол-3-ілметил)-7-(2-окса-6-азаспіро[3.3]гепт-6-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 50 5-трет-бутил-3-(3-метил-3Н-[1,2,3]триазол-4-ілметил)-7-(2-окса-6-азаспіро[3.3]гепт-6-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 5-трет-бутил-3-(2-метансульфонілбензил)-7-(2-окса-6-азаспіро[3.3]гепт-6-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 55 5-трет-бутил-3-(3-хлорпіридин-2-ілметил)-7-(2-окса-6-азаспіро[3.3]гепт-6-ил)-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]піролідин-3-он;
 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-(3,3-диметилпіролідин-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 60 {1-[5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]піролідин-3-

- іл}метиламін;
 {1-[5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл]піролідин-3-іл}диметиламін;
 N-{(S)-1-[5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл]піролідин-3-іл}ацетамід;
 N-{(R)-1-[5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл]піролідин-3-іл}ацетамід;
 N-{1-[5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл]піролідин-3-іл}-N-метилацетамід;
 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-(3-фенілпіролідин-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин;
 N-{1-[5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл]піролідин-3-іл}-N-етилацетамід;
 метиловий ефір 1-[5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл]азетидин-3-карбонової кислоти;
 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-(3-метилпіролідин-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин;
 C-{(S)-1-[5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл]піролідин-2-іл}метиламін;
 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-[2-(1-метил-1Н-піразол-3-іл)піролідин-1-іл]-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин;
 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-[2-(2-метил-2Н-піразол-3-іл)піролідин-1-іл]-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин;
 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-[2-(3-метилізоксазол-5-іл)піролідин-1-іл]-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин;
 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-[2-(3-метил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)піролідин-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]піролідин-3-ол;
 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-циклобутокси-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин;
 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-(оксетан-3-ілокси)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин;
 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-метокси-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин;
 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-етокси-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин;
 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-ізопропокси-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин;
 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-циклопропілметокси-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин;
 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-(1-циклопропілетокси)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин;
 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-циклопентилокси-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин;
 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-(2,2-диметилпропокси)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин;
 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-(2,2,2-трифтор-1-метилетокси)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин;
 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-((S)-2,2,2-трифтор-1-метилетокси)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин;
 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-((R)-2,2,2-трифтор-1-метилетокси)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин;
 (3S)-1-(3-бензил-5-трет-бутилтриазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл)піролідин-3-ол;
 1-(5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл)піролідин-3-ол;
 (R)-1-(5-трет-бутил-3-((1-метил-1Н-тетразол-5-іл)метил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл)піролідин-3-ол;
 1-(5-трет-бутил-3-((1-метил-1Н-тетразол-5-іл)метил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл)піролідин-3-ол;
 (S)-1-(5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл)-3-метилпіролідин-3-ол;
 (R)-1-(5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл)-3-метилпіролідин-3-ол;
 (S)-1-(5-трет-бутил-3-(2-(трифторметил)бензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл)-3-метилпіролідин-3-ол;
 (R)-1-(5-трет-бутил-3-(2-(трифторметил)бензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл)-3-метилпіролідин-3-ол;
 (S)-1-(5-трет-бутил-3-(2-(метилсульфоніл)бензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл)-3-метилпіролідин-3-ол;
 (R)-1-(5-трет-бутил-3-(2-(метилсульфоніл)бензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл)-3-метилпіролідин-3-ол;
 (S)-1-(5-трет-бутил-3-((3-хлорпіридин-2-іл)метил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл)-3-

метилпіролідін-3-ол;

(R)-1-(5-трет-бутил-3-((3-хлорпіридин-2-іл)метил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл)-3-метилпіролідін-3-ол;

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

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

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

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

(S)-1-(5-трет-бутил-3-((1-метил-1Н-тетразол-5-іл)метил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл)-3-метилпіролідін-3-ол;

(R)-1-(5-трет-бутил-3-((1-метил-1Н-тетразол-5-іл)метил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл)-3-метилпіролідін-3-ол;

(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)-3-метилпіролідін-3-ол;

(R)-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)-3-метилпіролідін-3-ол;

(S)-1-(5-трет-бутил-3-(3,3,3-трифторпропіл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл)-3-метилпіролідін-3-ол;

(R)-1-(5-трет-бутил-3-(3,3,3-трифторпропіл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл)-3-метилпіролідін-3-ол;

(S)-1-(5-трет-бутил-3-((1-циклопропіл-1Н-тетразол-5-іл)метил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл)-3-метилпіролідін-3-ол; і

(R)-1-(5-трет-бутил-3-((1-циклопропіл-1Н-тетразол-5-іл)метил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл)-3-метилпіролідін-3-ол.

Даний винахід стосується, зокрема, сполуки формули (I), вибраної з таких:

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

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

5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-(3,3-дифторазетидин-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)-3-метилазетидин-3-ол;

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

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

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

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

(2S, 3S)-1-(5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл)-2-(гідроксиметил)піролідін-3-ол;

1-[5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл]-3-метилпіролідін-3-ол;

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

5-трет-бутил-3-(2,6-дихлорбензил)-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин;

5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-піридин-2-ілметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин;

5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-піридин-3-ілметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин;

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

5-трет-бутил-3-(2-хлор-3,6-дифторбензил)-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин;

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

d]піримідин;

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

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

5-трет-бутил-3-[(R)-1-(2-хлорфеніл)етил]-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин; і

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

Даний винахід стосується, зокрема, сполуки формули (I), вибраної з таких:

5-трет-бутил-3-(3-хлорпіридин-2-ілметил)-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;

5-трет-бутил-3-(3,6-дихлорпіридин-2-ілметил)-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;

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

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

(S)-1-[5-трет-бутил-3-(4-метилфуразан-3-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]піролідін-3-ол;

(S)-1-[5-трет-бутил-3-(3-хлорпіридин-2-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]піролідін-3-ол;

(S)-1-[5-трет-бутил-3-(2-хлорпіридин-3-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]піролідін-3-ол;

(S)-1-[5-трет-бутил-3-(2-метансульфонілбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]піролідін-3-ол;

(S)-1-[5-трет-бутил-3-(1-метил-1Н-тетразол-5-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]піролідін-3-ол;

(S)-1-[5-трет-бутил-3-(1-циклопропіл-1Н-тетразол-5-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]піролідін-3-ол;

5-трет-бутил-3-(4-метилфуразан-3-ілметил)-7-(3,3,4,4-тетрафторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;

5-трет-бутил-3-(3-хлорпіридин-2-ілметил)-7-(2-окса-6-азаспіро[3.3]гепт-6-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;

5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-((R)-2,2,2-трифтор-1-метилетокси)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;

(S)-1-(5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)-3-метилпіролідін-3-ол;

(R)-1-(5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)-3-метилпіролідін-3-ол;

(S)-1-(5-трет-бутил-3-(2-(трифторметил)бензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)-3-метилпіролідін-3-ол;

(R)-1-(5-трет-бутил-3-(2-(трифторметил)бензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)-3-метилпіролідін-3-ол;

(S)-1-(5-трет-бутил-3-(2-(метилсульфоніл)бензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)-3-метилпіролідін-3-ол; і

(R)-1-(5-трет-бутил-3-(2-(метилсульфоніл)бензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)-3-метилпіролідін-3-ол.

Особливо кращими є такі сполуки формули (I):

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

(S)-1-[5-трет-бутил-3-(4-метилфуразан-3-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]піролідін-3-ол;

(S)-1-[5-трет-бутил-3-(3-хлорпіридин-2-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]піролідін-3-ол;

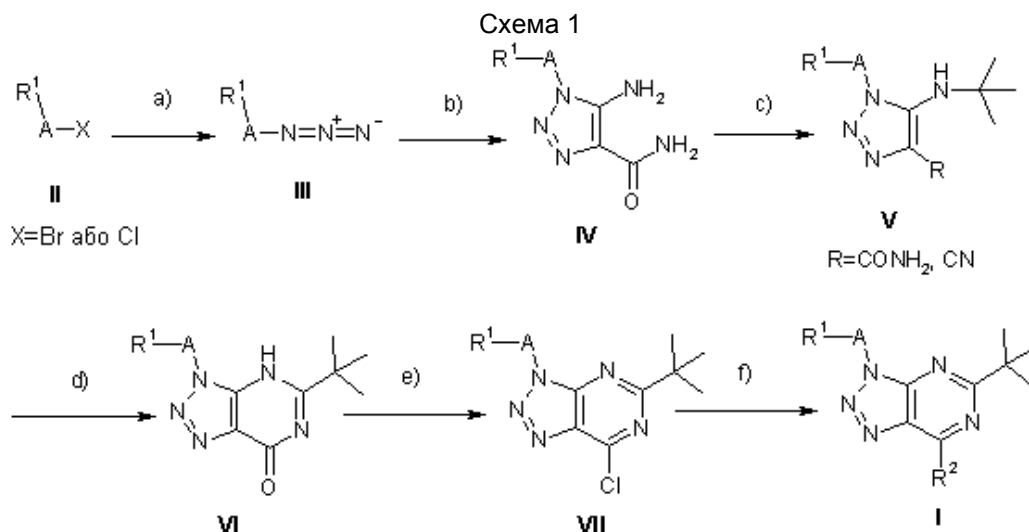
(S)-1-[5-трет-бутил-3-(2-метансульфонілбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]піролідін-3-ол; і

(S)-1-[5-трет-бутил-3-(1-метил-1Н-тетразол-5-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]піролідін-3-ол.

Особливо кращою сполукою є (S)-1-(5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідін-3-ол.

Одержання сполук формули (I) за даним винаходом можна проводити паралельними або

збіжними шляхами синтезу. Синтез сполук за даним винаходом представлений на нижченаведених схемах. Навички, потрібні для проведення реакцій та очистки одержуваних продуктів, доступні фахівцям в даній області техніки. Замісники та індекси, використовувані в нижченаведеному описі способів, мають значення, розкриті раніше в даному тексті, якщо не вказано протилежне. Більш конкретно, сполуки формули (I) можна одержувати способами, розкритими нижче, способами, представленими в прикладах, або аналогічними способами. Придатні умови реакцій для конкретних стадій синтезу відомі фахівцю в даній області техніки. Крім того, в літературі описані умови проведення реакцій, що впливають на наведені реакції (див., наприклад: Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, New York, NY. 1999). Автори винаходу вважають зручним проводити дані реакції в присутності розчинника або без нього. По відношенню до природи використовуваного розчинника не накладається жодних особливих обмежень, за умови, що розчинник не виявляє небажаного впливу на перебіг реакції або на використовувані реагенти, і що він є здатним розчиняти реагенти, принаймні, в певному ступені. Описані реакції можуть проходити в широкому діапазоні температур, і точна температура реакції є несуттєвою у світлі даного винаходу. Описані реакції зручно проводити в інтервалі температур між -78 °C та температурою флегми. Час, необхідний для проходження реакції, також може змінюватися в широкому діапазоні, в залежності від багатьох факторів, зокрема від температури реакції та природи реагентів. При цьому звичайно достатньо інтервалу від 0,5 години до декількох діб для одержання бажаних проміжних продуктів та кінцевих сполук. Послідовність реакцій не обмежена представленою на схемах, навпаки, в залежності від вихідних речовин та їх відносної реакційної здатності, послідовність реакційних стадій можна легко змінювати. Вихідні речовини або є у продажу, або їх можна одержати способами, аналогічними способам, представленим нижче, способами, описаними в цитованих джерелах в описі або прикладах, або способами, відомими в даній області техніки.



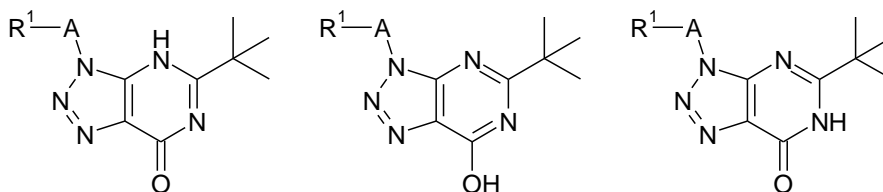
а) Галіди II або є у продажу, або їх можна синтезувати способами, відомими в даній області техніки. Галіди II зручно вводити в реакцію з азидом натрію в придатному розчиннику, такому як ацетонітрил, етанол або ДМФ, з одержанням азидних похідних III. В інших кращих умовах використовують такі розчинники, як DMA, NMP або ДМСО, ще краще - NMP та ДМСО. В полярних апротонних розчинниках, таких як NMP та ДМСО, реакцію алкілування звичайно можна проводити при більш низькій температурі, ніж, наприклад, в ацетонітрилі, часто при температурі від кімнатної до 40 °C (як, наприклад, у випадку BnCl, 1-хлор-2-(хлорметил)бензолу або PMB-Cl; це залежить, зрозуміло, від реакційної здатності галідів II), що забезпечує поліпшене вікно безпечності процесу (обережно: відомо, що органічні азиди потенційно небезпечні, і завжди слід ретельно оцінювати безпечність процесу). Внесення води може створювати перевагу, оскільки це підвищує розчинність азиду натрію та забезпечує більш стійкий кінетичний профіль, тому що вода сприяє розчиненню твердих грудок NaN₃. Це може також приводити до кращої фільтрувальності кінцевої азидної реакційної суміші. Фільтрація реакційної суміші може бути потрібною, наприклад, якщо подальше циклоприєднання проводять в безперервному режимі в реакторах з вузькими каналами. Азид не виділяють, і його розчин простіше вводити на наступній стадії. Це також дозволяє обійтися без виділення, яке може

також викликати проблеми з технікою безпеки.

б) Похідні триазолу IV можна одержати шляхом [3+2] циклоприєднання азидних похідних III з 2-ціаноацетамідом в присутності придатної основи, такої як метоксид натрію або етоксид натрію, в придатному розчиннику, такому як метанол, етанол або ДМФ. Інші кращі умови включають введення в реакцію азида з 2-ціаноацетамідом в розчинниках, таких як NMP або ДМСО, в присутності гідроксиду натрію. Періодичний процес звичайно проводять при температурі від кімнатної до 50 °С, краще між кімнатною температурою та 40 °С (увага: безпечність процесу завжди слід ретельно оцінювати). Процес циклоприєднання також піддається переведенню в безперервний режим (з даного питання див. таку літературу: Org. Process Res. Dev., 2009, 13 (6), pp 1401-1406), і в цьому випадку температуру реакції можна підвищувати до 50 °С та вище, наприклад, (без обмеження) між 50 °С та 90 °С, краще між 60 °С та 70 °С.

с) Похідні триазолу V можна одержати ацилюванням IV за допомогою ацилгаліду в присутності основи, такої як DIEA, DMAP, піридин тощо. Спостерігалось подвійне ацилювання та утворення нітрильних побічних продуктів. Це має місце в значній мірі при використанні, наприклад, піридину як розчинника. Однак дане явище можна мінімізувати при використанні DMA або NMP, краще DMA, як розчинника замість піридину. Кращі умови включають використання 1,0-2 екв. піридину та півалоїлхлориду, краще від 1,0 до 1,5 екв., краще близько 1,5 екв. при 50-100 °С, краще між 75-85 °С. Ці висококиплячі полярні розчинники дозволяють також скорочувати подальшу стадію циклізації, що істотно спрощує процес.

д) Похідні тiazолопіримідину VI можна одержати шляхом внутрішньомолекулярної циклізації похідного триазолу V в присутності основи, такої як KHCO_3 , Na_2CO_3 , та води, як в присутності, так і за відсутності розчинника, такого як метанол, етанол, діоксан та толуол. Інші кращі умови включають застосування DMA або NMP як розчинників, краще DMA. Цю реакцію можна проводити в присутності KHCO_3 при 130-170 °С, краще між 140 та 160 °С. Сполука VI може існувати у вигляді таутомера або суміші таутомерів, наприклад:



е) Хлориди VII можна одержати реакцією сполуки VI з хлоруючим реагентом, таким як POCl_3 , SOCl_2 або $(\text{COCl})_2$, в присутності придатної основи, такої як N, N-діетиламілін, лутидин або піридин. Інші кращі умови включають застосування реагенту Вільсмейера як хлоруючого агента. Його можна також одержувати *in situ* в ході реакції оксалілхлориду з ДМФ. Хлорування можна проводити, наприклад, в ацетонітрилі, ДХМ або AcOEt , краще в ДХМ. Ці умови дозволяють застосовувати м'який температурний режим реакції і, наприклад, уникати необхідності гасити надлишок POCl_3 при доопрацюванні. Неочищений продукт можна вводити в наступну стадію.

ф) Сполуку VII зручно вводять в реакцію з різними нуклеофілами, зокрема, з амінами, в присутності придатної основи, такої як триетиламін, DIEA або DBU, в придатному розчиннику, такому як ацетонітрил, метанол, толуол або ДМФ, з одержанням похідних тiazолопіримідину I. Якщо таким нуклеофілом є спирт, реакцію можна проводити з використанням основи, такої як гібрид натрію, в розчиннику, такому як ДМФ, краще при температурі між 0 °С та 50 °С, або в інших умовах, відомих фахівцю в даній області техніки, з одержанням складних ефірів I.

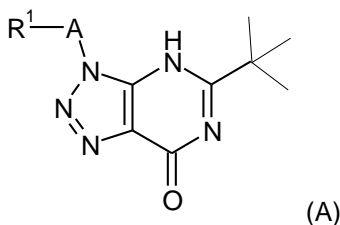
Ці похідні можуть бути кінцевими сполуками, однак краще, у випадку якщо $\text{R}^1\text{-A}$ = заміщена бензильна група, наприклад, п-метоксибензил, щоб ці групи можна було відщеплювати за допомогою TFA, CAN, гідрогенування тощо, з одержанням похідних I ($\text{R}^1\text{-A}=\text{H}$). $\text{R}^1\text{-A}$ = бензил є придатною альтернативною захисною групою. Таким шляхом можна уникнути застосування PMB-Cl (для одержання відповідного азидного проміжного продукту III), який, як відомо, має деякі обмеження з термічної стабільності (див., наприклад, Organic Process Research & Development 2005, 9, 1009-1012) та непостійну якість, в залежності від постачальника. Бензильну групу можна відщеплювати в стандартних умовах гідролізу, також, наприклад, в присутності кислот. Якщо використовують HCl, то похідні I ($\text{R}^1\text{-A}=\text{H}$) потенційно можна виділяти у вигляді солей.

Похідні триазолу I ($\text{R}^1\text{-A}=\text{H}$) зручно вводити в реакцію з галідом (або сульфонатом) в присутності придатної основи, такої як DIEA, DBU, K_2CO_3 , або Cs_2CO_3 , в розчиннику, такому як

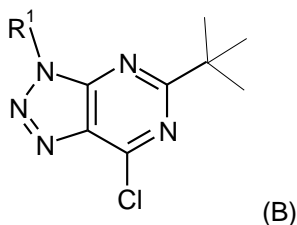
ДМФ, діоксан чи толуол, або, як варіант, зі спиртом, в умовах реакції Міцунобу з використанням придатного діазодикарбоксилату (DEAD, DIAD тощо) та фосфіну, такого як PBu_3 або PPh_3 , в придатному розчиннику, такому як ТГФ, ДХМ та толуол, з одержанням кінцевих похідних триазолопіримідину I.

5 Даний винахід стосується також способу одержання сполуки формули (I), який включає одну з таких реакцій:

(а) реакція сполуки формули (A), її таутомера або суміші її таутомерів, зокрема, описаних вище



в присутності галогенуючого реагенту і, можливо, в присутності основи; або
(b) реакція сполуки формули (B)



в присутності NHR^3R^4 і, можливо, в присутності основи;
де A, R^1 , R^3 та R^4 описані вище.

На стадії (а) основа є, наприклад, N, N-діетиламіном, лутидином або піридином.

Галогенуючі реагенти є добре відомими фахівцям в даній області техніки. Зокрема, галогенуючі реагенти є хлоруючими реагентами. Прикладами галогенуючих реагентів є $POCl_3$, $SOCl_2$, $(COCl)_2$ або реагент Вільсмейєра. $POCl_3$ та реагент Вільсмейєра є прикладами галогенуючих реагентів, корисних для способу за даним винаходом.

На стадії (b) основа є, наприклад, триетиламінів, DIEA або DBU.

На стадії (b) можна використовувати розчинник, який можна вибирати, наприклад, з ацетонітрилу, метанолу, толуолу та ДМФ.

Сполука формули (I), якщо вона одержана способом за даним винаходом, також є об'єктом даного винаходу.

Даний винахід стосується також сполуки формули (I) для застосування як терапевтично активна речовина.

Даний винахід стосується також фармацевтичної композиції, що включає сполуку формули (I) та терапевтично інертний носій.

Ще одним об'єктом даного винаходу є застосування сполуки формули (I) для лікування або профілактики болю, зокрема, хронічного болю, атеросклерозу, регуляції кісткової маси, запалення, ішемії, реперфузійного ушкодження, системного фіброзу, фіброзу печінки, фіброзу легень, фіброзу нирок, хронічної нефропатії алотрансплантата, застійної серцевої недостатності, інфаркту міокарда, системного склерозу, гломерулонефропатії, термічного ушкодження, опіку, гіпертрофічних рубців, келоїдів, лихоманки при гінгівіті, цирозу печінки або пухлин.

Ще одним об'єктом даного винаходу є застосування сполуки формули (I) для виготовлення лікарського засобу для лікування або профілактики хронічного болю, зокрема, хронічного болю, атеросклерозу, регуляції кісткової маси, запалення, ішемії, реперфузійного ушкодження, системного фіброзу, фіброзу печінки, фіброзу легень, фіброзу нирок, хронічної нефропатії алотрансплантата, застійної серцевої недостатності, інфаркту міокарда, системного склерозу, гломерулонефропатії, термічного ушкодження, опіку, гіпертрофічних рубців, келоїдів, лихоманки при гінгівіті, цирозу печінки або пухлин.

Даний винахід також стосується сполуки формули (I) для лікування або профілактики болю, зокрема, хронічного болю, атеросклерозу, регуляції кісткової маси, запалення, ішемії,

реперфузійного ушкодження, системного фіброзу, фіброзу печінки, фіброзу легень, фіброзу нирок, хронічної нефропатії алотрансплантата, застійної серцевої недостатності, інфаркту міокарда, системного склерозу, гломерулонефропатії, термічного ушкодження, опіку, гіпертрофічних рубців, келоїдів, лихоманки при гінгівіті, цирозу печінки або пухлин.

5 Ще одним об'єктом даного винаходу є застосування 3-[(2-хлорфеніл)метил]-5-(1,1-диметилетил)-7-(4-морфолініл)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідину або N-циклопропіл-5-(1,1-диметилетил)-3-(фенілметил)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-7-аміну, зокрема, 3-[(2-хлорфеніл)метил]-5-(1,1-диметилетил)-7-(4-морфолініл)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідину, для виготовлення лікарського засобу для лікування або профілактики хронічного болю, зокрема, 10 хронічного болю, атеросклерозу, регуляції кісткової маси, запалення, ішемії, реперфузійного ушкодження, системного фіброзу, фіброзу печінки, фіброзу легень, фіброзу нирок, хронічної нефропатії алотрансплантата, застійної серцевої недостатності, інфаркту міокарда, системного склерозу, гломерулонефропатії, термічного ушкодження, опіку, гіпертрофічних рубців, келоїдів, лихоманки при гінгівіті, цирозу печінки або пухлин.

15 Даний винахід також стосується 3-[(2-хлорфеніл)метил]-5-(1,1-диметилетил)-7-(4-морфолініл)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідину або N-циклопропіл-5-(1,1-диметилетил)-3-(фенілметил)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-7-аміну, зокрема, 3-[(2-хлорфеніл)метил]-5-(1,1-диметилетил)-7-(4-морфолініл)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідину для лікування або профілактики болю, зокрема, хронічного болю, атеросклерозу, регуляції кісткової маси, 20 запалення, ішемії, реперфузійного ушкодження, системного фіброзу, фіброзу печінки, фіброзу легень, фіброзу нирок, хронічної нефропатії алотрансплантата, застійної серцевої недостатності, інфаркту міокарда, системного склерозу, гломерулонефропатії, термічного ушкодження, опіку, гіпертрофічних рубців, келоїдів, лихоманки при гінгівіті, цирозу печінки або пухлин.

25 Даний винахід стосується, зокрема, такого:

застосування сполуки формули (I) для лікування або профілактики болю, атеросклерозу, вікової макулярної дистрофії, діабетичної ретинопатії, глаукоми, цукрового діабету, запалення, запального захворювання кишечника, ішемічно-реперфузійного ушкодження, гострої печінкової недостатності, фіброзу печінки, фіброзу легень, фіброзу нирок, системного фіброзу, гострого відторгнення алотрансплантата, хронічної нефропатії алотрансплантата, діабетичної нефропатії, гломерулонефропатії, кардіоміопатії, серцевої недостатності, ішемії міокарда, інфаркту міокарда, системного склерозу, термічного ушкодження, опіку, гіпертрофічних рубців, келоїдів, лихоманки при гінгівіті, цирозу печінки або пухлин, регуляції кісткової маси, нейродегенерації, інсульту, швидкоминучого порушення мозкового кровообігу або увеїту;

35 застосування сполуки формули (I) для виготовлення лікарського засобу для лікування або профілактики болю, атеросклерозу, вікової макулярної дистрофії, діабетичної ретинопатії, глаукоми, цукрового діабету, запалення, запального захворювання кишечника, ішемічно-реперфузійного ушкодження, гострої печінкової недостатності, фіброзу печінки, фіброзу легень, фіброзу нирок, системного фіброзу, гострого відторгнення алотрансплантата, хронічної нефропатії алотрансплантата, діабетичної нефропатії, гломерулонефропатії, кардіоміопатії, серцевої недостатності, ішемії міокарда, інфаркту міокарда, системного склерозу, термічного ушкодження, опіку, гіпертрофічних рубців, келоїдів, лихоманки при гінгівіті, цирозу печінки або пухлин, регуляції кісткової маси, нейродегенерації, інсульту, швидкоминучого порушення мозкового кровообігу або увеїту;

45 сполуки формули (I) для лікування або профілактики болю, атеросклерозу, вікової макулярної дистрофії, діабетичної ретинопатії, глаукоми, цукрового діабету, запалення, запального захворювання кишечника, ішемічно-реперфузійного ушкодження, гострої печінкової недостатності, фіброзу печінки, фіброзу легень, фіброзу нирок, системного фіброзу, гострого відторгнення алотрансплантата, хронічної нефропатії алотрансплантата, діабетичної нефропатії, гломерулонефропатії, кардіоміопатії, серцевої недостатності, ішемії міокарда, інфаркту міокарда, системного склерозу, термічного ушкодження, опіку, гіпертрофічних рубців, келоїдів, лихоманки при гінгівіті, цирозу печінки або пухлин, регуляції кісткової маси, нейродегенерації, інсульту, швидкоминучого порушення мозкового кровообігу або увеїту; і

50 способу лікування або профілактики болю, атеросклерозу, вікової макулярної дистрофії, діабетичної ретинопатії, глаукоми, цукрового діабету, запалення, запального захворювання кишечника, ішемічно-реперфузійного ушкодження, гострої печінкової недостатності, фіброзу печінки, фіброзу легень, фіброзу нирок, системного фіброзу, гострого відторгнення алотрансплантата, хронічної нефропатії алотрансплантата, діабетичної нефропатії, гломерулонефропатії, кардіоміопатії, серцевої недостатності, ішемії міокарда, інфаркту міокарда, системного склерозу, термічного ушкодження, опіку, гіпертрофічних рубців, келоїдів, 60

лихоманки при гінгівіті, цирозу печінки або пухлин, регуляції кісткової маси, нейродегенерації, інсульту, швидкоминучого порушення мозкового кровообігу або увеїту, що включає введення ефективної кількості сполуки формули (I) пацієнту, який потребує цього.

Даний винахід зокрема стосується сполуки формули (I) для лікування або профілактики ішемії, реперфузійного ушкодження, фіброзу печінки або фіброзу нирок, зокрема, ішемії або реперфузійного ушкодження.

Даний винахід також стосується сполуки формули (I), якщо вона одержана способом за даним винаходом.

Об'єктом даного винаходу є також спосіб лікування або профілактики болю, зокрема, хронічного болю, атеросклерозу, регуляції кісткової маси, запалення, ішемії, реперфузійного ушкодження, системного фіброзу, фіброзу печінки, фіброзу легень, фіброзу нирок, хронічної нефропатії алотрансплантата, застійної серцевої недостатності, інфаркту міокарда, системного склерозу, гломерулонефропатії, термічного ушкодження, опіку, гіпертрофічних рубців, келоїдів, лихоманки при гінгівіті, цирозу печінки або пухлин, що включає введення ефективної кількості сполуки формули (I) пацієнту, який потребує цього.

В іншому втіленні даного винаходу запропоновані фармацевтичні композиції або лікарські засоби, що містять сполуки за даним винаходом та терапевтично інертний носій, розріджувач або ексципієнт, а також способи застосування сполук за даним винаходом для виготовлення таких композицій та лікарських засобів. В одному Прикладі сполуки формули (I) можна включати в лікарську форму шляхом змішування при кімнатній температурі, при придатному значенні рН та при бажаному ступені чистоти з фізіологічно прийнятними носіями, тобто, носіями, які є нетоксичними для реципієнтів при дозуваннях та концентраціях, застосовуваних в галеновій лікарській формі. Значення рН композиції залежить в основному від конкретного застосування та концентрації сполуки, але в будь-якому випадку перебуває краще в інтервалі приблизно від 3 до 8. В одному Прикладі сполуку формули (I) включають в лікарську форму в ацетатному буфері при рН 5. В іншому втіленні сполуки формули (I) є стерильними. Сполуку можна зберігати, наприклад, у вигляді твердої речовини або аморфної композиції, у вигляді ліофілізованої композиції або у вигляді водного розчину.

Виготовлення лікарських форм з композиціями, їх дозування та введення здійснюють згідно із сумлінною медичною практикою. Фактори, які слід враховувати в даному контексті, включають конкретний розлад, на який спрямоване лікування, конкретного хворого, лікування якого проводять, клінічний стан конкретного пацієнта, причину розладу, сайт доставки діючої речовини, спосіб введення, схему введення та інші фактори, відомі практикуючим лікарям.

Сполуки за даним винаходом можна вводити будь-яким зручним способом, включаючи оральне, місцеве (в т.ч. трансбукальне та сублінгвальне), ректальне, вагінальне, трансдермальне, парентеральне, підшкірне, внутрішньоочеревинне, внутрішньолегеневе, внутрішньошкірне, інтратекальне, епідуральне та інтраназальне, а також, в цілях місцевого лікування, внутрішньовогнищеве введення. Парентеральні інфузії включають внутрішньом'язове, внутрішньовенне, внутрішньоартеріальне, внутрішньоочеревинне або підшкірне введення.

Сполуки за даним винаходом можна вводити в будь-якій зручній формі для введення, наприклад, у вигляді таблеток, порошків, капсул, розчинів, дисперсій, суспензій, сиропів, спреїв, супозиторіїв, гелів, емульсій, пластирів тощо. Такі композиції можуть містити компоненти, які звичайно застосовуються в фармацевтичних препаратах, наприклад, розріджувачі, носії, модифікатори рН, підсолоджувачі, інертні наповнювачі та додаткові діючі речовини.

Типову лікарську форму виготовляють шляхом змішування сполуки за даним винаходом з носієм або ексципієнтом. Придатні носії та ексципієнти є добре відомими фахівцям в даній області техніки та докладно описані, наприклад, в таких джерелах: 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; Rowe, Raymond C. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005. Такі лікарські форми можуть також включати один чи декілька буферних агентів, стабілізаторів, поверхнево-активних речовин, зволожуючих агентів, лубрикантів, емульгаторів, суспендувальних агентів, консервантів, антиоксидантів, покривних агентів, ковзних речовин, допоміжних речовин для виробничого процесу, барвників, підсолоджувачів, запашних речовин, ароматизаторів, розріджувачів та інших відомих домішок для забезпечення належної форми випуску ліків (тобто, сполуки за даним винаходом або її фармацевтичної композиції) або допоміжного засобу при виготовленні фармацевтичного продукту (тобто, лікарського засобу).

Даний винахід далі наочно представлений в наступних прикладах, які не мають

обмежувального характеру.

ПРИКЛАДИ

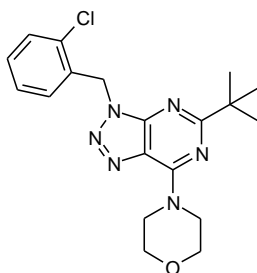
Абревіатури

MS = мас-спектрометрія; CAN = нітрат церію(4)-амонію; Ac = ацетил; DIEA=N, N-діізопропілетиламін; DBU=1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен; ДМФ = диметилформамід; ВЕРХ = LC = високоефективна рідинна хроматографія; ТГФ = тетрагідрофуран; TFA = трифтороцтова кислота; Ph = феніл; ДХМ = дихлорметан. BnN_3 = бензилазид; CSTR = корпусний реактор з безперервним перемішуванням.

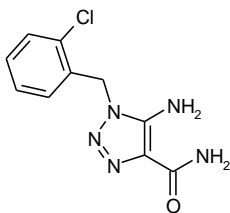
Хіральне розділення 1-(3-бензил-5-трет-бутил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)-3-метилпіролідин-3-олу (приклад 221, стадія а) давало відповідні оптично чисті R- та S-похідні. Тим не менш, остаточне стехіометричне співвідношення на даний момент встановлюється. Тому стереохімічний розподіл для оптично чистих прикладів 221-230 не був визначений.

Приклад 1

5-трет-Бутил-3-(2-хлорбензил)-7-морфолін-4-іл-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин



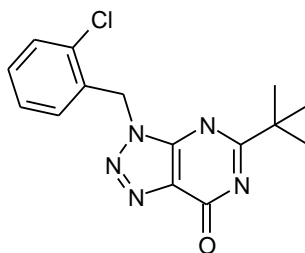
а) 5-Аміно-1-(2-хлорбензил)-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксамід



Суміш 1-(бромметил)-2-хлорбензолу (5 г, 24,3 ммоль) та азиду натрію (2,37 г; 36,5 ммоль) в ацетонітрилі (48,7 мл) нагрівали із зворотним холодильником протягом 3 год. в атмосфері азоту. Потім цю суміш фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок розбавляли в ДХМ, промивали за допомогою H_2O та сольового розчину, висушували над Na_2SO_4 та концентрували у вакуумі з одержанням неочищеного 1-(азидометил)-2-хлорбензолу. Цей осад використовували в наступній реакції без додаткової очистки.

Суміш описаного вище неочищеного осаду, 2-ціаноацетаміду (1,82 г; 21,7 ммоль) та етанолу натрію (1,47 г; 21,7 ммоль) в етанолі (43,3 мл) нагрівали із зворотним холодильником протягом 3 год. в атмосфері азоту. Цю суміш концентрували у вакуумі, розбавляли водним 4 М розчином AcOH та фільтрували. Залишок промивали за допомогою H_2O та висушували у вакуумі з одержанням 5-аміно-1-(2-хлорбензил)-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксаміду у вигляді блідо-оранжевої твердої речовини (5,10 г; 94 % за 2 стадії). MS(m/e): 252,1 (MH^+).

б) 5-трет-Бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7(4Н)-он



Суміш 5-аміно-1-(2-хлорбензил)-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксаміду (2 г; 7,95 ммоль) та півалоїлхлориду (1,47 мл; 11,9 ммоль) в піридині (3,98 мл) перемішували при 80 °С протягом 2

год. в атмосфері азоту. Потім до реакційної суміші додавали 8 М водний розчин гідроксиду натрію (2,98 мл; 23,8 ммоль) та метанолу (3,98 мл). Перемішували при 80 °С протягом 2 год., після чого реакційну суміш вливали в 1 М водний розчин HCl, екстрагували діетиловим ефіром, промивали за допомогою 2 М розчину HCl, води та сольового розчину, висушували над Na₂SO₄ та концентрували у вакуумі з одержанням суміші неочищеного 1-(2-хлорбензил)-5-піваламідо-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксаміду та N-(1-(2-хлорбензил)-4-ціано-1H-1,2,3-триазол-5-іл)піваламіду. Цей осад використовували в наступній реакції без додаткової очистки.

Суміш одержаного вище неочищеного осаду та KHCO₃ (3,00 г; 30,0 ммоль) в H₂O (60,0 мл) нагрівали із зворотним холодильником протягом 18 год. Реакційну суміш вливали в 1 М водний розчин HCl, екстрагували за допомогою EtOAc, промивали сольовим розчином, висушували над Na₂SO₄ та концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, від 10 % до 70 % EtOAc в гептані) з одержанням 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7(4H)-ону у вигляді білої твердої речовини (1,03 г; 41 % за 2 стадії). MS(m/e): 318,2 (M⁺).

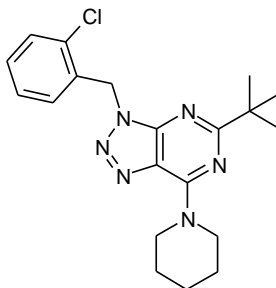
с) 5-трет-Бутил-3-(2-хлорбензил)-7-морфолін-4-іл-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин

Суміш 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7(4H)-ону (12,3 мг; 38,7 мкмоль) та N, N-діетиланіліну (12,3 мкл; 77,4 мкмоль) в POCl₃ (250 мкл; 2,73 ммоль) нагрівали із зворотним холодильником протягом 3 год. в атмосфері азоту. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, розбавляли за допомогою EtOAc, промивали холодною водою та сольовим розчином, висушували над Na₂SO₄ та концентрували у вакуумі з одержанням неочищеного 5-трет-бутил-7-хлор-3-(2-хлорбензил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину. Цей осад використовували в наступній реакції без додаткової очистки.

Суміш одержаного вище неочищеного осаду, морфоліну (6,77 мкл; 77,4 мкмоль) та DIEA (13,5 мкл; 77,4 мкмоль) в ацетонітрилі (200 мкл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш безпосередньо очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (колонка: Gemini 5 мкм C18 110A 75×30 мм; рухома фаза: вода (0,05 % Et₃N): ацетонітрил від 50:50 % до 5:95 %; довжина хвилі: 254 нм; об'ємна витрата: 30 мл/хв) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої твердої речовини (5,8 мг; 39 % за 2 стадії). MS(m/e): 387,3 (M⁺).

Приклад 2

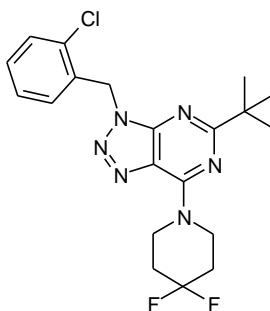
5-трет-Бутил-3-(2-хлорбензил)-7-піперидин-1-іл-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-морфолін-4-іл-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину (приклад 1, стадія с), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-хлор-3-(2-хлорбензил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину та піперидину і виділяли у вигляді світло-жовтої твердої речовини (10,0 мг; 55 %). MS(m/e): 385,4 (M⁺).

Приклад 3

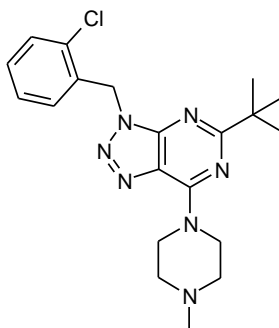
5-трет-Бутил-3-(2-хлорбензил)-7-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-морфолін-4-іл-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину (приклад 1, стадія с), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-хлор-3-(2-хлорбензил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину та 4,4-дифторпіперидину гідрохлориду і виділяли у вигляді світло-жовтої смоли (10,9 мг; 55 %). MS(m/e): 421,4 (MH⁺).

Приклад 4

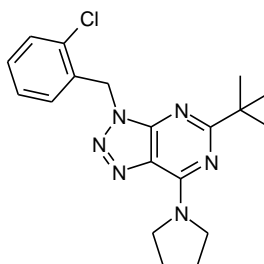
5-трет-Бутил-3-(2-хлорбензил)-7-(4-метилпіперазин-1-іл)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-морфолін-4-іл-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину (приклад 1, стадія с), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-хлор-3-(2-хлорбензил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину та 1-метилпіперазину і виділяли у вигляді світло-жовтої твердої речовини (13,4 мг; 71 %). MS(m/e): 400,4 (MH⁺).

Приклад 5

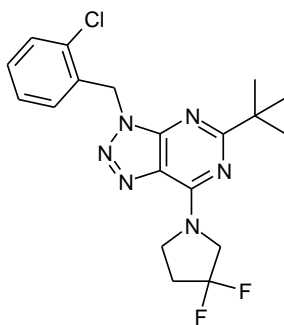
5-трет-Бутил-3-(2-хлорбензил)-7-піролідин-1-іл-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-морфолін-4-іл-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину (приклад 1, стадія с), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-хлор-3-(2-хлорбензил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину та піролідину і виділяли у вигляді білої твердої речовини (12,4 мг; 71 %). MS(m/e): 371,4 (MH⁺).

Приклад 6

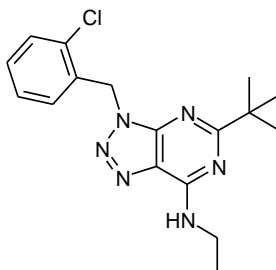
5-трет-Бутил-3-(2-хлорбензил)-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-морфолін-4-іл-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (приклад 1, стадія с), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-хлор-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину та 3,3-дифторпіролідину гідрохлориду і виділяли у вигляді безбарвної смоли (13,3 мг; 69 %). MS(*m/e*): 407,4 (МН⁺).

Приклад 7

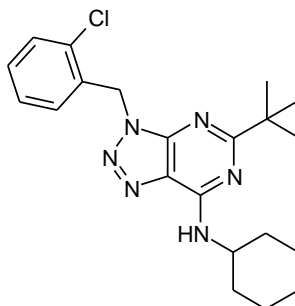
[5-трет-Бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл]етиламін



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-морфолін-4-іл-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (приклад 1, стадія с), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-хлор-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину та етанаміну гідрохлориду і виділяли у вигляді білої твердої речовини (1,1 мг; 7 %). MS(*m/e*): 345,3 (МН⁺).

Приклад 8

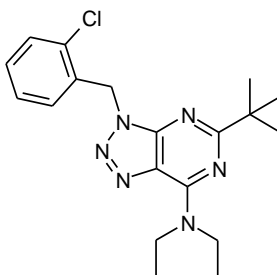
[5-трет-Бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл]-циклогексиламін



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-морфолін-4-іл-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (приклад 1, стадія с), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-хлор-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину та циклогексанаміну і виділяли у вигляді світло-жовтої твердої речовини (3,8 мг; 20 %). MS(*m/e*): 399,4 (МН⁺).

Приклад 9

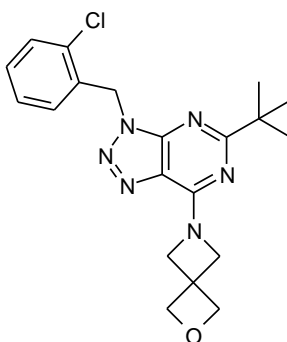
[5-трет-Бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл]-діетиламін



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-морфолін-4-іл-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину (приклад 1, стадія с), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-хлор-3-(2-хлорбензил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину та діетиламіну і виділяли у вигляді безбарвної смоли (11,5 мг; 65 %). MS(m/e): 373,4 (MH⁺).

Приклад 10

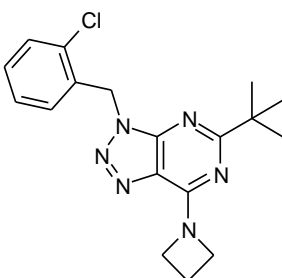
5-трет-Бутил-3-(2-хлорбензил)-7-(2-окса-6-азаспіро[3.3]гепт-6-ил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-морфолін-4-іл-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину (приклад 1, стадія с), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-хлор-3-(2-хлорбензил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину та 2-окса-6-азаспіро[3.3]гептаноксалату і виділяли у вигляді білої твердої речовини (10,8 мг; 57 %). MS(m/e): 399,4 (MH⁺).

Приклад 11

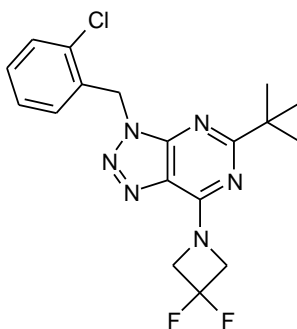
7-Азетидин-1-іл-5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-морфолін-4-іл-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину (приклад 1, стадія с), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-хлор-3-(2-хлорбензил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину та азетидину і виділяли у вигляді білої твердої речовини (9,8 мг; 52 %). MS(m/e): 357,3 (MH⁺).

Приклад 12

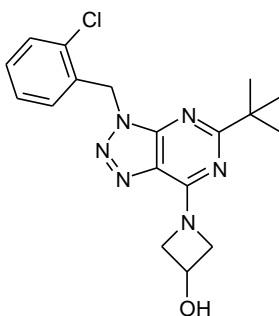
5-трет-Бутил-3-(2-хлорбензил)-7-(3,3-дифторазетидин-1-іл)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-морфолін-4-іл-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (приклад 1, стадія с), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-хлор-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину та 3,3-дифторазетидину гідрохлориду і виділяли у вигляді світло-жовтої смоли (11,9 мг; 64 %). MS(*m/e*): 393,4 (MH^+).

Приклад 13

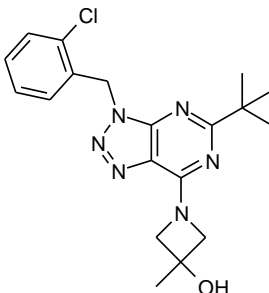
1-[5-трет-Бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл]-3-метилазетидин-3-ол



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-морфолін-4-іл-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (приклад 1, стадія с), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-хлор-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину та азетидин-3-олу гідрохлориду і виділяли у вигляді світло-жовтої твердої речовини (8,0 мг; 46 %). MS(*m/e*): 373,4 (MH^+).

Приклад 14

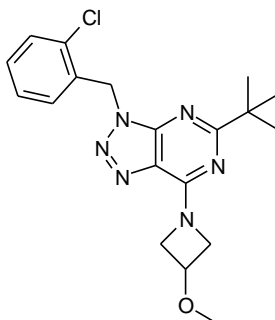
1-[5-трет-Бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл]-3-метилазетидин-3-ол



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-морфолін-4-іл-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (приклад 1, стадія с), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-хлор-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину та азетидин-3-олу гідрохлориду і виділяли у вигляді білої твердої речовини (10,3 мг; 56 %). MS(*m/e*): 387,4 (MH^+).

Приклад 15

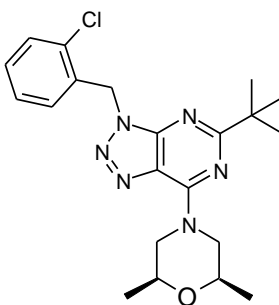
5-трет-Бутил-3-(2-хлорбензил)-7-(3-метокси-азетидин-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-морфолін-4-
 5 іл-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину (приклад 1, стадія с), вказану в заголовку сполуку
 одержували з 5-трет-бутил-7-хлор-3-(2-хлорбензил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину та 3-
 метоксіязетидину гідрохлориду і виділяли у вигляді білої твердої речовини (11,0 мг; 60 %).
 MS(m/e): 387,4 (MH⁺).

Приклад 16

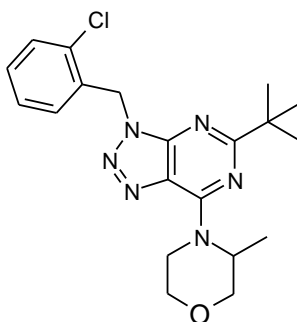
10 5-трет-Бутил-3-(2-хлорбензил)-7-((2R, 6S)-2,6-диметилморфолін-4-іл)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-
 d]піримідин



15 По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-морфолін-4-
 іл-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину (приклад 1, стадія с), вказану в заголовку сполуку
 одержували з 5-трет-бутил-7-хлор-3-(2-хлорбензил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину та (2S,
 6R)-2,6-диметилморфоліну і виділяли у вигляді білої твердої речовини (13,1 мг; 67 %). MS(m/e):
 415,5 (MH⁺).

20 Приклад 17

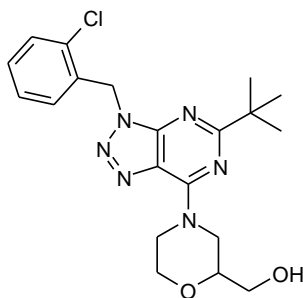
5-трет-Бутил-3-(2-хлорбензил)-7-(3-метилморфолін-4-іл)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин



25 По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-морфолін-4-
 іл-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину (приклад 1, стадія с), вказану в заголовку сполуку
 одержували з 5-трет-бутил-7-хлор-3-(2-хлорбензил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину та 3-
 метилморфоліну і виділяли у вигляді світло-жовтої смоли (12,7 мг; 67 %). MS(m/e): 401,5 (MH⁺).

Приклад 18

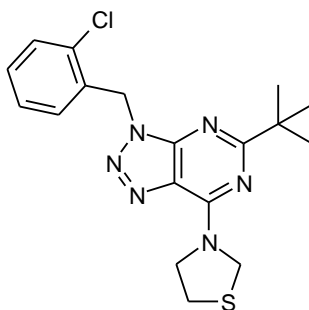
30 {4-[5-трет-Бутил-3-(2-хлорбензил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]-морфолін-2-
 іл}метанол



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-морфолін-4-іл-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (приклад 1, стадія с), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-хлор-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину та морфолін-2-ілметанолу і виділяли у вигляді світло-жовтої смоли (11,8 мг; 60 %). MS(*m/e*): 417,5 (МН⁺).

Приклад 19

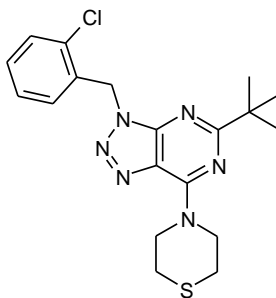
5-трет-Бутил-3-(2-хлорбензил)-7-тіазолідин-3-іл-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-морфолін-4-іл-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (приклад 1, стадія с), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-хлор-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину та тіазолідину і виділяли у вигляді світло-жовтої смоли (10,6 мг; 58 %). MS(*m/e*): 389,4 (МН⁺).

Приклад 20

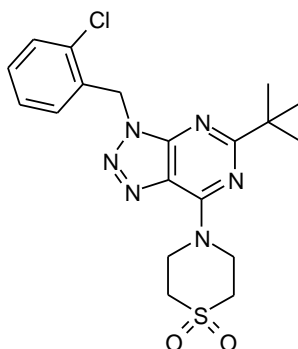
5-трет-Бутил-3-(2-хлорбензил)-7-тіоморфолін-4-іл-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-морфолін-4-іл-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (приклад 1, стадія с), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-хлор-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину та тіоморфоліну і виділяли у вигляді світло-жовтої смоли (10,2 мг; 54 %). MS(*m/e*): 403,4 (МН⁺).

Приклад 21

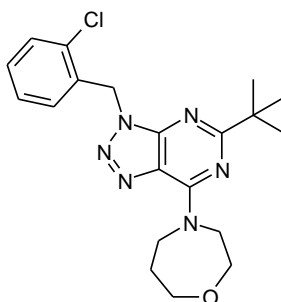
5-трет-Бутил-3-(2-хлорбензил)-7-(1,1-діоксо-1λ6-тіоморфолін-4-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-морфолін-4-іл-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (приклад 1, стадія с), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-хлор-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину та тіоморфоліну 1,1-діоксиду і виділяли у вигляді білої твердої речовини (13,5 мг; 66 %). MS(*m/e*): 435,4 (МН⁺).

Приклад 22

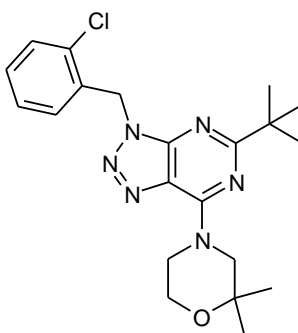
5-трет-Бутил-3-(2-хлорбензил)-7-[1,4]оксазепан-4-іл-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-морфолін-4-іл-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (приклад 1, стадія с), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-хлор-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину та 1,4-оксазепану гідрохлориду і виділяли у вигляді білої смоли (12,0 мг; 63 %). MS(*m/e*): 401,5 (МН⁺).

Приклад 23

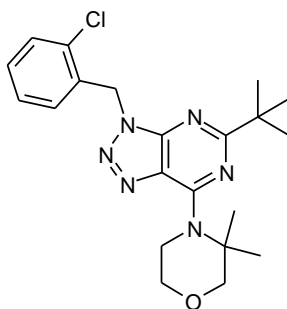
5-трет-Бутил-3-(2-хлорбензил)-7-(2,2-диметилморфолін-4-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-морфолін-4-іл-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (приклад 1, стадія с), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-хлор-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину та 2,2-диметилморфоліну і виділяли у вигляді безбарвної смоли (13,7 мг; 70 %). MS(*m/e*): 415,4 (МН⁺).

Приклад 24

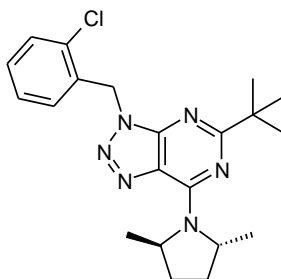
5-трет-Бутил-3-(2-хлорбензил)-7-(3,3-диметилморфолін-4-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-морфолін-4-іл-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (приклад 1, стадія с), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-хлор-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину та 3,3-диметилморфоліну і виділяли у вигляді безбарвної смоли (12,5 мг; 64 %). MS(*m/e*): 415,4 (MH^+).

Приклад 25

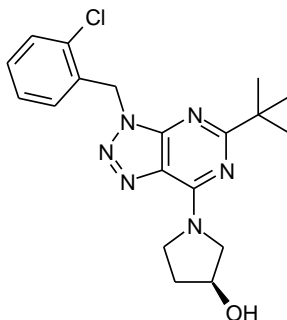
5-трет-Бутил-3-(2-хлорбензил)-7-((2*R*, 5*R*)-2,5-диметилпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-морфолін-4-іл-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (приклад 1, стадія с), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-хлор-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину та (2*R*, 5*R*)-2,5-диметилпіролідіну і виділяли у вигляді безбарвної смоли (11,2 мг; 60 %). MS(*m/e*): 399,4 (MH^+).

Приклад 26

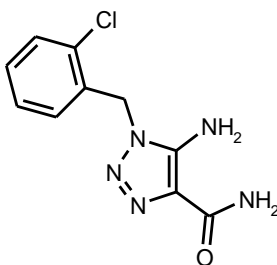
(*S*)-1-[5-трет-Бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл]піролідін-3-ол



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-морфолін-4-іл-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (приклад 1, стадія с), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-хлор-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину та (*S*)-піролідін-3-олу і виділяли у вигляді безбарвної смоли (12,5 мг; 69 %). MS(*m/e*): 387,3 (MH^+).

Інші умови:

Стадія 1: 5-Аміно-1-[(2-хлорфеніл)метил]триазол-4-карбоксамід

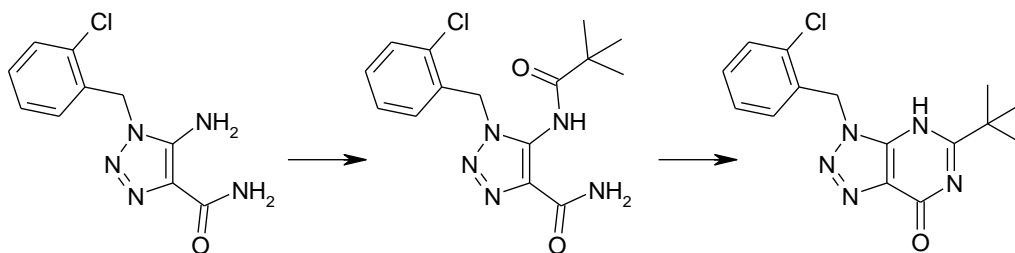


В реактор завантажували азид натрію (3,36 г; 51,1 ммоль; екв.: 1,05), а потім ДМСО (35,2 г; 32,0 мл) та основу Хуніга (642 мг; 868 мкл; 4,87 ммоль; екв.: 0,1). Цю суспензію перемішували протягом 10 хв. при 25 °С. Потім додавали по краплях 1-хлор-2-(хлорметил)бензол (8 г; 6,29 мл; 48,7 ммоль; екв.: 1,00) протягом 60 хв. (Тр = 25 °С) і перемішували при 25 °С до завершення реакції (<2 год.). Одержану білу суспензію обробляли водою (1,6 г; 1,6 мл) і перемішували протягом 45 хв. при КТ. Цю суспензію фільтрували, і залишок на фільтрі промивали за допомогою ДМСО (17,6 г; 16,0 мл) з одержанням безбарвного розчину 1-(азидометил)-2-хлорбензолу.

В окремий реактор завантажували ДМСО (17,6 г; 16,0 мл), а потім 32 % водний розчин NaOH (6,09 г; 4,51 мл; 48,7 ммоль; екв.: 1,0) та воду (5,00 г; 5,00 мл). Додавали по краплях розчин, який містить 2-ціаноацетамід (6,2 г; 73,0 ммоль; екв.: 1,50) та ДМСО (17,6 г; 16,0 мл), протягом 15 хв. при 25 °С.

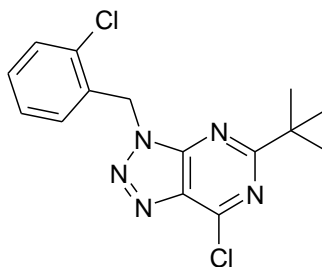
Додавали по краплях одержаний раніше розчин азиду при 25 °С протягом 4 год. Проводили реакцію ще протягом 15 год., після чого додавали по краплях воду (120 г; 120 мл) протягом 10 хв. (екзотермічний процес). Одержану суспензію охолоджували до 0 °С. Через 1 год. 30 хв. при 0 °С суспензію фільтрували. Залишок на фільтрі промивали водою (40,0 г; 40,0 мл) та висушували при зниженому тиску 50 °С/5 мбар до постійної ваги з одержанням 10,87 г вказаної в заголовку сполуки у вигляді білого порошку. MS(m/e): 251,9 (MH+).

Стадія 2: 5-трет-Бутил-3-[(2-хлорфеніл)метил]-4Н-триазоло[4,5-d]піримідин-7-он



5-Аміно-1-(2-хлорбензил)-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксамід (10,80 г; 42,9 ммоль; екв.: 1,00) суспендували в N, N-диметилацетаміді (50,2 г; 54,0 мл). Додавали піридин (5,1 г; 5,19 мл; 64,4 ммоль; екв.: 1,5), а потім півалоїлхлорид (7,84 г; 8,00 мл; 64,4 ммоль; екв.: 1,5), і реакційну суміш нагрівали приблизно до 80 °С. Проводили реакцію протягом 3 год. (та до повної конверсії вихідної речовини на проміжний продукт), додавали KHCO₃ (21,6 г; 215 ммоль; екв.: 5,00), і цю суспензію нагрівали до температури переходу (T_j) = 155 °С протягом 24 год. для перетворення проміжного 1-[(2-хлорфеніл)метил]-5-(2,2-диметилпропаноліаміно)триазол-4-карбоксаміду на продукт. Реакційну суміш охолоджували до КТ та додавали по краплях воду (254 г; 254 мл) протягом 30 хв. Одержану коричневу суспензію охолоджували до 0 °С, перемішували протягом 1 год. 30 хв. та фільтрували. Залишок на фільтрі промивали водою (43,2 г; 43,2 мл) та висушували при 50 °С/5 мбар з одержанням 11 г вказаної в заголовку сполуки у вигляді брудно-білого порошку. MS(m/e): 318,0 (MH+).

Стадія 3: 5-трет-Бутил-7-хлор-3-[(2-хлорфеніл)метил]триазоло[4,5-d]піримідин



В реактор завантажували ДМФ (10,1 г; 10,7 мл; 139 ммоль; екв.: 4,14) та дихлорметан (113 г; 85,6 мл), і цей розчин нагрівали до 35 °С. Додавали оксалілхлорид (8,66 г; 5,86 мл; 66,9 ммоль; екв.: 2) протягом 1 год. при 35 °С. Через 45 хв. при 35 °С додавали слабомутний розчин 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7(4Н)-ону (10,7 г; 33,4 ммоль; екв.: 1,00) в дихлорметані (32 мл) та ДМФ (2 мл) протягом 15 хв. при 35 °С.

Через 4 год. при 35 °С реакційну суміш охолоджували до КТ та повільно вносили в холодний (0-5 °С) напівнасичений водний розчин NaHCO₃ (160 мл). Органічну фазу відокремлювали і промивали водою (119 г; 119 мл) та напівнасиченим водним розчином NaCl (119 мл). Органічну фазу висушували над MgSO₄, випарювали на роторному вакуумному випарнику та висушували при 50 °С/10 мбар з одержанням 10,89 г вказаної в заголовку сполуки у вигляді масла, яке з часом тверділо, даючи світло-жовту тверду речовину. MS(*m/e*): 335,9 (M⁺).

Стадія 4. (3S)-1-[5-трет-Бутил-3-[(2-хлорфеніл)метил]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл]піролідин-3-ол

5-трет-Бутил-7-хлор-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин (10 г; 29,7 ммоль; екв.: 1,00) розчиняли в ацетонітрилі (54,6 г; 70,0 мл). Додавали по краплях *N*-етилдіізопропіламін (7,84 г; 10,3 мл; 59,5 ммоль; екв.: 2) протягом 5-10 хв. Через 10 хв. при КТ додавали по краплях розчин (S)-піролідин-3-олу (2,94 г; 2,8 мл; 32,7 ммоль; екв.: 1,1) в ацетонітрилі (2,27 г; 2,91 мл) протягом 30 хв. при 20 °С. Проводили реакцію протягом 2 год. 30 хв., після чого додавали толуол (86,5 г; 100 мл), і реакційну суміш концентрували при зниженому тиску для видалення більшої частини ацетонітрилу. Додавали 10 % водний розчин лимонної кислоти (100 мл). Водну фазу відокремлювали та екстрагували толуолом (86,5 г; 100 мл). Органічні фази промивали послідовно напівнасиченим водним розчином NaHCO₃ (50 мл) та напівнасиченим водним розчином NaCl (50 мл). Органічні фази об'єднували, висушували над MgSO₄ та випарювали на роторному вакуумному випарнику при 45 °С/10 мбар. Неочищений продукт розводили в етанолі (150 мл) та концентрували при зниженому тиску. Цю процедуру повторяли двічі, щоб видалити толуол, і одержували 11,1 г неочищеної вказаної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої твердої речовини/піни.

Цей продукт можна кристалізувати, наприклад, з суміші толуол/гептан або ацетон/вода.

Кристалізація з суміші толуол/*n*-гептан

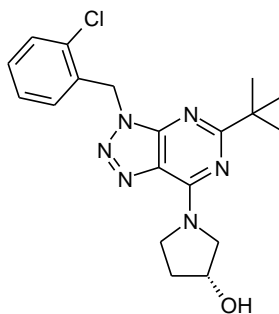
Неочищений продукт (1,0 г) розчиняли при кімнатній температурі в 4 мл толуолу. Потім додавали однією порцією 8 мл *n*-гептану. В одержаний прозорий світло-жовтий розчин вносили затравку (кристали для затравки одержували шляхом кристалізації в пробірці з суміші толуол/*n*-гептан). Процес кристалізації починався повільно. Через 1 год. при КТ одержану білу суспензію відфільтровували. Залишок на фільтрі промивали *n*-гептаном та висушували при зниженому тиску (5-10 мбар) при 50 °С протягом ночі, потім при 80 °С протягом 8 год. з одержанням 0,9 г вказаної в заголовку сполуки.

Кристалізація з суміші ацетон/вода

Неочищений продукт (5,5 г) розчиняли при кімнатній температурі в 30 мл ацетону. Потім додавали однією порцією 13,6 мл води. В одержаний прозорий світло-жовтий розчин вносили затравку (кристали для затравки одержували шляхом кристалізації в пробірці із суміші ацетон/вода). Процес кристалізації починався повільно. Перемішували протягом ночі при КТ, після чого одержану білу суспензію охолоджували до 0 °С, перемішували протягом 2 год. при 0 °С та фільтрували. Залишок на фільтрі промивали холодною сумішшю ацетон/вода 1:1 та висушували при 80 °С при зниженому тиску з одержанням 4,9 г вказаної в заголовку сполуки.

Приклад 27

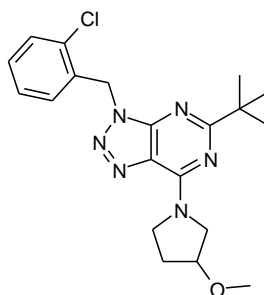
(R)-1-[5-трет-Бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл]піролідин-3-ол



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-морфолін-4-іл-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (приклад 1, стадія с), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-хлор-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину та (R)-піролідин-3-олу і виділяли у вигляді безбарвної смоли (11,6 мг; 64 %). MS(*m/e*): 387,3 (MH^+).

Приклад 28

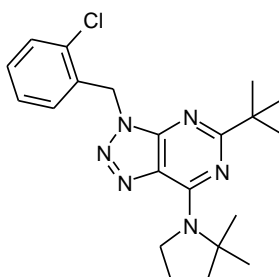
5-трет-Бутил-3-(2-хлорбензил)-7-(3-метоксипіролідин-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-морфолін-4-іл-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (приклад 1, стадія с), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-хлор-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину та 3-метоксипіролідину гідрохлориду і виділяли у вигляді безбарвної смоли (13,2 мг; 70 %). MS(*m/e*): 401,4 (MH^+).

Приклад 29

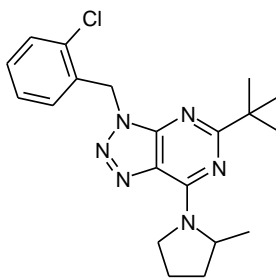
5-трет-Бутил-3-(2-хлорбензил)-7-(2,2-диметилпіролідин-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-морфолін-4-іл-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (приклад 1, стадія с), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-хлор-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину та 2-метилпіролідину і виділяли у вигляді білої твердої речовини (13,2 мг; 70 %). MS(*m/e*): 399,4 (MH^+).

Приклад 30

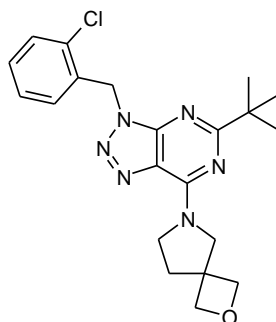
5-трет-Бутил-3-(2-хлорбензил)-7-(2-метилпіролідин-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-морфолін-4-іл-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (приклад 1, стадія с), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-хлор-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину та 2-метилпіролідину і виділяли у вигляді білої твердої речовини (13,0 мг; 70 %). MS(*m/e*): 385,4 (МН⁺).

Приклад 31

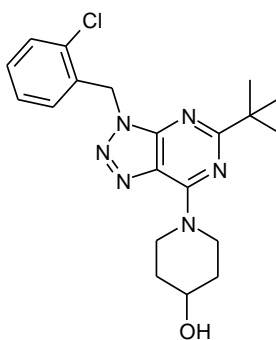
5-трет-Бутил-3-(2-хлорбензил)-7-(2-окса-6-азаспіро[3,4]окт-6-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-морфолін-4-іл-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (приклад 1, стадія с), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-хлор-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину та 2-окса-6-азаспіро[3,4]октаноксалату і виділяли у вигляді безбарвної смоли (2,6 мг; 13 %). MS(*m/e*): 413,4 (МН⁺).

Приклад 32

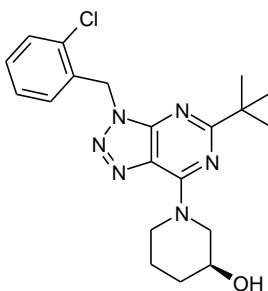
1-[5-трет-Бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл]піперидин-4-ол



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-морфолін-4-іл-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (приклад 1, стадія с), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-хлор-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину та піперидин-4-олу і виділяли у вигляді світло-жовтої смоли (12,6 мг; 67 %). MS(*m/e*): 401,4 (МН⁺).

Приклад 33

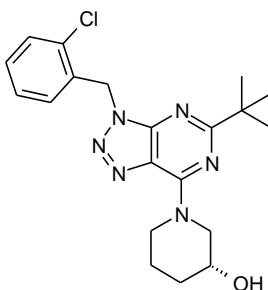
(*S*)-1-[5-трет-Бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл]піперидин-3-ол



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-морфолін-4-іл-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину (приклад 1, стадія с), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-хлор-3-(2-хлорбензил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину та (S)-піперидин-3-олу гідрохлориду і виділяли у вигляді світло-жовтої смоли (13,3 мг; 70 %). MS(m/e): 401,4 (MH⁺).

Приклад 34

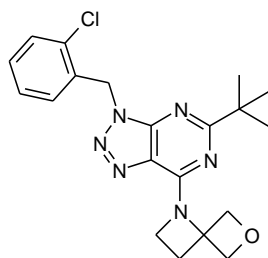
(R)-1-[5-трет-Бутил-3-(2-хлорбензил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]піперидин-3-ол



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-морфолін-4-іл-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину (приклад 1, стадія с), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-хлор-3-(2-хлорбензил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину та (R)-піперидин-3-олу гідрохлориду і виділяли у вигляді безбарвної смоли (8,3 мг; 44 %). MS(m/e): 401,4 (MH⁺).

Приклад 35

5-трет-Бутил-3-(2-хлорбензил)-7-(6-окса-1-азаспіро[3.3]гепт-1-іл)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-морфолін-4-іл-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину (приклад 1, стадія с), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-хлор-3-(2-хлорбензил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину та 6-окса-1-азаспіро[3.3]гептаноксалату та виділяли у вигляді світло-жовтої смоли (12,5 мг; 65 %). MS(m/e): 399,4 (MH⁺).

Приклад 36

5-трет-Бутил-3-(2-хлорбензил)-7-((S)-3-фторпіролідин-1-іл)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин

5

10

CC1(C)N(C2=NC3=C(N2)N=CN3C4=CC=C(C=C4)CC5=CC=CC=C5Cl)CC1CO

15

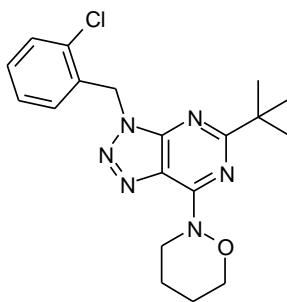
20

CC1(C)N(C2=NC3=C(N2)N=CN3Cc4ccccc4Cl)CC1O

25

30

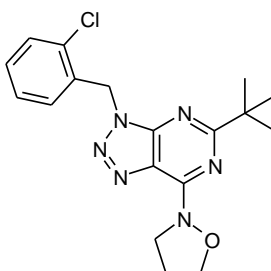
37



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-морфолін-4-іл-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (приклад 1, стадія с), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-хлор-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину та [1,2]оксазину і виділяли у вигляді світло-жовтої смоли (13,6 мг; 75 %). MS(*m/e*): 387,4 (МН⁺).

Приклад 40

5-трет-Бутил-3-(2-хлорбензил)-7-ізоксазолідин-2-іл-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин

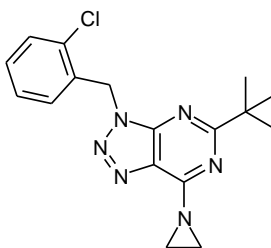


10

По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-морфолін-4-іл-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (приклад 1, стадія с), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-хлор-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину та ізоксазолідину гідрохлориду і виділяли у вигляді білої твердої речовини (13,1 мг; 74 %). MS(*m/e*): 373,4 (МН⁺).

Приклад 41

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

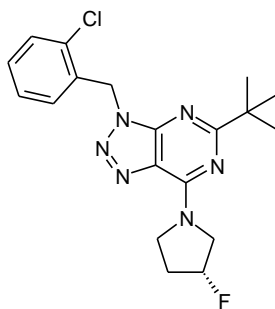


20

По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-морфолін-4-іл-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (приклад 1, стадія с), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-хлор-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину та азиридину і виділяли у вигляді білої твердої речовини (4,9 мг; 30 %). MS(*m/e*): 343,3 (МН⁺).

Приклад 42

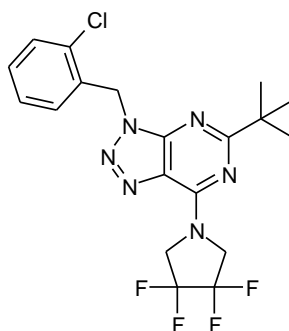
5-трет-Бутил-3-(2-хлорбензил)-7-((*R*)-3-фторпіролідин-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-морфолін-4-іл-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (приклад 1, стадія с), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-хлор-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину та (R)-3-фторпіролідину гідрохлориду і виділяли у вигляді світло-жовтої смоли (9,8 мг; 54 %). MS(*m/e*): 389,4 (MH^+).

Приклад 43

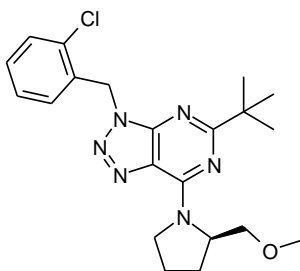
5-трет-Бутил-3-(2-хлорбензил)-7-(3,3,4,4-тетрафторпіролідин-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-морфолін-4-іл-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (приклад 1, стадія с), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-хлор-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину та 3,3,4,4-тетрафторпіролідину гідрохлориду і виділяли у вигляді світло-жовтої смоли (12,6 мг; 60 %). MS(*m/e*): 443,4 (MH^+).

Приклад 44

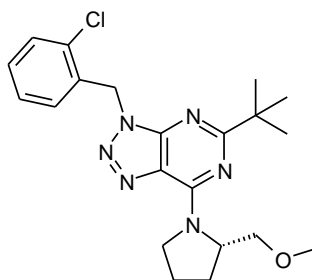
5-трет-Бутил-3-(2-хлорбензил)-7-((R)-2-метоксиметилпіролідин-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-морфолін-4-іл-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (приклад 1, стадія с), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-хлор-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину та (R)-2-(метоксиметил)піролідину і виділяли у вигляді безбарвної смоли (12,4 мг; 64 %). MS(*m/e*): 415,4 (MH^+).

Приклад 45

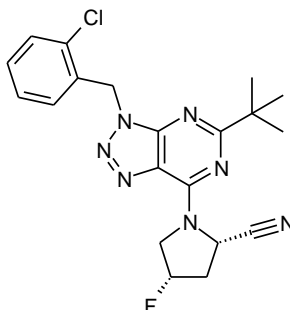
5-трет-Бутил-3-(2-хлорбензил)-7-((S)-2-метоксиметилпіролідин-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-морфолін-4-іл-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину (приклад 1, стадія с), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-хлор-3-(2-хлорбензил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину та (S)-2-(метоксиметил)піролідину і виділяли у вигляді світло-жовтої смоли (12,0 мг; 61 %). MS(m/e): 415,4 (MH⁺).

Приклад 46

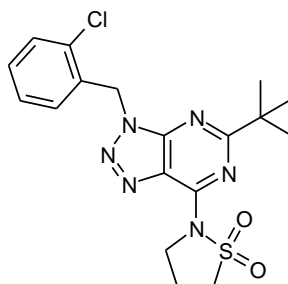
(2S, 4S)-1-[5-трет-Бутил-3-(2-хлорбензил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]-4-фторпіролідин-2-карбонітрил



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-морфолін-4-іл-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину (приклад 1, стадія с), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-хлор-3-(2-хлорбензил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину та (2S, 4S)-4-фторпіролідин-2-карбонітрилу і виділяли у вигляді світло-жовтої смоли (10,6 мг; 54 %). MS(m/e): 414,4 (MH⁺).

Приклад 47

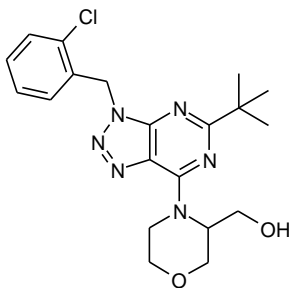
5-трет-Бутил-3-(2-хлорбензил)-7-(1,1-діоксо-1λ6-ізотіазолідин-2-іл)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин



Суміш 5-трет-бутил-7-хлор-3-(2-хлорбензил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину (15,9 мг; 47,2 мкмоль), 1,1-діоксоізотіазолідину (11,4 мг; 94,4 мкмоль) та DBU (14,2 мкл; 94,4 мкмоль) в ДМФ (250 мкл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш безпосередньо очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (колонка: Gemini 5 мкм C18 110A 75×30 мм; рухома фаза: вода (0,05 % Et₃N): ацетонітрил від 75:25 % до 5:95 %; довжина хвилі: 230 нм; об'ємна витрата: 30 мл/хв) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (3,10 мг; 16 %). MS(m/e): 387,3 (MH⁺).

Приклад 48

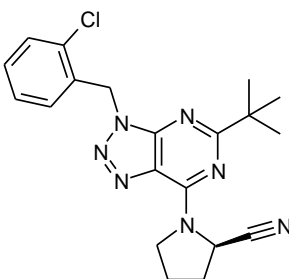
{4-[5-трет-Бутил-3-(2-хлорбензил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]-морфолін-3-іл}метанол



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-морфолін-4-іл-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (приклад 1, стадія с), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-хлор-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину та морфолін-3-ілметанолу і виділяли у вигляді світло-жовтої смоли (13,3 мг; 68 %). MS(*m/e*): 417,4 (МН⁺).

Приклад 49

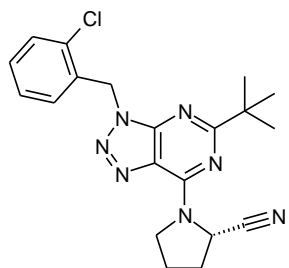
(*R*)-1-[5-трет-Бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл]піролідін-2-карбонітрил



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-морфолін-4-іл-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (приклад 1, стадія с), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-хлор-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину та (*R*)-піролідін-2-карбонітрилу гідрохлориду і виділяли у вигляді світло-жовтої твердої речовини (9,7 мг; 52 %). MS(*m/e*): 396,4 (МН⁺).

Приклад 50

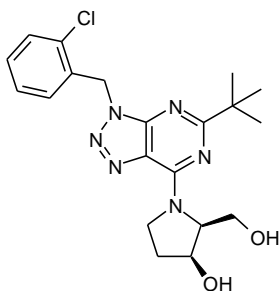
(*S*)-1-[5-трет-Бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл]піролідін-2-карбонітрил



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-морфолін-4-іл-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (приклад 1, стадія с), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-хлор-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину та (*S*)-піролідін-2-карбонітрилу гідрохлориду і виділяли у вигляді світло-жовтої твердої речовини (11,5 мг; 65 %). MS(*m/e*): 396,4 (МН⁺).

Приклад 51

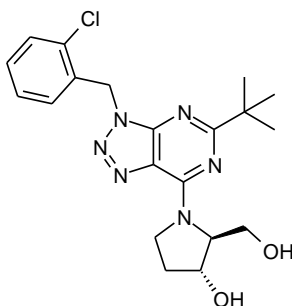
(2*S*, 3*S*)-1-[5-трет-Бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл]-2-гідроксиметилпіролідін-3-ол



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-морфолін-4-іл-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (приклад 1, стадія с), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-хлор-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину та (2*S*, 3*S*)-2-(гідроксиметил)піролідін-3-олу і виділяли у вигляді світло-жовтої смоли (10,3 мг; 52 %). MS(*m/e*): 417,4 (*MH*⁺).

Приклад 52

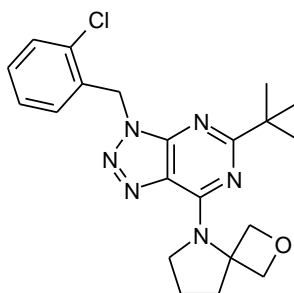
(2*S*, 3*R*)-1-[5-трет-Бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл]-2-гідроксиметилпіролідін-3-ол



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-морфолін-4-іл-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (приклад 1, стадія с), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-хлор-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину та (2*S*, 3*R*)-2-(гідроксиметил)піролідін-3-олу і виділяли у вигляді світло-жовтої смоли (9,6 мг; 49 %). MS(*m/e*): 417,4 (*MH*⁺).

Приклад 53

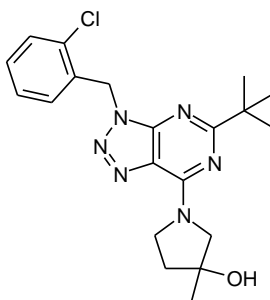
5-трет-Бутил-3-(2-хлорбензил)-7-(2-окса-5-азаспіро[3,4]окт-5-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-морфолін-4-іл-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (приклад 1, стадія с), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-хлор-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину та 2-окса-5-азаспіро[3,4]октаноксалату і виділяли у вигляді білої твердої речовини (8,4 мг; 43 %). MS(*m/e*): 413,4 (*MH*⁺).

Приклад 54

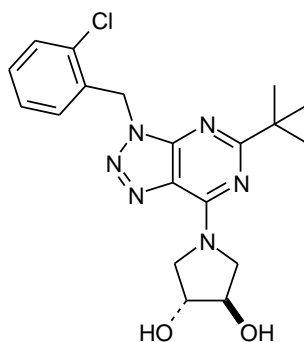
1-[5-трет-Бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл]-3-метилпіролідін-3-ол



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-морфолін-4-іл-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (приклад 1, стадія с), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-хлор-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину та 3-метилпіролідін-3-олу гідрохлориду і виділяли у вигляді білої твердої речовини (14,1 мг; 75 %). MS(*m/e*): 401,4 (*MH*⁺).

Приклад 55

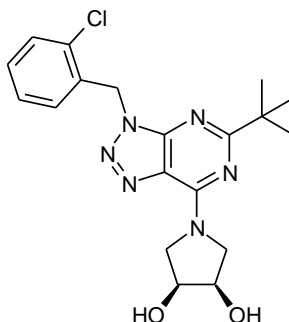
1-[5-трет-Бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл]піролідін-3,4-транс-діол



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-морфолін-4-іл-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (приклад 1, стадія с), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-хлор-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину та піролідін-3,4-транс-діолу і виділяли у вигляді білої твердої речовини (9,1 мг; 48 %). MS(*m/e*): 403,4 (*MH*⁺).

Приклад 56

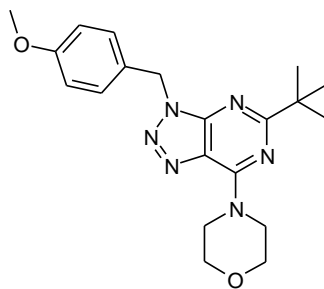
(3*S*, 4*R*)-1-[5-трет-Бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл]піролідін-3,4-діол



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-морфолін-4-іл-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (приклад 1, стадія с), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-хлор-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину та (3*R*, 4*S*)-піролідін-3,4-діолу і виділяли у вигляді світло-жовтої смоли (10,3 мг; 54 %). MS(*m/e*): 403,4 (*MH*⁺).

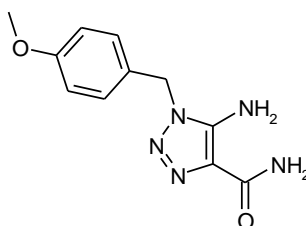
Приклад 57

5-трет-Бутил-3-(4-метоксибензил)-7-морфолін-4-іл-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин



а) 5-Аміно-1-(4-метоксибензил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамід

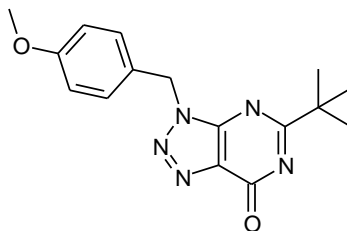
5



Суміш 1-(хлорметил)-4-метоксибензолу (20 г; 128 ммоль) та азиду натрію (12,5 г; 192 ммоль) в ацетонітрилі (255 мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 5 год. в атмосфері азоту. Цю суміш фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок розбавляли за допомогою ДХМ, промивали за допомогою H_2O та сольового розчину, висушували над Na_2SO_4 та концентрували у вакуумі з одержанням неочищеного 1-(азидометил)-4-метоксибензолу. Цей осад використовували в наступній реакції без додаткової очистки.

Суміш одержаного вище неочищеного осаду, 2-ціаноацетаміду (10,8 г; 128 ммоль) та натрію етанолату (8,71 г; 128 ммоль) в етанолі (256 мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 21 год. в атмосфері азоту. Цю суміш концентрували у вакуумі, розбавляли за допомогою 4 М водного розчину AcOH та фільтрували. Залишок промивали за допомогою H_2O та висушували у вакуумі з одержанням 5-аміно-1-(4-метоксибензил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксаміду у вигляді блідо-оранжевої твердої речовини (26,5 г; 84 % за 2 стадії). MS(m/e): 248,1 (MH^+).

б) 5-трет-Бутил-3-(4-метоксибензил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7(4H)-он



Суміш 5-аміно-1-(4-метоксибензил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксаміду (10,0 г; 40,4 ммоль) та півалоїлхлориду (7,47 мл; 60,7 ммоль) в піридині (20,2 мл) перемішували при 80 °C протягом 2 год. в атмосфері азоту. Потім до реакційної суміші додавали 8 М водний розчин гідроксиду натрію (15,2 мл; 121 ммоль) та метанолу (20,2 мл). Перемішували при 80 °C протягом 1 год., після чого реакційну суміш вливали в 1 М водний розчин HCl , екстрагували діетиловим ефіром, промивали за допомогою 2 М водного розчину HCl , води та сольового розчину, висушували над Na_2SO_4 та концентрували у вакуумі з одержанням суміші неочищених 1-(4-метоксибензил)-5-піваламідо-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксаміду та N-(4-ціано-1-(4-метоксибензил)-1H-1,2,3-триазол-5-іл)піваламіду. Цей осад використовували в наступній реакції без додаткової очистки.

Суміш одержаного вище неочищеного осаду та KHCO_3 (12,1 г; 121 ммоль) в H_2O (242 мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 18 год. Реакційну суміш вливали в 1 М водний розчин HCl , екстрагували за допомогою EtOAc , промивали сольовим розчином, висушували над Na_2SO_4 та концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, від 10 % до 70 % EtOAc в гептані) з одержанням 5-трет-бутил-3-(4-метоксибензил)-

3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7(4H)-ону (4,44 г; 35 % за 2 стадії). MS(m/e): 314,2 (MН⁺).

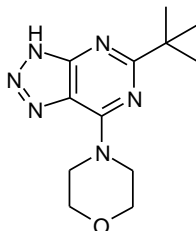
с) 4-(5-трет-Бутил-3-(4-метоксибензил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)морфолін

Суміш 5-трет-бутил-3-(4-метоксибензил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7(4H)-ону (50,0 мг; 160 мкмоль) та N, N-діетиланіліну (50,8 мкл; 319 мкмоль) в POCl₃ (1000 мкл; 10,9 ммоль) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 4 год. в атмосфері азоту. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, розбавляли за допомогою EtOAc, промивали холодною H₂O та сольовим розчином, висушували над Na₂SO₄ та концентрували у вакуумі з одержанням неочищеного 5-трет-бутил-7-хлор-3-(4-метоксибензил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину. Цей осад використовували в наступній реакції без додаткової очистки.

Суміш одержаного вище неочищеного осаду, морфоліну (28,0 мкл; 320 мкмоль) та DIEA (55,9 мкл; 320 мкмоль) в ацетонітрилі (250 мкл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш безпосередньо очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (колонка: Gemini 5 мкм C18 110A 75×30 мм; рухома фаза: вода (0,05 % Et₃N): ацетонітрил від 45:55 % до 5:95 %; довжина хвилі: 280 нм; об'ємна витрата: 30 мл/хв) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (47,7 мг; 78 % за 2 стадії). MS(m/e): 383,4 (MН⁺).

Приклад 58

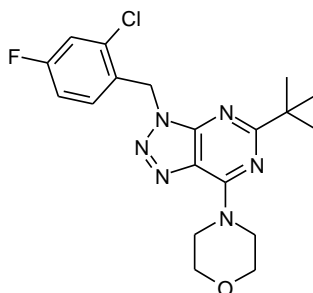
5-трет-Бутил-7-морфолін-4-іл-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин



Суміш 4-(5-трет-бутил-3-(4-метоксибензил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)морфоліну (10,0 мг; 26,1 мкмоль) та TFA (250 мкл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 5 год. в атмосфері азоту. Потім реакційну суміш концентрували у вакуумі та очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (колонка: Gemini 5 мкм C18 110A 75×30 мм; рухома фаза: вода (0,05 % Et₃N):ацетонітрил від 85:15 % до 5:95 %; довжина хвилі: 300 нм; об'ємна витрата: 30 мл/хв) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (0,9 мг; 13 %). MS(m/e): 263,3 (MН⁺).

Приклад 59

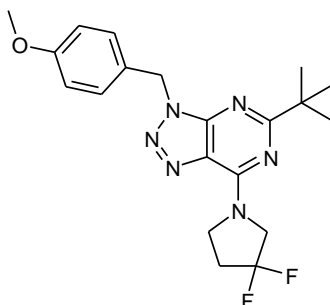
5-трет-Бутил-3-(2-хлор-4-фторбензил)-7-морфолін-4-іл-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин



Суміш 4-(5-трет-бутил-3-(4-метоксибензил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)морфоліну (49,0 мг; 128 мкмоль) та TFA (1000 мкл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 8 год. в атмосфері азоту. Реакційну суміш концентрували у вакуумі з одержанням неочищеного 5-трет-бутил-7-морфолін-4-іл-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину. Цей осад використовували в наступній реакції без додаткової очистки.

Суміш частини одержаного вище залишку (42,0 мкмоль), 1-(бромметил)-2-хлор-4-фторбензолу (18,8 мг; 84,0 мкмоль) та DBU (12,7 мкл; 84,0 мкмоль) в ДМФ (250 мкл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш безпосередньо очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (колонка: Gemini 5 мкм C18 110A 75×30 мм; рухома фаза: вода (0,05 % Et₃N): ацетонітрил від 70:30 % до 5:95 %; довжина хвилі: 300 нм; об'ємна витрата: 30 мл/хв) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої твердої речовини (8,3 мг; 49 %). MS(m/e): 405,4 (MН⁺).

Приклад 60
5-трет-Бутил-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3-(4-метоксибензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-
d]піримідин



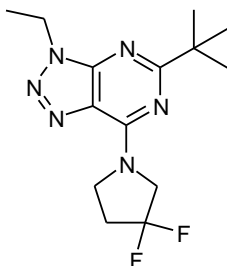
5

По аналогії зі способом, описаним для синтезу 4-(5-трет-бутил-3-(4-метоксибензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)морфоліну (приклад 58, стадія с), вказану в заголовку
сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-хлор-3-(4-метоксибензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-
d]піримідину та 3,3-дифторпіролідину гідрохлориду і виділяли у вигляді білої твердої речовини
(271 мг; 83 %). MS(m/e): 403,4 (M⁺).

10

Приклад 61

5-трет-Бутил-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3-етил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин



15

Суміш 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3-(4-метоксибензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-
d]піримідину (264 мг; 656 мкмоль) та TFA (5,0 мл) нагрівали зі зворотним холодильником
протягом 8 год. в атмосфері азоту. Реакційну суміш концентрували у вакуумі з одержанням
неочищеного 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину. Цей
осад використовували в наступній реакції без додаткової очистки.

20

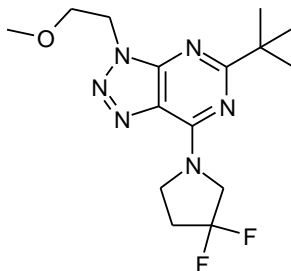
Суміш частини одержаного вище залишку (41,0 мкмоль), йодетану (6,63 мкл; 82,0 мкмоль)
та DBU (12,4 мкл; 82,0 мкмоль) в ДМФ (250 мкл) перемішували при кімнатній температурі
протягом ночі. Реакційну суміш безпосередньо очищали за допомогою препаративної ВЕРХ
(колонка: Gemini 5 мкм C18 110A 75×30 мм; рухома фаза: вода (0,05 % Et₃N): ацетонітрil від
60:40 % до 5:95 %; довжина хвилі: 300 нм; об'ємна витрата: 30 мл/хв) з одержанням вказаної в
заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої смоли (0,6 мг; 4 %). MS(m/e): 311,3 (M⁺).

25

Приклад 62

5-трет-Бутил-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3-(2-метоксіетил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-
d]піримідин

30

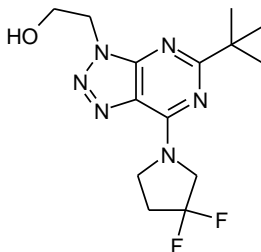


По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3-

етил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину (приклад 61), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину та 1-бром-2-метоксіетану і виділяли у вигляді світло-жовтої смоли (2,5 мг; 18 %). MS(m/e): 341,3 (MH⁺).

Приклад 63

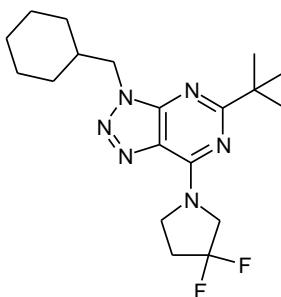
5 2-[5-трет-Бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]етанол



10 По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-етил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину (приклад 61), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину та 2-брометанолу і виділяли у вигляді білої твердої речовини (5,8 мг; 43 %). MS(m/e): 327,3 (MH⁺).

Приклад 64

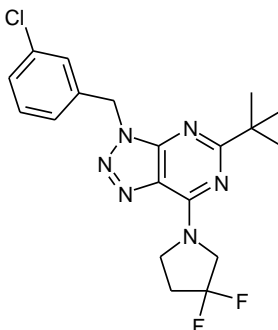
15 5-трет-Бутил-3-циклогексилметил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин



20 По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-етил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину (приклад 61), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину та (бромметил)циклогексану і виділяли у вигляді білої твердої речовини (4,2 мг; 27 %). MS(m/e): 379,5 (MH⁺).

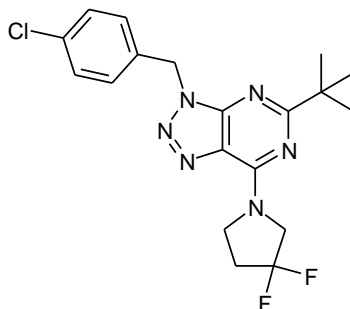
Приклад 65

25 5-трет-Бутил-3-(3-хлорбензил)-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин



30 По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-етил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину (приклад 61), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину та 1-(бромметил)-3-хлорбензолу і виділяли у вигляді світло-жовтої смоли (7,0 мг; 42 %). MS(m/e): 407,4 (MH⁺).

Приклад 66
 5-трет-Бутил-3-(4-хлорбензил)-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-
 d]піримідин



5

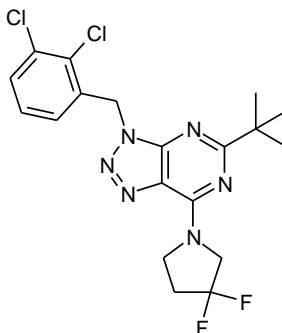
По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-
 етил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину (приклад 61), вказану в заголовку сполуку одержували
 з 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину та 1-
 (бромметил)-4-хлорбензолу і виділяли у вигляді білої твердої речовини (5,8 мг; 35 %). MS(m/e):
 407,4 (МН⁺).

10

Приклад 67

5-трет-Бутил-3-(2,3-дихлорбензил)-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-
 d]піримідин

15



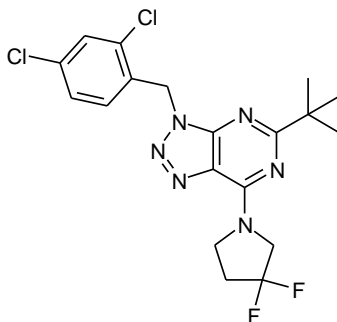
20

По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-
 етил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину (приклад 61), вказану в заголовку сполуку одержували
 з 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину та 1-
 (бромметил)-2,3-дихлорбензолу і виділяли у вигляді безбарвної смоли (6,7 мг; 37 %). MS(m/e):
 441,3 (МН⁺).

Приклад 68

5-трет-Бутил-3-(2,4-дихлорбензил)-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-
 d]піримідин

25



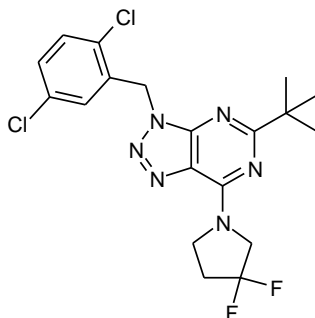
30

По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-
 етил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину (приклад 61), вказану в заголовку сполуку одержували
 з 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину та 1-

(бромметил)-2,4-дихлорбензолу і виділяли у вигляді безбарвної смоли (6,5 мг; 36 %). MS(m/e): 441,3 (MН⁺).

Приклад 69

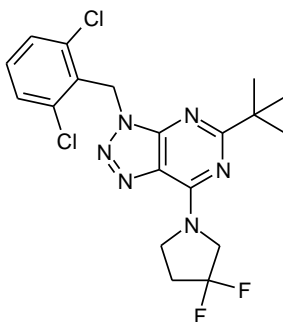
5 5-трет-Бутил-3-(2,5-дихлорбензил)-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-
d]піримідин



10 По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3-
етил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину (приклад 61), вказану в заголовку сполуку одержували
з 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину та 2-
(бромметил)-1,4-дихлорбензолу і виділяли у вигляді білої твердої речовини (6,6 мг; 37 %).
MS(m/e): 441,4 (MН⁺).

Приклад 70

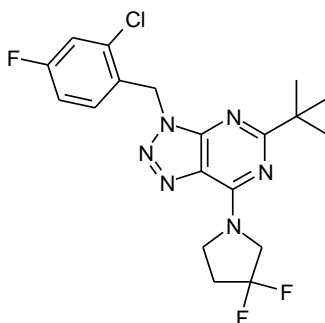
15 5-трет-Бутил-3-(2,6-дихлорбензил)-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-
d]піримідин



20 По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3-
етил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину (приклад 61), вказану в заголовку сполуку одержували
з 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину та 2-
(бромметил)-1,3-дихлорбензолу і виділяли у вигляді білої твердої речовини (5,2 мг; 29 %).
MS(m/e): 441,3 (MН⁺).

25 Приклад 71

5-трет-Бутил-3-(2-хлор-4-фторбензил)-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-
d]піримідин



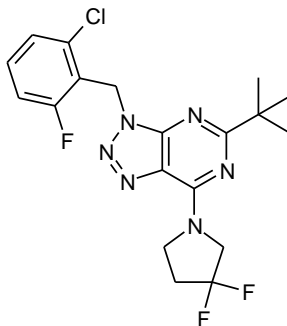
30

По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3-

етил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину (приклад 61), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину та 1-(бромметил)-2-хлор-4-фторбензолу і виділяли у вигляді безбарвної смоли (5,8 мг; 33 %). MS(m/e): 425,4 (MH⁺).

5 Приклад 72

5-трет-Бутил-3-(2-хлор-6-фторбензил)-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин



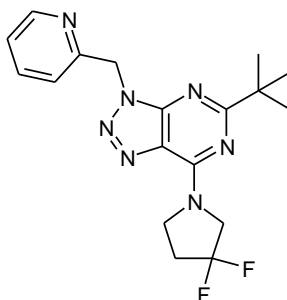
10

По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-етил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину (приклад 61), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину та 1-хлор-2-(хлорметил)-3-фторбензолу і виділяли у вигляді білої твердої речовини (6,8 мг; 39 %). MS(m/e): 425,4 (MH⁺).

15

Приклад 73

5-трет-Бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-піридин-2-ілметил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин



20

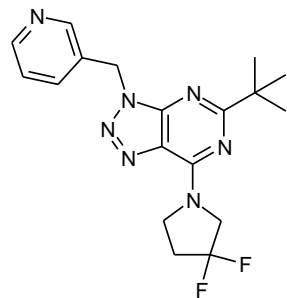
По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-етил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину (приклад 61), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину та 2-(бромметил)піридину гідроброміду і виділяли у вигляді світло-жовтої твердої речовини (4,2 мг; 27 %). MS(m/e): 374,4 (MH⁺).

25

Приклад 74

5-трет-Бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-піридин-3-ілметил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин

30

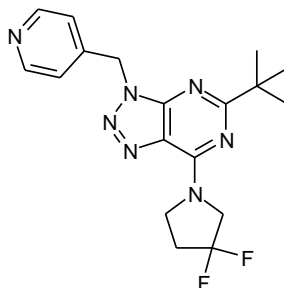


По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-

етил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину (приклад 61), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину та 3-(хлорметил)піридину гідрохлориду і виділяли у вигляді світло-жовтої смоли (2,5 мг; 16 %). MS(m/e): 374,4 (MН⁺).

5 Приклад 75

5-трет-Бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-піридин-4-ілметил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин



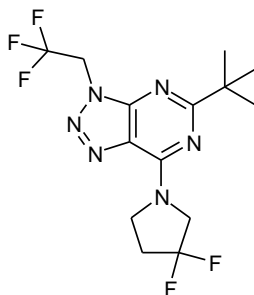
10

По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-етил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину (приклад 61), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину та 4-(бромметил)піридину гідроброміду і виділяли у вигляді оранжевої твердої речовини (5,4 мг; 35 %). MS(m/e): 374,4 (MН⁺).

15

Приклад 76

5-трет-Бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-(2,2,2-трифторетил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин



20

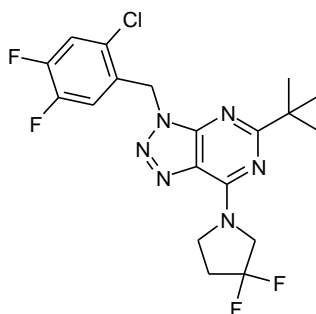
По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-етил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину (приклад 61), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину та 2,2,2-трифторетилу трифторметансульфонату і виділяли у вигляді світло-жовтої смоли (0,9 мг; 6 %). MS(m/e): 365,3 (MН⁺).

25

Приклад 77

5-трет-Бутил-3-(2-хлор-4,5-дифторбензил)-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин

30

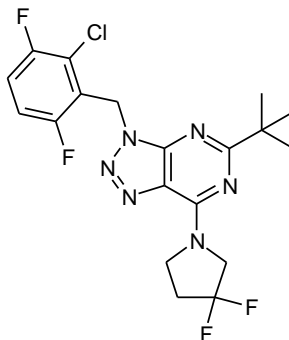


По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-

етил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину (приклад 61), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину та 1-(бромметил)-2-хлор-4,5-дифторбензолу і виділяли у вигляді безбарвної смоли (8,3 мг; 45 %). MS(m/e): 443,4 (M⁺).

5 Приклад 78

5-трет-Бутил-3-(2-хлор-3,6-дифторбензил)-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин



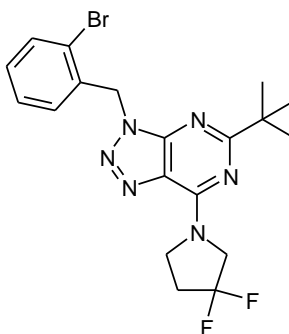
10

По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-етил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину (приклад 61), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину та 2-(бромметил)-3-хлор-1,4-дифторбензолу і виділяли у вигляді білої твердої речовини (8,0 мг; 44 %). MS(m/e): 443,4 (M⁺).

15

Приклад 79

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



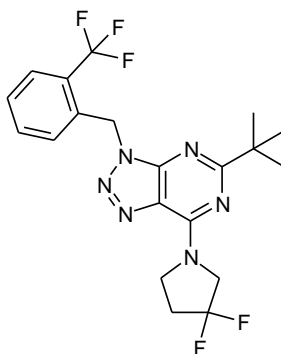
20

По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-етил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину (приклад 61), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину та 1-бром-2-(бромметил)бензолу і виділяли у вигляді безбарвної смоли (6,6 мг; 35 %). MS(m/e): 451,3 (M⁺).

25

Приклад 80

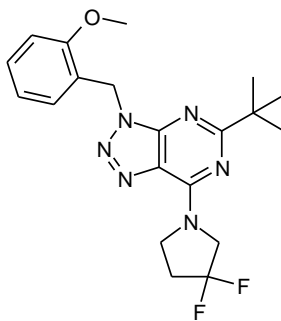
5-трет-Бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-(2-трифторметилбензил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-етил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (приклад 61), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину та 1-(бромметил)-2-(трифторметил)бензолу і виділяли у вигляді світло-жовтої смоли (7,8 мг; 43 %). MS(*m/e*): 441,4 (MH^+).

Приклад 81

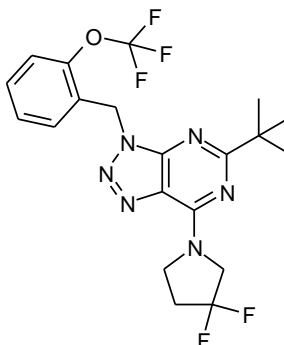
5-трет-Бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-(2-метоксибензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-етил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (приклад 61), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину та 1-(хлорметил)-2-метоксибензолу і виділяли у вигляді світло-жовтої смоли (5,7 мг; 34 %). MS(*m/e*): 403,4 (MH^+).

Приклад 82

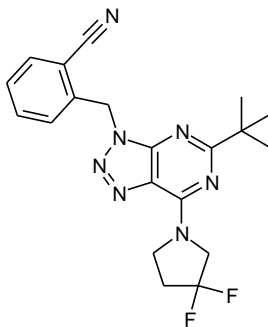
5-трет-Бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-(2-трифторметоксибензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-етил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (приклад 61), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину та 1-(бромметил)-2-(трифторметокси)бензолу і виділяли у вигляді світло-жовтої смоли (7,3 мг; 39 %). MS(*m/e*): 457,4 (MH^+).

Приклад 83

2-[5-трет-Бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-ілметил]бензонітрил



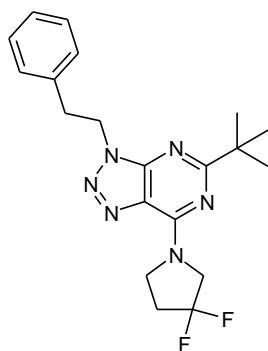
5

По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-етил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину (приклад 61), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину та 2-(бромметил)бензонітрилу і виділяли у вигляді білої твердої речовини (6,8 мг; 41 %). MS(m/e): 398,3 (MH⁺).

10

Приклад 84

5-трет-Бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-фенетил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин



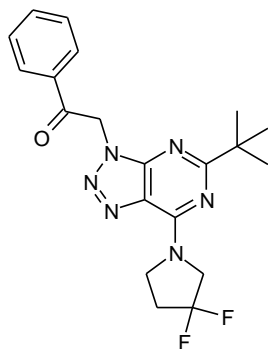
15

По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-етил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину (приклад 61), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину та (2-брометил)бензолу і виділяли у вигляді світло-жовтої смоли (4,8 мг; 30 %). MS(m/e): 387,4 (MH⁺).

20

Приклад 85

2-[5-трет-Бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-2-іл]-1-фенілетанон



25

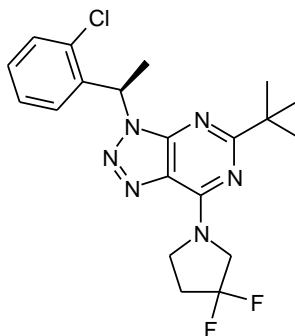
По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-етил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину (приклад 61), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину та 2-бром-1-фенілетанону і виділяли у вигляді світло-зеленої твердої речовини (9,5 мг; 55 %). MS(m/e):

401,4 (МН⁺).

Приклад 86

5-трет-Бутил-2-[(R)-1-(2-хлорфеніл)етил]-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин

5

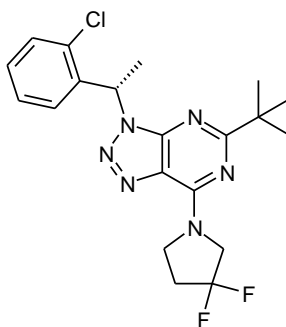


До розчину 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину (41,3 мкмоль), (S)-1-(2-хлорфеніл)етанолу (12,9 мг; 82,6 мкмоль) та PPh₃ (21,7 мг; 82,6 мкмоль) в ТГФ (250 мкл) додавали DEAD (13,1 мкл; 82,6 мкмоль) при 0 °С. Перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., після чого реакційну суміш безпосередньо очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (колонка: Gemini 5 мкм C18 110A 75×30 мм; рухома фаза: вода (0,05 % Et₃N): ацетонітрил від 50:50 % до 5:95 %; довжина хвилі: 300 нм; об'ємна витрата: 30 мл/хв) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої смоли (3,1 мг; 17 %). MS(m/e): 421,4 (МН⁺).

15

Приклад 87

5-трет-Бутил-3-[(S)-1-(2-хлорфеніл)етил]-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин



20

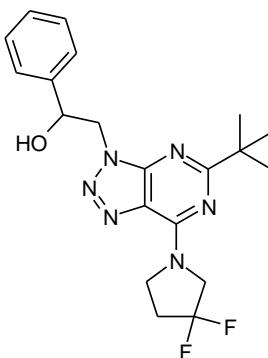
По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-2-[(R)-1-(2-хлорфеніл)етил]-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину (приклад 87), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину та (R)-1-(2-хлорфеніл)етанолу і виділяли у вигляді світло-жовтої смоли (3,8 мг; 21 %). MS(m/e): 421,4 (МН⁺).

25

Приклад 88

2-[5-трет-Бутил-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-1-фенілетанол

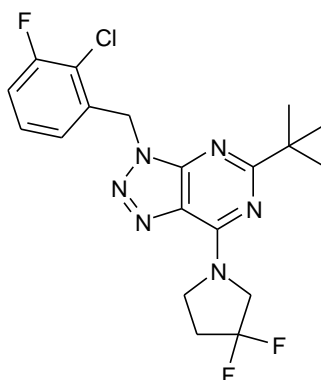
30



Суміш 2-(5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-
 1-фенілетанону (6,0 мг; 15,0 мкмоль) та NaBH_4 (1,7 мг; 45,0 мкмоль) в метанолі (250 мкл)
 перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакційну суміш безпосередньо
 очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (колонка: Gemini 5 мкм C18 110A 75×30 мм; рухома
 фаза: вода (0,05 % Et_3N): ацетонітрил від 75:25 % до 5:95 %; довжина хвилі: 230 нм; об'ємна
 витрата: 30 мл/хв) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини
 (2,3 мг; 38 %). MS(m/e): 403,4 (MH^+).

Приклад 89

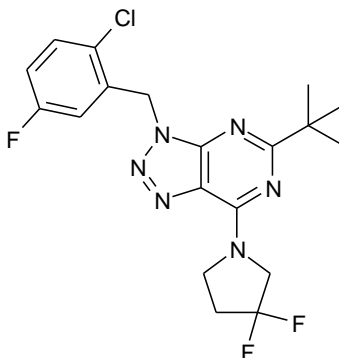
5-трет-Бутил-3-(2-хлор-3-фторбензил)-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-
 d]піримідин



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-
 етил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину (приклад 61), вказану в заголовку сполуку одержували
 з 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину та 1-
 (бромметил)-2-хлор-3-фторбензолу і виділяли у вигляді світло-жовтої смоли. MS(m/e): 425,3
 (MH^+).

Приклад 90

5-трет-Бутил-3-(2-хлор-5-фторбензил)-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-
 d]піримідин

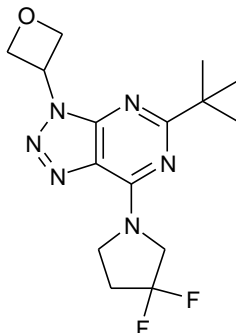


По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-

етил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину (приклад 61), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину та 2-(бромметил)-1-хлор-4-фторбензолу і виділяли у вигляді світло-жовтої смоли. MS(m/e): 425,3 (M⁺).

5 Приклад 91

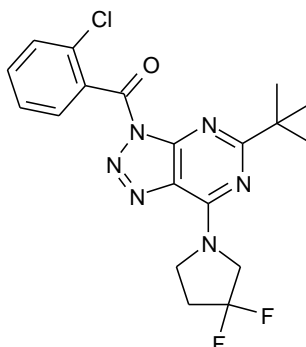
5-трет-Бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-оксетан-3-іл-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин



10 По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-етил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину (приклад 61), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину та 3-бромоксетану і виділяли у вигляді світло-жовтої смоли. MS(m/e): 339,3 (M⁺).

Приклад 92

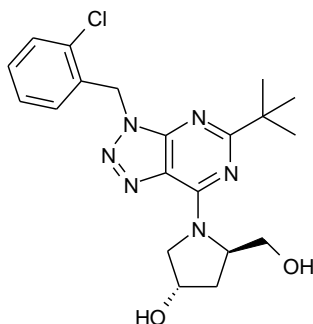
15 [5-трет-Бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-(2-хлорфеніл)метанон



20 По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-етил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину (приклад 61), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину та 2-хлорбензоїлхлориду і виділяли у вигляді світло-жовтої твердої речовини. MS(m/e): 421,3 (M⁺).

Приклад 93

25 (3S, 5R)-1-[5-трет-Бутил-3-(2-хлорбензил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]-5-гідроксиметилпіролідін-3-ол

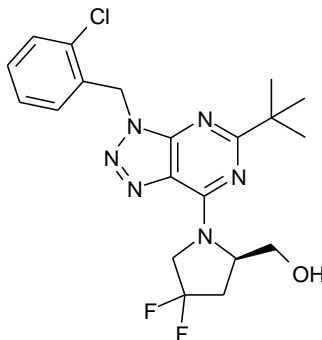


30 По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-морфолін-4-

іл-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (приклад 1, стадія с), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-хлор-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину та (3*S*, 5*R*)-5-(гідроксиметил)піролідін-3-олу гідрохлориду і виділяли у вигляді білої твердої речовини. MS(*m/e*): 417,3 (МН⁺).

5 Приклад 94

{(R)-1-[5-трет-Бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл]-4,4-дифторпіролідін-2-іл}метанол



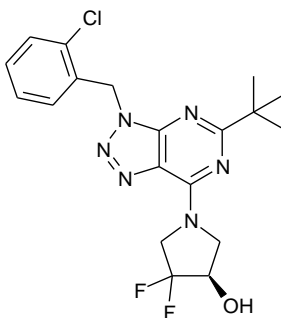
10

По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-морфолін-4-іл-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (приклад 1, стадія с), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-хлор-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину та (R)-4,4-дифторпіролідін-2-іл)метанолу гідрохлориду і виділяли у вигляді білої твердої речовини. MS(*m/e*): 437,3 (МН⁺).

15

Приклад 95

(R)-1-[5-трет-Бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл]-4,4-дифторпіролідін-3-ол



20

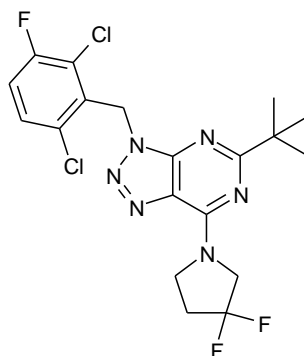
По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-морфолін-4-іл-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (приклад 1, стадія с), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-хлор-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину та (R)-4,4-дифторпіролідін-3-олу гідрохлориду і виділяли у вигляді білої твердої речовини. MS(*m/e*): 423,3 (МН⁺).

25

Приклад 96

5-трет-Бутил-3-(2,6-дихлор-3-фторбензил)-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин

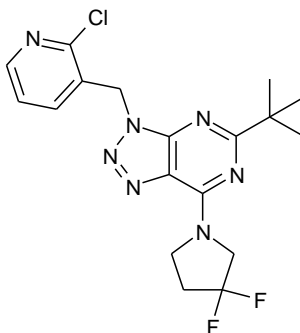
30



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-етил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (приклад 61), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину та 2-(бромметил)-1,3-дихлор-4-фторбензолу і виділяли у вигляді білої твердої речовини. MS(*m/e*): 459,2 (*MH*⁺).

Приклад 97

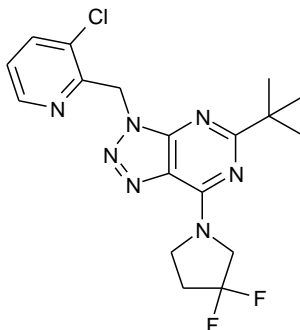
5-трет-Бутил-3-(2-хлорпіридин-3-ілметил)-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-етил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (приклад 61), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину та 3-(бромметил)-2-хлорпіридину гідроброміду і виділяли у вигляді світло-жовтої смоли. MS(*m/e*): 408,3 (*MH*⁺).

Приклад 98

5-трет-Бутил-3-(3-хлорпіридин-2-ілметил)-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин

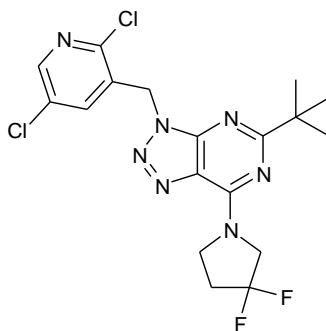


По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-етил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (приклад 61), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину та 4-хлор-3-(хлорметил)піридину і виділяли у вигляді світло-жовтої смоли. MS(*m/e*): 408,3 (*MH*⁺).

Приклад 99

5-трет-Бутил-3-(2,5-дихлорпіридин-3-ілметил)-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-

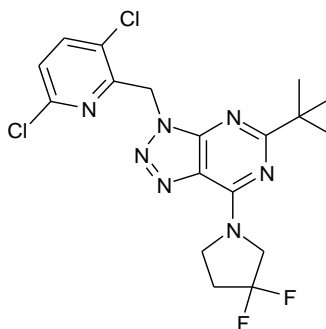
[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин



- 5 По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-етил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину (приклад 61), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину та 2,5-дихлор-3-(хлорметил)піридину і виділяли у вигляді світло-жовтої смоли. MS(m/e): 442,3 (MH⁺).

Приклад 100

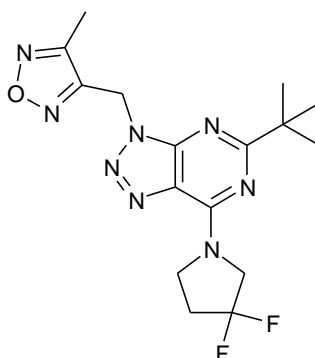
- 10 5-трет-Бутил-3-(3,6-дихлорпіридин-2-ілметил)-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин



- 15 По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-етил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину (приклад 61), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину та 3,6-дихлор-2-(хлорметил)піридину і виділяли у вигляді світло-жовтої смоли. MS(m/e): 442,3 (MH⁺).

Приклад 101

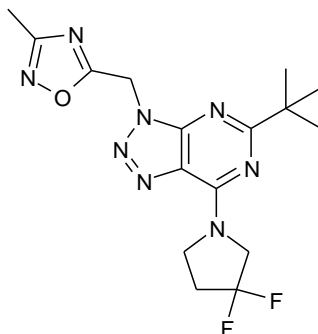
- 20 5-трет-Бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-(4-метилфуразан-3-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин



- 25 По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-етил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину (приклад 61), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину та 3-(бромметил)-4-метил-1,2,5-оксадіазолу і виділяли у вигляді світло-жовтої смоли. MS(m/e): 379,3 (MH⁺).

Приклад 102

5-трет-Бутил-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3-(3-метил-[1,2,4]оксадіазол-5-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин



5

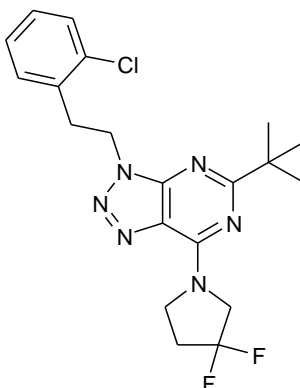
По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3-етил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину (приклад 61), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину та 5-(хлорметил)-3-метил-1,2,4-оксадіазолу і виділяли у вигляді світло-жовтої смоли. MS(m/e): 379,3 (MН⁺).

10

Приклад 103

5-трет-Бутил-3-[2-(2-хлорфеніл)етил]-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин

15



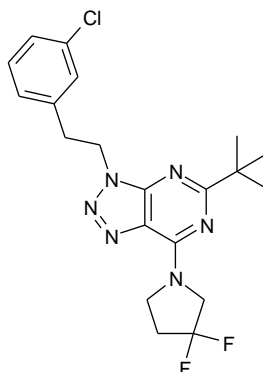
По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3-етил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину (приклад 61), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину та 1-(2-брометил)-2-хлорбензолу і виділяли у вигляді світло-жовтої смоли. MS(m/e): 421,3 (MН⁺).

20

Приклад 104

5-трет-Бутил-3-[2-(3-хлорфеніл)етил]-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин

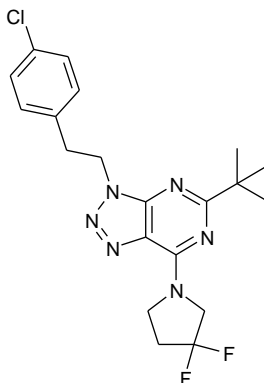
25



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-етил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (приклад 61), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину та 1-(2-брометил)-3-хлорбензолу і виділяли у вигляді світло-жовтої смоли. MS(*m/e*): 421,3 (MH^+).

Приклад 105

5-трет-Бутил-3-[2-(4-хлорфеніл)етил]-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин

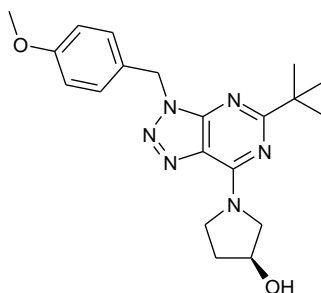


10

По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-етил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (приклад 61), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину та 1-(2-брометил)-4-хлорбензолу і виділяли у вигляді світло-жовтої смоли. MS(*m/e*): 421,3 (MH^+).

Приклад 106

(S)-1-[5-трет-Бутил-3-(4-метоксибензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл]піролідін-3-ол



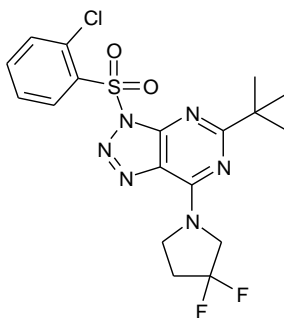
20

По аналогії зі способом, описаним для синтезу 4-(5-трет-бутил-3-(4-метоксибензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл)морфоліну (приклад 58, стадія с), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-хлор-3-(4-метоксибензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину та (S)-піролідін-3-олу і виділяли у вигляді світло-жовтої твердої речовини. MS(*m/e*): 383,3 (MH^+).

Приклад 107

5-трет-Бутил-3-(2-хлорбензолсульфоніл)-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин

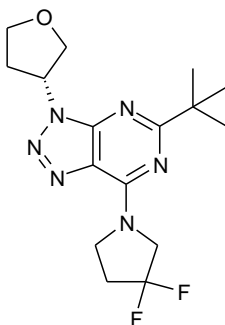
30



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-етил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (приклад 61), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину та 2-хлорбензол-1-сульфонілхлориду і виділяли у вигляді коричневої твердої речовини. MS(*m/e*): 457,3 (MH^+).

Приклад 108

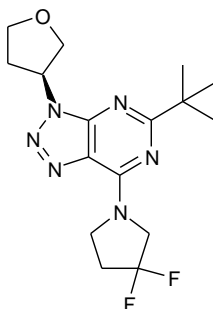
5-трет-Бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-(*R*)-тетрагідрофуран-3-іл-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-етил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (приклад 61), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину та (*S*)-тетрагідрофуран-3-олу і виділяли у вигляді безбарвної смоли. MS(*m/e*): 353,3 (MH^+).

Приклад 109

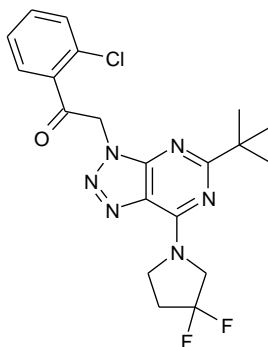
5-трет-Бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-(*S*)-тетрагідрофуран-3-іл-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-етил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (приклад 61), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину та (*R*)-тетрагідрофуран-3-олу і виділяли у вигляді безбарвної смоли. MS(*m/e*): 353,3 (MH^+).

Приклад 110

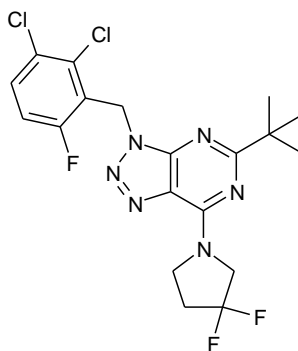
2-[5-трет-Бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-3-іл]-1-(2-хлорфеніл)етанон



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-етил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (приклад 61), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину та 2-бром-1-(2-хлорфеніл)етанону і виділяли у вигляді жовтої смоли. MS(*m/e*): 435,3 (M⁺).

Приклад 111

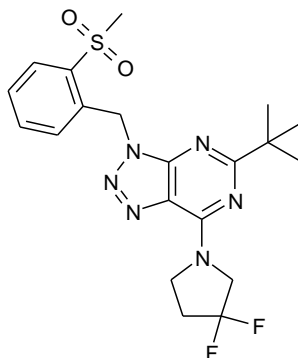
5-трет-Бутил-3-(2,3-дихлор-6-фторбензил)-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-етил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (приклад 61), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину та 2-(бромметил)-3,4-дихлор-1-фторбензолу і виділяли у вигляді білої твердої речовини. MS(*m/e*): 459,3 (M⁺).

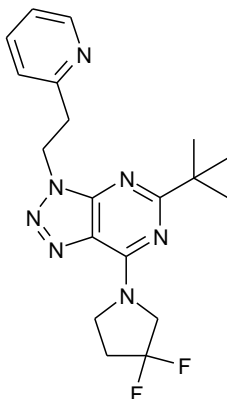
Приклад 112

5-трет-Бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-(2-метансульфонілбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-етил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (приклад 61), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину та 1-(бромметил)-2-(метилсульфоніл)бензолу і виділяли у вигляді білої твердої речовини. MS(*m/e*): 451,3 (M⁺).

Приклад 113
5-трет-Бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-(2-піридин-2-ілетил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин



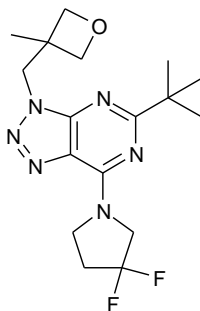
5

По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-етил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину (приклад 61), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину та 2-(2-брометил)піридину гідроброміду і виділяли у вигляді безбарвної смоли. MS(m/e): 387,4 (M⁺).

10

Приклад 114

5-трет-Бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-(3-метилоксетан-3-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин



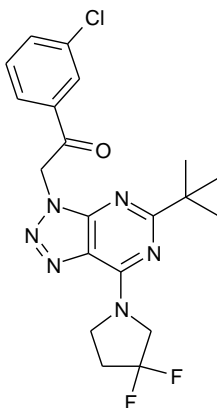
15

По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-етил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину (приклад 61), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину та 3-(йодметил)-3-метилоксетану і виділяли у вигляді білої твердої речовини. MS(m/e): 367,3 (M⁺).

20

Приклад 115

2-[5-трет-Бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-1-(3-хлорфеніл)етанон

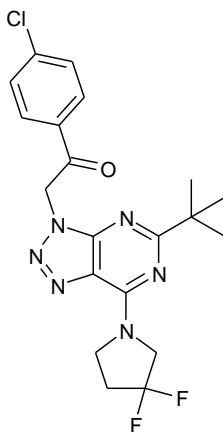


25

По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-етил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (приклад 61), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину та 2-бром-1-(3-хлорфеніл)етанону і виділяли у вигляді білої твердої речовини. MS(*m/e*): 435,3 (*MH*⁺).

5 Приклад 116

2-[5-трет-Бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-3-іл]-1-(4-хлорфеніл)етанон

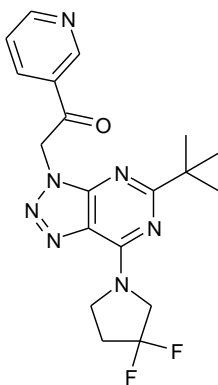


10

По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-етил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (приклад 61), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину та 2-бром-1-(4-хлорфеніл)етанону і виділяли у вигляді світло-жовтої твердої речовини. MS(*m/e*): 435,3 (*MH*⁺).

15 Приклад 117

2-[5-трет-Бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-3-іл]-1-піридин-3-ілетанон



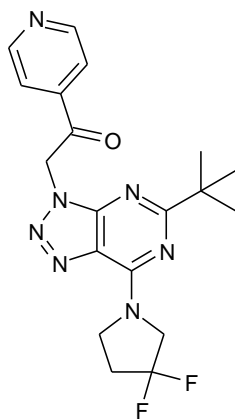
20

По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-етил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (приклад 61), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину та 2-бром-1-(піридин-3-іл)етанону гідроброміду і виділяли у вигляді світло-жовтої твердої речовини. MS(*m/e*): 402,3 (*MH*⁺).

25

Приклад 118

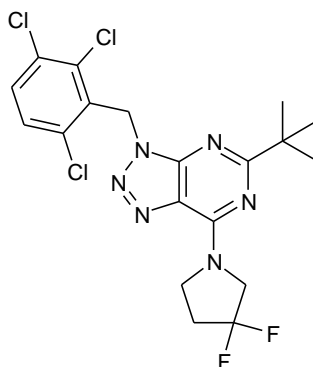
2-[5-трет-Бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-3-іл]-1-піридин-4-ілетанон



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-етил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (приклад 61), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину та 2-бром-1-(піридин-4-іл)етанону гідроброміду і виділяли у вигляді світло-рожевої твердої речовини. MS(*m/e*): 402,3 (МН⁺).

Приклад 119

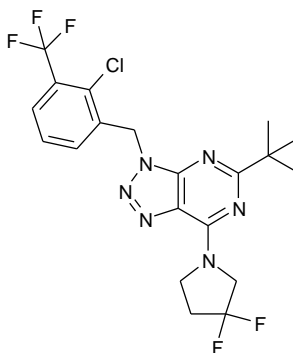
5-трет-Бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-(2,3,6-трихлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-етил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (приклад 61), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину та 2-(бромметил)-1,3,4-трихлорбензолу і виділяли у вигляді білої твердої речовини. MS(*m/e*): 475,3 (МН⁺).

Приклад 120

5-трет-Бутил-3-(2-хлор-3-трифторметилбензил)-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин

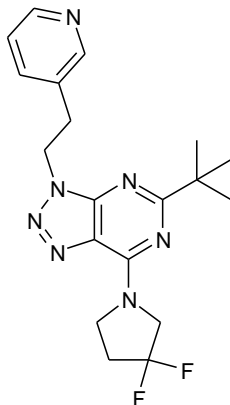


По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-етил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (приклад 61), вказану в заголовку сполуку одержували

з 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину та 1-(бромметил)-2-хлор-3-(трифторметил)бензолу і виділяли у вигляді світло-жовтої твердої речовини. MS(*m/e*): 475,2 (*MH*⁺).

Приклад 121

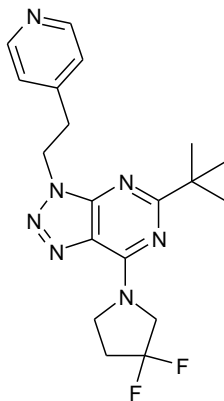
5 5-трет-Бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-(2-піридин-3-ілетил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин



10 По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-етил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (приклад 61), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину та 3-(2-брометил)піридину гідроброміду і виділяли у вигляді білої твердої речовини. MS(*m/e*): 388,3 (*MH*⁺).

15 Приклад 122

5-трет-Бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-(2-піридин-4-ілетил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин

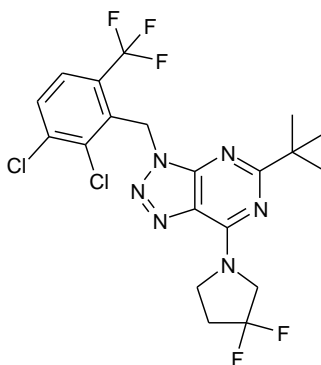


20 По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-етил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (приклад 61), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину та 4-(2-брометил)піридину гідроброміду і виділяли у вигляді коричневої твердої речовини. MS(*m/e*): 388,3 (*MH*⁺).

25

Приклад 123

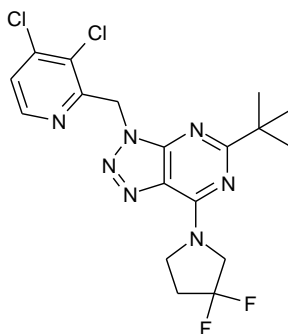
5-трет-Бутил-3-(2,3-дихлор-6-трифторметилбензил)-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-етил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (приклад 61), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину та 2-(бромметил)-3,4-дихлор-1-(трифторметил)бензолу і виділяли у вигляді білої твердої речовини. MS(*m/e*): 509,3 (M⁺).

Приклад 124

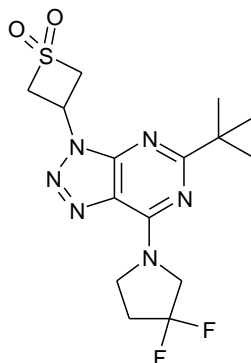
5-трет-Бутил-3-(3,4-дихлорпіридин-2-ілметил)-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-етил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (приклад 61), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину та 2-(бромметил)-3,4-дихлорпіридину гідроброміду і виділяли у вигляді білої твердої речовини. MS(*m/e*): 442,2 (M⁺).

Приклад 125

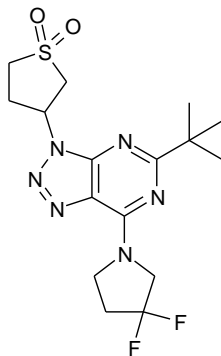
5-трет-Бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-(1,1-діоксо-1λ⁶-тіетан-3-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-етил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (приклад 61), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину та 3-бромтіетан-1,1-діоксиду і виділяли у вигляді білої твердої речовини. MS(*m/e*): 387,3 (M⁺).

Приклад 126

5-трет-Бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-(1,1-діоксотетрагідро-1λ⁶-тіофен-3-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин



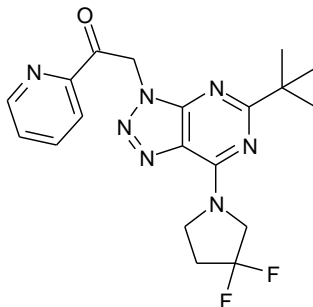
5

По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-етил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину (приклад 61), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину та 3-бромтетрагідротіофен-1,1-діоксиду і виділяли у вигляді білої твердої речовини. MS(m/e): 401,3 (MН⁺).

Приклад 127

2-[5-трет-Бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-1-піридин-2-ілетанон

15

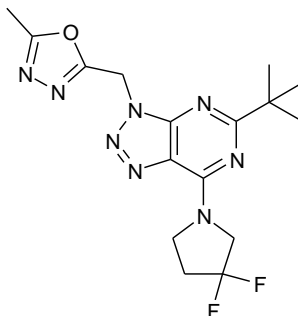


По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-етил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину (приклад 61), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину та 2-бром-1-(піридин-2-іл)етанону гідроброміду і виділяли у вигляді темно-коричневої твердої речовини. MS(m/e): 402,3 (MН⁺).

Приклад 128

5-трет-Бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-(5-метил-[1,3,4]оксадіазол-2-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин

25



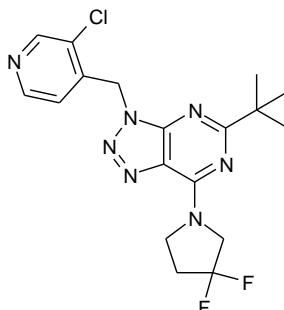
По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-етил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину (приклад 61), вказану в заголовку сполуку одержували

30

з 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину та 2-(хлорметил)-5-метил-1,3,4-оксадіазолу і виділяли у вигляді безбарвної смоли. MS(*m/e*): 379,3 (МН⁺).

Приклад 129

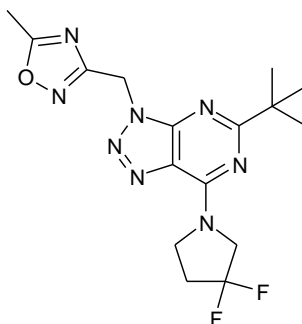
5 5-трет-Бутил-3-(3-хлорпіридин-4-ілметил)-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин



10 По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-етил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (приклад 61), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину та 4-(бромметил)-3-хлорпіридину гідроброміду і виділяли у вигляді жовтої смоли. MS(*m/e*): 408,3 (МН⁺).

15 Приклад 130

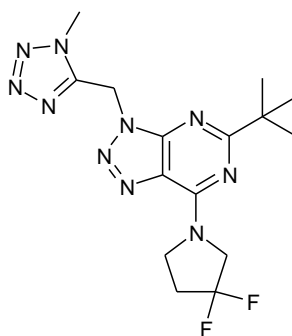
5-трет-Бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-(5-метил-[1,2,4]оксадіазол-3-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин



20 По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-етил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (приклад 61), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину та 3-(хлорметил)-5-метил-1,2,4-оксадіазолу і виділяли у вигляді жовтої смоли. MS(*m/e*): 379,3 (МН⁺).

25 Приклад 131

5-трет-Бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-(1-метил-1Н-тетразол-5-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин



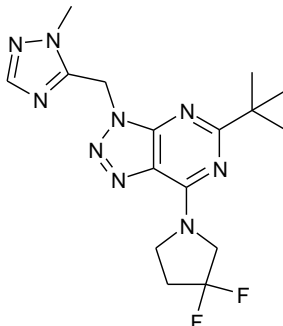
30

По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-

етил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину (приклад 61), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину та 5-(хлорметил)-1-метил-1H-тетразолу і виділяли у вигляді білої твердої речовини. MS(m/e): 379,3 (MH⁺).

5 Приклад 132

5-трет-Бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-(2-метил-2H-[1,2,4]триазол-3-ілметил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин



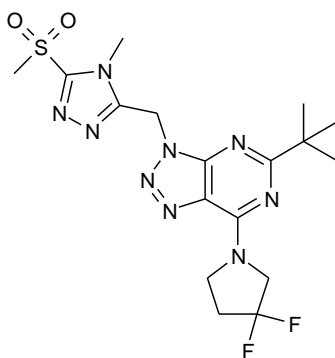
10

По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-етил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину (приклад 61), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину та 5-(хлорметил)-1-метил-1H-1,2,4-триазолу гідрохлориду і виділяли у вигляді безбарвної смоли. MS(m/e): 378,3 (MH⁺).

15

Приклад 133

5-трет-Бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-(5-метансульфоніл-4-метил-4H-[1,2,4]триазол-3-ілметил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин



20

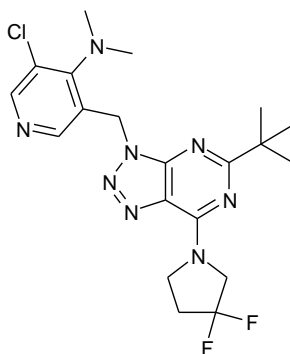
По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-етил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину (приклад 61), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину та 3-(йодметил)-4-метил-5-(метилсульфоніл)-4H-1,2,4-триазолу і виділяли у вигляді білої твердої речовини. MS(m/e): 456,3 (MH⁺).

25

Приклад 134

{3-[5-трет-Бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-ілметил]-5-хлорпіридин-4-іл}диметиламін

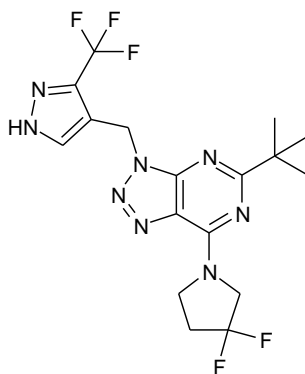
30



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-етил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (приклад 61), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину та 3-(бромметил)-5-хлор-*N*, *N*-диметилпіридин-4-аміну гідроброміду і виділяли у вигляді світло-жовтої смоли. MS(*m/e*): 451,4 (MH⁺).

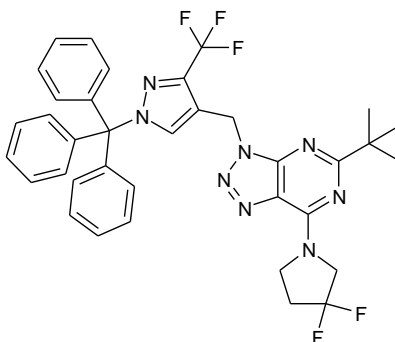
Приклад 135

5-трет-Бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-(3-трифторметил-1Н-піразол-4-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин



Стадія 1:

5-трет-Бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-(3-трифторметил-1-тритил-1Н-піразол-4-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-етил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (приклад 61), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину та 4-(бромметил)-3-(трифторметил)-1-тритил-1Н-піразолу та використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

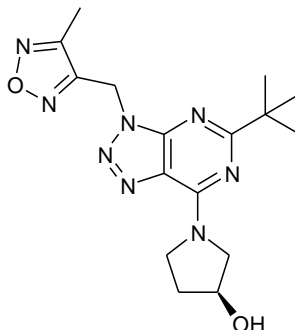
Стадія 2:

Суміш неочищеного 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-(3-трифторметил-1-тритил-1Н-піразол-4-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину, триетилсилану в TFA перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год., концентрували та проводили очистку за допомогою

препаративної ВЕРХ на оберненій фазі, елюювали градієнтом ацетонітрилу, води та NEt_3 . Після випаровування фракцій, що містять продукт, вказану в заголовку сполуку виділяли у вигляді білої твердої речовини. $\text{MS}(\text{m/e})$: 431,3 (MH^+).

Приклад 136

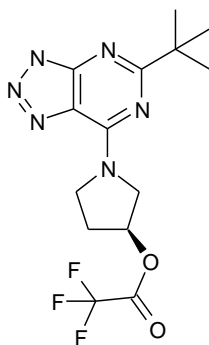
- 5 (S)-1-[5-трет-Бутил-3-(4-метилфуразан-3-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]піролідин-3-ол



- 10 Стадія 1:

(S)-1-(5-трет-Бутил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідин-3-іловий трифтороцтової кислоти

ефір



- 15

Суміш (S)-1-[5-трет-бутил-3-(4-метоксибензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]піролідин-3-олу (приклад 106) та триетилсилану в TFA нагрівали до 70 °С протягом 22 год. та випарювали досуха. Цей осад використовували без додаткової очистки на наступній стадії.

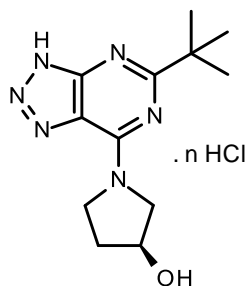
Стадія 2:

- 20 По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3-етил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину (приклад 61), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину та 3-(бромметил)-4-метил-1,2,5-оксадіазолу. Після завершення реакції заміщення додавали метанол, і цю суміш перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі та після цього проводили очистку за допомогою препаративної ВЕРХ на оберненій фазі, елюювали градієнтом ацетонітрилу, води та NEt_3 . Після випаровування фракцій, що містять продукт, вказану в заголовку сполуку виділяли у вигляді світло-жовтої смоли. $\text{MS}(\text{m/e})$: 359,3 (MH^+).
- 25

Інші умови:

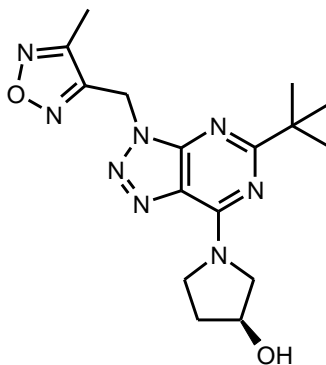
Стадія 1: (3S)-1-(5-трет-Бутил-3Н-триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідин-3-ол·nHCl

- 30



(S)-1-(3-Бензил-5-трет-бутил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл)піролідин-3-ол (176 г; 494 ммоль; екв.: 1,00) розчиняли в метанолі (2,09 кг; 2,64 л). Додавали 1,25 М НСl в метанолі (396 мл; 494 ммоль; екв.: 1,00), а потім 10 % Pd/C (34,7 г; 32,6 ммоль; екв.: 0,066). Реакційну суміш гідрогенували >20 год. при 60 °С/1 бар. Реакційну суміш охолоджували, вакуумували, продували та фільтрували. Одержаний світло-жовтий розчин концентрували при 50 °С приблизно до 1 л. Додавали толуол (1,3 кг; 1,5 л), і цей розчин концентрували при 50 °С/150 мбар приблизно до 1,2 кг для видалення більшої частини метанолу, в цей час продукт починав кристалізуватися. Одержану білу суспензію охолоджували до КТ, перемішували протягом 1 год. та фільтрували. Залишок на фільтрі промивали толуолом та висушували при 50 °С/5 мбар з одержанням 140,5 г вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. За даними мікроаналізу, його структура відповідала напівгідрохлориду.

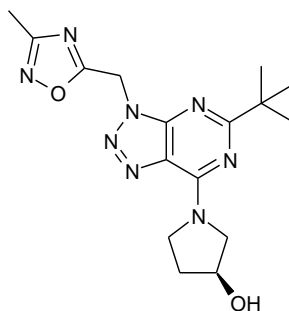
Стадія 2: (3S)-1-[5-трет-Бутил-3-[(4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-іл)метил]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл]піролідин-3-ол



(S)-1-(5-трет-Бутил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл)піролідин-3-ол · nHCl (4,25 г) розчиняли в ДМФ (20,1 г; 21,2 мл). Додавали по краплях DBU (5,47 г; 5,41 мл) протягом 5-10 хв. Додавали по краплях розчин 3-(бромметил)-4-метил-1,2,5-оксадіазолу (3,78 г) в ДМФ (20,1 г; 21,2 мл) протягом 30 хв. Через 1 год. реакційну суміш вносили в 25 % водний розчин NH₄Cl (85,0 мл). Додавали МТВЕ (126 г; 170 мл). Водну фазу відокремлювали та екстрагували за допомогою органічної фази (126 г; 170 мл). Органічну фазу промивали послідовно водою (85,0 г; 85,0 мл) та напівнасиченим водним розчином NaCl (85,0 мл). Органічні фази об'єднували, висушували над MgSO₄ та концентрували при 45 °С/10 мбар з одержанням 5,67 г неочищеного світло-жовтого масла (суміш ізомерів бажаний:небажаний приблизно 2:1, згідно ВЕРХ при 220 нм). Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної надкритичної флюїдної хроматографії (SFC), колонка: Viridis, 2-етилпіридин, 5 мкм, 3×25 см, 40 °С, 15 % EtOH/85 % CO₂sc, УФ-детекція при 260 нм, з одержанням 2,16 г вказаної в заголовку сполуки.

Приклад 137

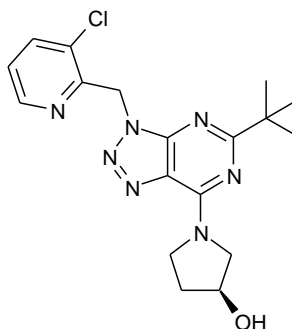
(S)-1-[5-трет-Бутил-3-(3-метил-[1,2,4]оксадіазол-5-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл]піролідин-3-ол



По аналогії зі способом, описаним для синтезу (S)-1-[5-трет-бутил-3-(4-метилфуразан-3-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]піролідин-3-олу (приклад 136), вказану в заголовку сполуку одержували з (S)-1-(5-трет-бутил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідин-3-ілового ефіру трифтороцтової кислоти (приклад 136, стадія 1) та 5-(хлорметил)-3-метил-1,2,4-оксадіазолу і виділяли у вигляді коричневої смоли. MS(m/e): 359,3 (MH⁺).

Приклад 138

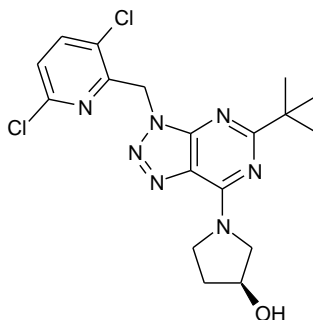
(S)-1-[5-трет-Бутил-3-(3-хлорпіридин-2-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]піролідин-3-ол



По аналогії зі способом, описаним для синтезу (S)-1-[5-трет-бутил-3-(4-метилфуразан-3-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]піролідин-3-олу (приклад 136), вказану в заголовку сполуку одержували з (S)-1-(5-трет-бутил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідин-3-ілового ефіру трифтороцтової кислоти (приклад 136, стадія 1) та 3-хлор-2-(хлорметил)піридину і виділяли у вигляді коричневої смоли. MS(m/e): 388,3 (MH⁺).

Приклад 139

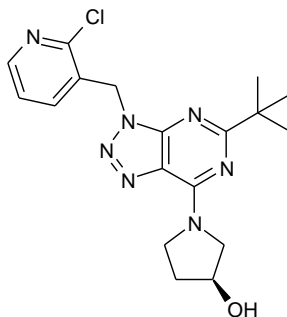
(S)-1-[5-трет-Бутил-3-(3,6-дихлорпіридин-2-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]піролідин-3-ол



По аналогії зі способом, описаним для синтезу (S)-1-[5-трет-бутил-3-(4-метилфуразан-3-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]піролідин-3-олу (приклад 136), вказану в заголовку сполуку одержували з (S)-1-(5-трет-бутил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідин-3-ілового ефіру трифтороцтової кислоти (приклад 136, стадія 1) та 3,6-дихлор-2-(хлорметил)піридину у вигляді світло-жовтої смоли. MS(m/e): 422,3 (MH⁺).

Приклад 140

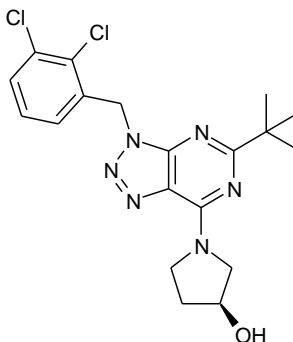
(S)-1-[5-трет-Бутил-3-(2-хлорпіридин-3-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]піролідин-3-ол



По аналогії зі способом, описаним для синтезу (S)-1-[5-трет-бутил-3-(4-метилфуразан-3-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]піролідин-3-олу (приклад 136), вказану в заголовку сполуку одержували з (S)-1-(5-трет-бутил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідин-3-ілового ефіру трифтороцтової кислоти (приклад 136, стадія 1) та 3-(бромметил)-2-хлорпіридину гідроброміду у вигляді світло-коричневої смоли. MS(m/e): 388,3 (MH⁺).

Приклад 141

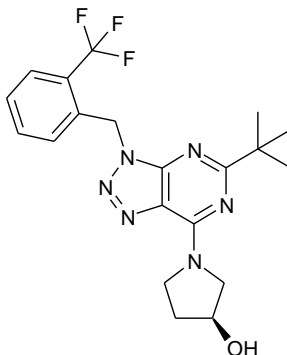
(S)-1-[5-трет-Бутил-3-(2,3-дихлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]піролідин-3-ол



По аналогії зі способом, описаним для синтезу (S)-1-[5-трет-бутил-3-(4-метилфуразан-3-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]піролідин-3-олу (приклад 136), вказану в заголовку сполуку одержували з (S)-1-(5-трет-бутил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідин-3-ілового ефіру трифтороцтової кислоти (приклад 136, стадія 1) та 1-(бромметил)-2,3-дихлорбензолу у вигляді безбарвної смоли. MS(m/e): 421,3 (MH⁺).

Приклад 142

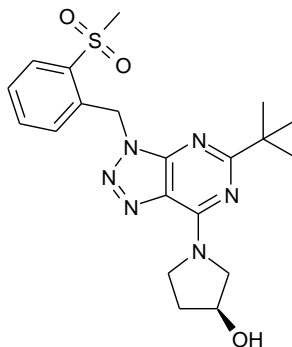
(S)-1-[5-трет-Бутил-3-(2-трифторметилбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]піролідин-3-ол



По аналогії зі способом, описаним для синтезу (S)-1-[5-трет-бутил-3-(4-метилфуразан-3-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]піролідин-3-олу (приклад 136), вказану в заголовку сполуку одержували з (S)-1-(5-трет-бутил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідин-3-ілового ефіру трифтороцтової кислоти (приклад 136, стадія 1) та 1-(бромметил)-2-(трифторметил)бензолу у вигляді світло-жовтої смоли. MS(m/e): 421,3 (MH⁺).

Приклад 143

(S)-1-[5-трет-Бутил-3-(2-метансульфонілбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]піролідин-3-ол



5

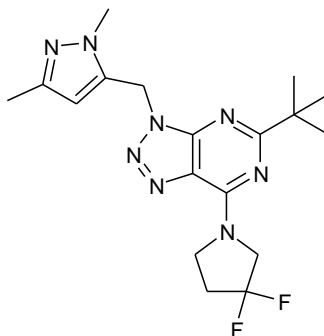
По аналогії зі способом, описаним для синтезу (S)-1-[5-трет-бутил-3-(4-метилфуразан-3-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]піролідин-3-ол (приклад 136), вказану в заголовку сполуку одержували з (S)-1-(5-трет-бутил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідин-3-ілового ефіру трифтороцтової кислоти (приклад 136, стадія 1) та 1-(бромметил)-2-(метилсульфоніл)бензолу у вигляді безбарвної смоли. MS(m/e): 431,3 (MH⁺).

10

Приклад 144

5-трет-Бутил-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3-(2,5-диметил-2Н-піразол-3-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин

15



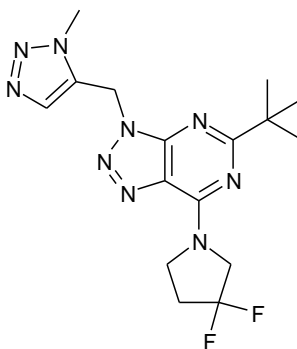
По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3-етил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину (приклад 61), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину та 5-(хлорметил)-1,3-диметил-1Н-піразолу і виділяли у вигляді світло-жовтої смоли. MS(m/e): 391,3 (MH⁺).

20

Приклад 145

5-трет-Бутил-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3-(3-метил-3Н-[1,2,3]триазол-4-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин

25

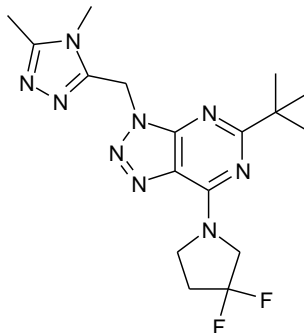


По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3-

етил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину (приклад 61), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину та 5-(хлорметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазолу гідрохлориду і виділяли у вигляді світло-жовтої смоли. MS(m/e): 378,3 (MH⁺).

5 Приклад 146

5-трет-Бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-(4,5-диметил-4H-[1,2,4]триазол-3-ілметил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин



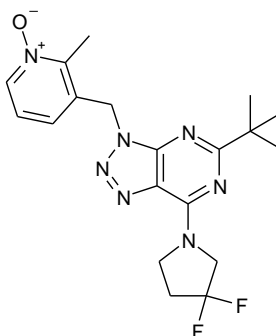
10

По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-етил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину (приклад 61), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину та 3-(хлорметил)-4,5-диметил-4H-1,2,4-триазолу і виділяли у вигляді світло-жовтої твердої речовини. MS(m/e): 392,3 (MH⁺).

15

Приклад 147

5-трет-Бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-(2-метил-1-оксипіридин-3-ілметил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин



20

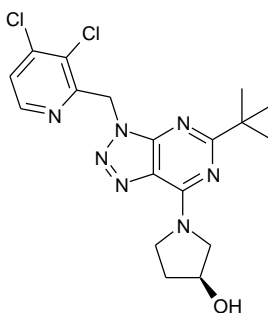
По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-етил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину (приклад 61), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину та 3-(хлорметил)-2-метилпіридин-1-оксиду і виділяли у вигляді світло-жовтої смоли. MS(m/e): 404,2 (MH⁺).

25

Приклад 148

(S)-1-[5-трет-Бутил-3-(3,4-дихлорпіридин-2-ілметил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]піролідін-3-ол

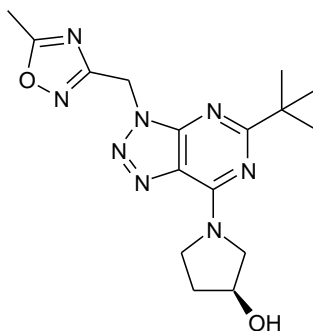
30



По аналогії зі способом, описаним для синтезу (S)-1-[5-трет-бутил-3-(4-метилфуразан-3-ілметил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]піролідин-3-олу (приклад 136), вказану в заголовку сполуку одержували з (S)-1-(5-трет-бутил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідин-3-ілового ефіру трифтороцтової кислоти (приклад 136, стадія 1) та 2-(бромметил)-3,4-дихлорпіридину гідроброміду у вигляді білої твердої речовини. MS(m/e): 422,3 (MH⁺).

Приклад 149

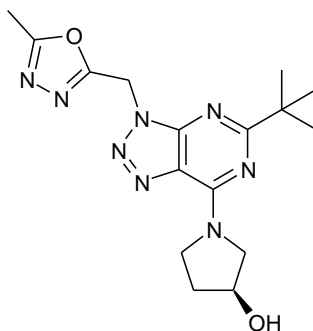
(S)-1-[5-трет-Бутил-3-(5-метил-[1,2,4]оксадіазол-3-ілметил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]піролідин-3-ол



По аналогії зі способом, описаним для синтезу (S)-1-[5-трет-бутил-3-(4-метилфуразан-3-ілметил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]піролідин-3-олу (приклад 136), вказану в заголовку сполуку одержували з (S)-1-(5-трет-бутил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідин-3-ілового ефіру трифтороцтової кислоти (приклад 136, стадія 1) та 3-(хлорметил)-5-метил-1,2,4-оксадіазолу у вигляді світло-жовтої смоли. MS(m/e): 359,3 (MH⁺).

Приклад 150

(S)-1-[5-трет-Бутил-3-(5-метил-[1,3,4]оксадіазол-2-ілметил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]піролідин-3-ол

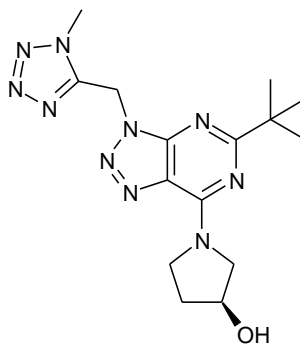


По аналогії зі способом, описаним для синтезу (S)-1-[5-трет-бутил-3-(4-метилфуразан-3-ілметил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]піролідин-3-олу (приклад 136), вказану в заголовку сполуку одержували з (S)-1-(5-трет-бутил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідин-3-ілового ефіру трифтороцтової кислоти (приклад 136, стадія 1) та 2-(хлорметил)-5-метил-1,3,4-оксадіазолу у вигляді світло-жовтої смоли. MS(m/e): 359,5 (MH⁺).

Приклад 151

(S)-1-[5-трет-Бутил-3-(1-метил-1H-тетразол-5-ілметил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-

іл]піролідин-3-ол



По аналогії зі способом, описаним для синтезу (S)-1-[5-трет-бутил-3-(4-метилфуразан-3-ілметил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]піролідин-3-олу (приклад 136), вказану в заголовку сполуку одержували з (S)-1-(5-трет-бутил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідин-3-ілового ефіру трифтороцтової кислоти (приклад 136, стадія 1) та 5-(хлорметил)-1-метил-1H-тетразолу у вигляді світло-жовтої смоли. MS(m/e): 359,2 (MH⁺).

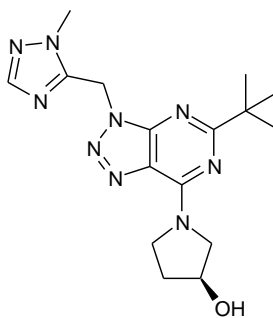
Інші умови:

(S)-1-(5-трет-Бутил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідин-3-ол·nHCl (5 г) розчиняли в ДМФ (23,7 г; 25,0 мл). Додавали по краплях DBU (6,43 г; 6,37 мл) протягом 5-10 хв. Додавали по краплях розчин 5-(хлорметил)-1-метил-1H-тетразолу (3,33 г) в ДМФ (23,7 г; 25,0 мл) протягом 35 хв. при КТ. Одержаний оранжевий розчин перемішували протягом 2 год. Реакційну суміш вносили в 25 % водний розчин NH₄Cl (100 мл). Додавали MTBE (148 г; 200 мл). Водну фазу відокремлювали та екстрагували за допомогою MTBE (148 г; 200 мл). Органічні фази промивали послідовно водою (100 г; 100 мл) та напівнасиченим розчином NaCl (100 мл). Потім органічні фази об'єднували, висушували над MgSO₄ і випарювали при 45 °C та тиску до 10 мбар з одержанням 5,75 г неочищеного продукту у вигляді білої піни.

Неочищений продукт (3,6 г) очищали за допомогою препаративної надкритичної флюїдної хроматографії (SFC), колонка: Kromasil 60 SIL, 5 мкм, 21,2×250 мм, 80 % CO₂/20 % MeOH, 40 °C, з одержанням 1,98 г продукту. Кристалізація: 1,3 г продукту кристалізували із суміші iPrOAc/гептан (приблизно 1:1) з одержанням 1,2 г продукту у вигляді білого порошку (кристали для затравки одержували з пробної кристалізації в пробірці із суміші iPrOAc/гептан та tAmOH/гептан).

Приклад 152

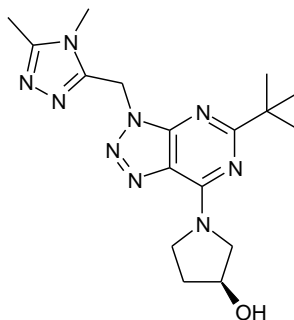
(S)-1-[5-трет-Бутил-3-(2-метил-2H-[1,2,4]триазол-3-ілметил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]піролідин-3-ол



По аналогії зі способом, описаним для синтезу (S)-1-[5-трет-бутил-3-(4-метилфуразан-3-ілметил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]піролідин-3-олу (приклад 136), вказану в заголовку сполуку одержували з (S)-1-(5-трет-бутил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідин-3-ілового ефіру трифтороцтової кислоти (приклад 136, стадія 1) та 5-(хлорметил)-1-метил-1H-1,2,4-триазолу гідрохлориду у вигляді безбарвної смоли. MS(m/e): 358,2 (MH⁺).

Приклад 153

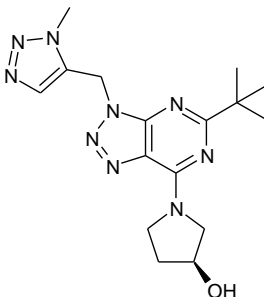
(S)-1-[5-трет-Бутил-3-(4,5-диметил-4H-[1,2,4]триазол-3-ілметил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]піролідин-3-ол



По аналогії зі способом, описаним для синтезу (S)-1-[5-трет-бутил-3-(4-метилфуразан-3-ілметил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]піролідин-3-олу (приклад 136), вказану в заголовку сполуку одержували з (S)-1-(5-трет-бутил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідин-3-ілового ефіру трифтороцтової кислоти (приклад 136, стадія 1) та 3-(хлорметил)-4,5-диметил-4H-1,2,4-триазолу гідрохлориду у вигляді білої твердої речовини. MS(m/e): 372,4 (MH⁺).

Приклад 154

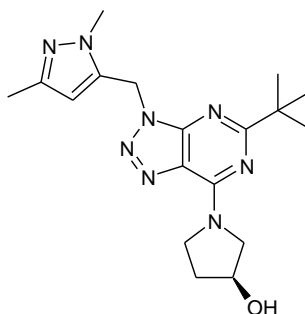
(S)-1-[5-трет-Бутил-3-(3-метил-3H-[1,2,3]триазол-4-ілметил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]піролідин-3-ол



По аналогії зі способом, описаним для синтезу (S)-1-[5-трет-бутил-3-(4-метилфуразан-3-ілметил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]піролідин-3-олу (приклад 136), вказану в заголовку сполуку одержували з (S)-1-(5-трет-бутил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідин-3-ілового ефіру трифтороцтової кислоти (приклад 136, стадія 1) та 5-(хлорметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазолу гідрохлориду у вигляді світло-жовтої смоли. MS(m/e): 358,2 (MH⁺).

Приклад 155

(S)-1-[5-трет-Бутил-3-(2,5-диметил-2H-піразол-3-ілметил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]піролідин-3-ол

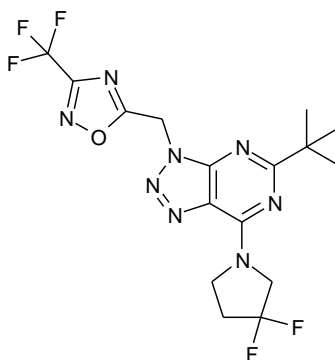


По аналогії зі способом, описаним для синтезу (S)-1-[5-трет-бутил-3-(4-метилфуразан-3-ілметил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]піролідин-3-олу (приклад 136), вказану в заголовку сполуку одержували з (S)-1-(5-трет-бутил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідин-3-ілового ефіру трифтороцтової кислоти (приклад 136, стадія 1) та 5-(хлорметил)-1,3-диметил-1H-піразолу у вигляді білої твердої речовини. MS(m/e): 371,3 (MH⁺).

Приклад 156

5-трет-Бутил-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3-(3-трифторметил-[1,2,4]оксадіазол-5-ілметил)-

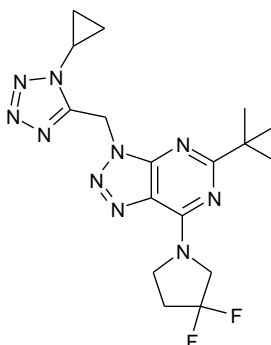
3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин



5 По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-етил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину (приклад 61), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину та 5-(хлорметил)-3-(трифторметил)-1,2,4-оксадіазолу і виділяли у вигляді коричневої смоли. MS(m/e): 433,3 (MH⁺).

10 Приклад 157

5-трет-Бутил-3-(1-циклопропіл-1H-тетразол-5-ілметил)-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин



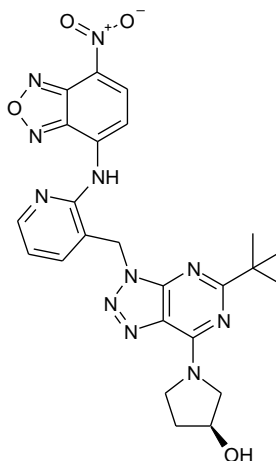
15

По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-етил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину (приклад 61), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину та 5-(хлорметил)-1-циклопропіл-1H-тетразолу і виділяли у вигляді червоної смоли. MS(m/e): 405,3 (MH⁺).

20

Приклад 158

(S)-1-{5-трет-Бутил-3-[2-(7-нітробензо[1,2,5]оксадіазол-4-іламіно)піридин-3-ілметил]-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл}піролідін-3-ол

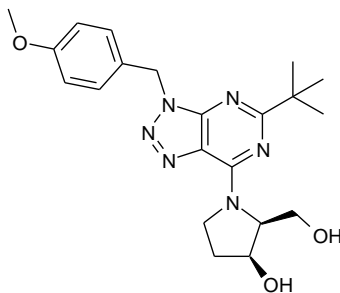


25

Суміш (S)-1-[5-трет-бутил-3-(2-хлорпіридин-3-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]піролідин-3-олу (приклад 140) (5,30 мг; 13,7 мкмоль), 7-нітробензо[с][1,2,5]оксадіазол-4-аміну (2,95 мг; 16,4 мкмоль), Pd₂(dba)₃ (1,25 мг; 1,37 мкмоль), ксантифосу (2,15 мг; 3,71 мкмоль) та Cs₂CO₃ (8,06 мг; 24,8 мкмоль) в діоксані (500 мкл) нагрівали до 120 °С і перемішували протягом 20 хв. Неочищену речовину фільтрували (через целіт), концентрували та очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, елюювали градієнтом ацетонітрилу, води та NEt₃. Фракції, що містять продукт, випарювали з одержанням 1,2 мг (16 %) вказаної в заголовку сполуки у вигляді червоної твердої речовини. MS(m/e): 532,4 (MH⁺).

Приклад 159

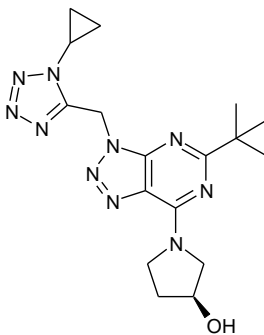
(2S, 3S)-1-[5-трет-Бутил-3-(4-метоксибензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]-2-гідроксиметилпіролідин-3-ол



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 4-(5-трет-бутил-3-(4-метоксибензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)морфоліну (приклад 58, стадія с), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-хлор-3-(4-метоксибензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину та (2S, 3S)-2-(гідроксиметил)піролідин-3-олу гідрохлориду і виділяли у вигляді світло-жовтої смоли. MS(m/e): 413,4 (MH⁺).

Приклад 160

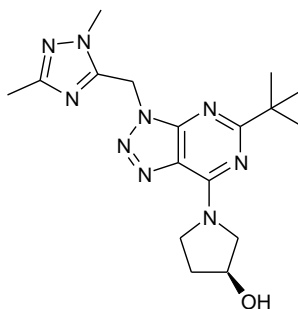
(S)-1-[5-трет-Бутил-3-(1-циклопропіл-1Н-тетразол-5-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]піролідин-3-ол



По аналогії зі способом, описаним для синтезу (S)-1-[5-трет-бутил-3-(4-метилфуразан-3-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]піролідин-3-олу (приклад 136), вказану в заголовку сполуку одержували з (S)-1-(5-трет-бутил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідин-3-ілового ефіру трифтороцтової кислоти (приклад 136, стадія 1) та 5-(хлорметил)-1-циклопропіл-1Н-тетразолу у вигляді світло-жовтої смоли. MS(m/e): 385,3 (MH⁺).

Приклад 161

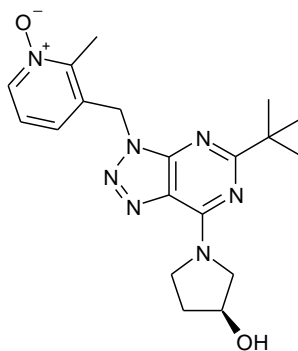
(S)-1-[5-трет-Бутил-3-(2,5-диметил-2Н-[1,2,4]триазол-3-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]піролідин-3-ол



По аналогії зі способом, описаним для синтезу (S)-1-[5-трет-бутил-3-(4-метилфуразан-3-ілметил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]піролідин-3-олу (приклад 136), вказану в заголовку сполуку одержували з (S)-1-(5-трет-бутил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідин-3-ілового ефіру трифтороцтової кислоти (приклад 136, стадія 1) та 5-(хлорметил)-1,3-диметил-1H-1,2,4-триазолу у вигляді безбарвної смоли. MS(m/e): 372,3 (MH⁺).

Приклад 162

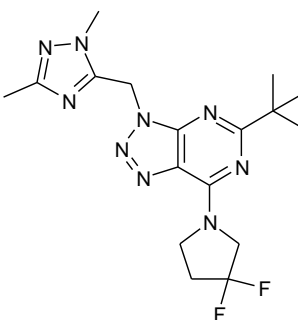
(S)-1-[5-трет-Бутил-3-(2-метил-1-оксипіридин-3-ілметил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]піролідин-3-ол



По аналогії зі способом, описаним для синтезу (S)-1-[5-трет-бутил-3-(4-метилфуразан-3-ілметил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]піролідин-3-олу (приклад 136), вказану в заголовку сполуку одержували з (S)-1-(5-трет-бутил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідин-3-ілового ефіру трифтороцтової кислоти (приклад 136, стадія 1) та 3-(хлорметил)-2-метилпіридин-1-оксиду у вигляді світло-жовтої твердої речовини. MS(m/e): 384,3 (MH⁺).

Приклад 163

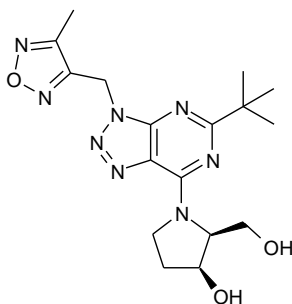
5-трет-Бутил-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3-(2,5-диметил-2H-[1,2,4]триазол-3-ілметил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3-етил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину (приклад 61), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину та 5-(хлорметил)-1,3-диметил-1H-1,2,4-триазолу і виділяли у вигляді світло-жовтої смоли. MS(m/e): 392,3 (MH⁺).

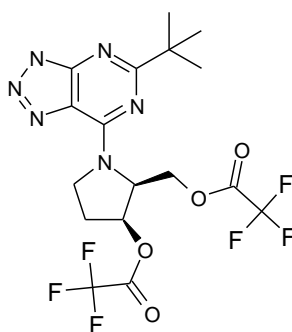
Приклад 164

(2S, 3S)-1-[5-трет-Бутил-3-(4-метилфуразан-3-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]-2-гідроксиметилпіролідин-3-ол



5

Стадія 1: (2S, 3S)-1-(5-трет-Бутил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)-2-(2,2,2-трифторацетоксиметил)піролідин-3-іловий ефір трифтороцтової кислоти



10

Суміш (2S, 3S)-1-(5-трет-бутил-3-(4-метоксибензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)-2-(гідроксиметил)піролідин-3-олу (приклад 159) (9,0 мг; 21,8 мкмоль) та триетилсилану (7,61 мг; 10,5 мкл; 65,5 мкмоль) в TFA (200 мкл) нагрівали до 70 °C і перемішували протягом 21 год. Реакційну суміш концентрували у вакуумі та використовували без додаткової очистки на наступній стадії.

15

Стадія 2:

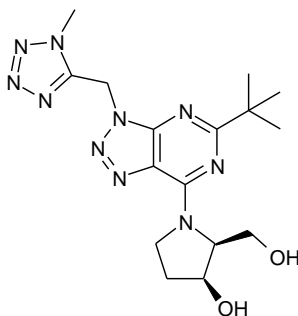
По аналогії зі способом, описаним для синтезу (S)-1-[5-трет-бутил-3-(4-метилфуразан-3-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]піролідин-3-олу (приклад 136), вказану в заголовку сполуку одержували з (2S, 3S)-1-(5-трет-бутил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)-2-(2,2,2-трифторацетоксиметил)піролідин-3-ілового ефіру трифтороцтової кислоти (приклад 164, стадія 1) та 3-(бромметил)-4-метил-1,2,5-оксадіазолу у вигляді світло-жовтої смоли. MS(m/e): 389,3 (M⁺).

20

Приклад 165

(2S, 3S)-1-[5-трет-Бутил-3-(1-метил-1Н-тетразол-5-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]-2-гідроксиметилпіролідин-3-ол

25



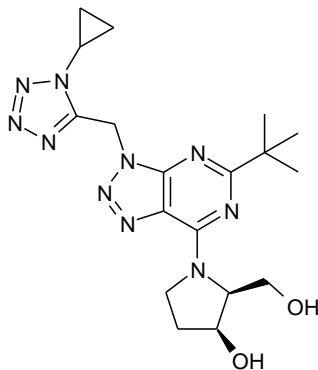
По аналогії зі способом, описаним для синтезу (S)-1-[5-трет-бутил-3-(4-метилфуразан-3-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]піролідин-3-олу (приклад 136), вказану в заголовку сполуку одержували з (2S, 3S)-1-(5-трет-бутил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)-2-гідроксиметилпіролідин-3-ілового ефіру трифтороцтової кислоти (приклад 164, стадія 1) та 3-(бромметил)-4-метил-1,2,5-оксадіазолу у вигляді світло-жовтої смоли. MS(m/e): 389,3 (M⁺).

30

іл)-2-(2,2,2-трифторацетоксиметил)піролідин-3-ілового ефіру трифтороцтової кислоти (приклад 164, стадія 1) та 5-(хлорметил)-1-метил-1H-тетразолу у вигляді білої твердої речовини. MS(m/e): 389,3 (MН⁺).

Приклад 166

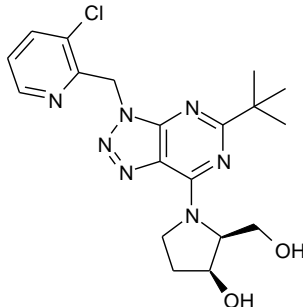
5 (2S, 3S)-1-[5-трет-Бутил-3-(1-циклопропіл-1H-тетразол-5-ілметил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]-2-гідроксиметилпіролідин-3-ол



10 По аналогії зі способом, описаним для синтезу (S)-1-[5-трет-бутил-3-(4-метилфуразан-3-ілметил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]піролідин-3-олу (приклад 136), вказану в заголовку сполуку одержували з (2S, 3S)-1-(5-трет-бутил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)-2-(2,2,2-трифторацетоксиметил)піролідин-3-ілового ефіру трифтороцтової кислоти (приклад 164, стадія 1) та 5-(хлорметил)-1-циклопропіл-1H-тетразолу у вигляді світло-жовтої твердої речовини. MS(m/e): 415,4 (MН⁺).

Приклад 167

15 (2S, 3S)-1-[5-трет-Бутил-3-(3-хлорпіридин-2-ілметил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]-2-гідроксиметилпіролідин-3-ол



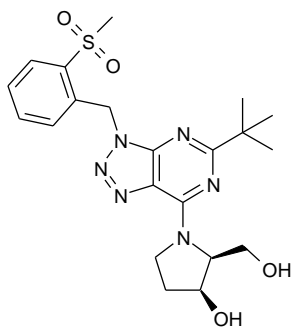
20

По аналогії зі способом, описаним для синтезу (S)-1-[5-трет-бутил-3-(4-метилфуразан-3-ілметил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]піролідин-3-олу (приклад 136), вказану в заголовку сполуку одержували з (2S, 3S)-1-(5-трет-бутил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)-2-(2,2,2-трифторацетоксиметил)піролідин-3-ілового ефіру трифтороцтової кислоти (приклад 164, стадія 1) та 3-хлор-2-(хлорметил)піридину у вигляді червоної смоли. MS(m/e): 418,3 (MН⁺).

Приклад 168

25 (2S, 3S)-1-[5-трет-Бутил-3-(2-метансульфонілбензил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]-2-гідроксиметилпіролідин-3-ол

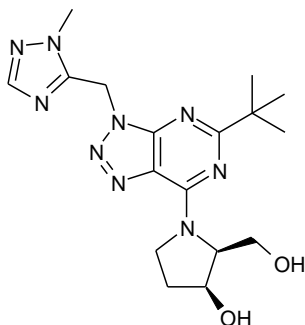
30



По аналогії зі способом, описаним для синтезу (S)-1-[5-трет-бутил-3-(4-метилфуразан-3-ілметил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]піролідин-3-олу (приклад 136), вказану в заголовку сполуку одержували з (2S, 3S)-1-(5-трет-бутил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)-2-(2,2,2-трифторацетоксиметил)піролідин-3-ілового ефіру трифтороцтової кислоти (приклад 164, стадія 1) та 1-(бромметил)-2-(метилсульфоніл)бензолу у вигляді білої твердої речовини. MS(m/e): 461,3 (MH⁺).

Приклад 169

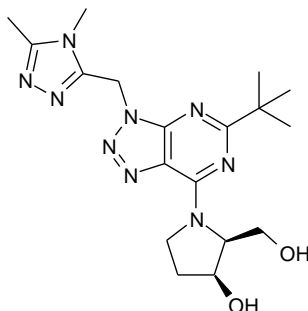
(2S, 3S)-1-[5-трет-Бутил-3-(2-метил-2H-[1,2,4]триазол-3-ілметил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]-2-гідроксиметилпіролідин-3-ол



По аналогії зі способом, описаним для синтезу (S)-1-[5-трет-бутил-3-(4-метилфуразан-3-ілметил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]піролідин-3-олу (приклад 136), вказану в заголовку сполуку одержували з (2S, 3S)-1-(5-трет-бутил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)-2-(2,2,2-трифторацетоксиметил)піролідин-3-ілового ефіру трифтороцтової кислоти (приклад 164, стадія 1) та 5-(хлорметил)-1-метил-1H-1,2,4-триазолу гідрохлориду у вигляді білої твердої речовини. MS(m/e): 388,3 (MH⁺).

Приклад 170

(2S, 3S)-1-[5-трет-Бутил-3-(4,5-диметил-4H-[1,2,4]триазол-3-ілметил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]-2-гідроксиметилпіролідин-3-ол



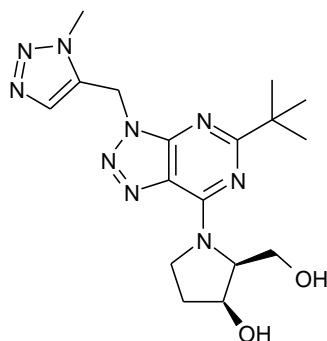
По аналогії зі способом, описаним для синтезу (S)-1-[5-трет-бутил-3-(4-метилфуразан-3-ілметил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]піролідин-3-олу (приклад 136), вказану в заголовку сполуку одержували з (2S, 3S)-1-(5-трет-бутил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)-2-(2,2,2-трифторацетоксиметил)піролідин-3-ілового ефіру трифтороцтової кислоти (приклад 164, стадія 1) та 3-(хлорметил)-4,5-диметил-4H-1,2,4-триазолу гідрохлориду у вигляді білої

твердої речовини. MS(m/e): 402,4 (MH⁺).

Приклад 171

(2S, 3S)-1-[5-трет-Бутил-3-(3-метил-3H-[1,2,3]триазол-4-ілметил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]-2-гідроксиметилпіролідин-3-ол

5

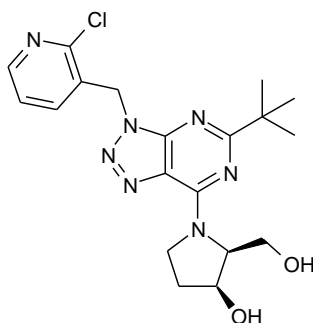


По аналогії зі способом, описаним для синтезу (S)-1-[5-трет-бутил-3-(4-метилфуразан-3-ілметил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]піролідин-3-олу (приклад 136), вказану в заголовку сполуку одержували з (2S, 3S)-1-(5-трет-бутил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)-2-(2,2,2-трифторацетоксиметил)піролідин-3-ілового ефіру трифтороцтової кислоти (приклад 164, стадія 1) та 5-(хлорметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазолу гідрохлориду у вигляді світло-жовтої твердої речовини. MS(m/e): 388,3 (MH⁺).

Приклад 172

(2S, 3S)-1-[5-трет-Бутил-3-(2-хлорпіридин-3-ілметил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]-2-гідроксиметилпіролідин-3-ол

15



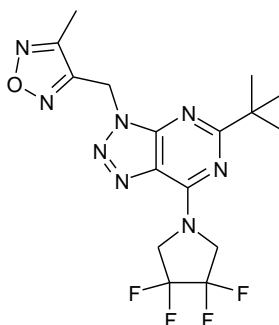
По аналогії зі способом, описаним для синтезу (S)-1-[5-трет-бутил-3-(4-метилфуразан-3-ілметил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]піролідин-3-олу (приклад 136), вказану в заголовку сполуку одержували з (2S, 3S)-1-(5-трет-бутил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)-2-(2,2,2-трифторацетоксиметил)піролідин-3-ілового ефіру трифтороцтової кислоти (приклад 164, стадія 1) та 3-(бромметил)-2-хлорпіридину гідроброміду у вигляді білої твердої речовини.

MS(m/e): 418,3 (MH⁺).

Приклад 173

5-трет-Бутил-3-(4-метилфуразан-3-ілметил)-7-(3,3,4,4-тетрафторпіролідин-1-іл)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин

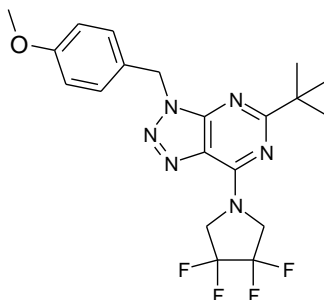
25



30

Стадія 1:
5-трет-Бутил-3-(4-метоксибензил)-7-(3,3,4,4-тетрафторпіролідин-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-
d]піримідин

5



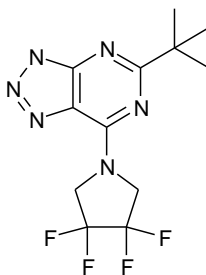
По аналогії зі способом, описаним для синтезу 4-(5-трет-бутил-3-(4-метоксибензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)морфоліну (приклад 58, стадія с), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-хлор-3-(4-метоксибензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину та 3,3,4,4-тетрафторпіролідіну гідрохлориду та використовували без додаткової очистки на наступній стадії.

10

Стадія 2:

5-трет-Бутил-7-(3,3,4,4-тетрафторпіролідин-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин

15



Неочищений 5-трет-бутил-3-(4-метоксибензил)-7-(3,3,4,4-тетрафторпіролідин-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин обробляли триетилсиланом в TFA і нагрівали до 70 °С протягом 20 год. та випарювали. Неочищену речовину використовували без додаткової очистки на наступній стадії.

20

Стадія 3:

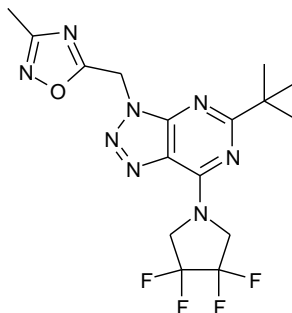
По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3-етил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину (приклад 61), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-(3,3,4,4-тетрафторпіролідин-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину та 3-(бромметил)-4-метил-1,2,5-оксадіазолу і виділяли у вигляді світло-жовтої смоли. MS(m/e): 415,3 (M⁺).

25

Приклад 174

5-трет-Бутил-3-(3-метил-[1,2,4]оксадіазол-5-ілметил)-7-(3,3,4,4-тетрафторпіролідин-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин

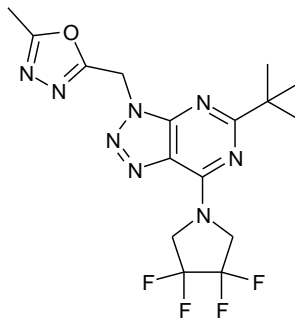
30



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-етил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину (приклад 61), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-(3,3,4,4-тетрафторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину та 5-(хлорметил)-3-метил-1,2,4-оксадіазолу і виділяли у вигляді світло-жовтої смоли. MS(m/e): 415,3 (MН⁺).

Приклад 175

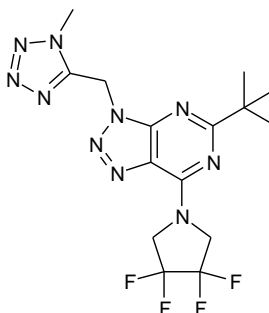
5-трет-Бутил-3-(5-метил-[1,3,4]оксадіазол-2-ілметил)-7-(3,3,4,4-тетрафторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-етил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину (приклад 61), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-(3,3,4,4-тетрафторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину та 2-(хлорметил)-5-метил-1,3,4-оксадіазолу і виділяли у вигляді світло-жовтої смоли. MS(m/e): 415,3 (MН⁺).

Приклад 176

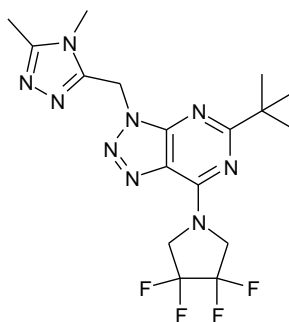
5-трет-Бутил-3-(1-метил-1Н-тетразол-5-ілметил)-7-(3,3,4,4-тетрафторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-етил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину (приклад 61), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-(3,3,4,4-тетрафторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину та 5-(хлорметил)-1-метил-1Н-тетразолу і виділяли у вигляді жовтої твердої речовини. MS(m/e): 415,3 (MН⁺).

Приклад 177

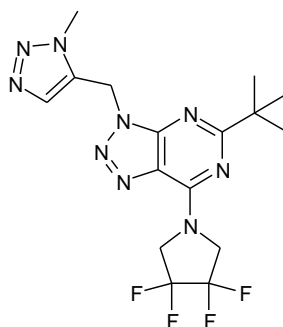
5-трет-Бутил-3-(4,5-диметил-4Н-[1,2,4]триазол-3-ілметил)-7-(3,3,4,4-тетрафторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-етил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину (приклад 61), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-(3,3,4,4-тетрафторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину та 3-(хлорметил)-4,5-диметил-4Н-1,2,4-триазолу гідрохлориду і виділяли у вигляді білої твердої речовини. MS(m/e): 428,3 (MH⁺).

Приклад 178

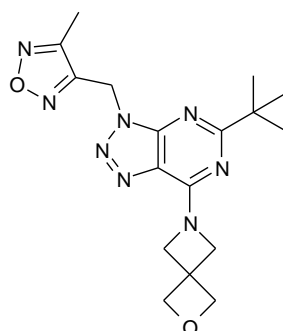
5-трет-Бутил-3-(3-метил-3Н-[1,2,3]триазол-4-ілметил)-7-(3,3,4,4-тетрафторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-етил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину (приклад 61), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-(3,3,4,4-тетрафторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину та 5-(хлорметил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазолу гідрохлориду і виділяли у вигляді світло-жовтої смоли. MS(m/e): 414,3 (MH⁺).

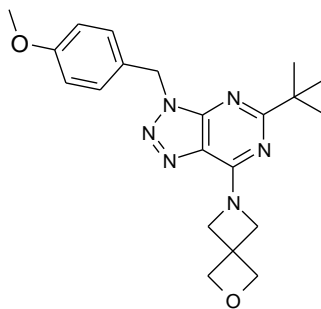
Приклад 179

5-трет-Бутил-3-(4-метилфуразан-3-ілметил)-7-(2-окса-6-азаспіро[3.3]гепт-6-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин



Стадія 1:

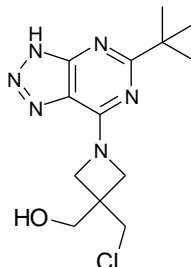
5-трет-Бутил-3-(4-метоксибензил)-7-(2-окса-6-азаспіро[3.3]гепт-6-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 4-(5-трет-бутил-3-(4-метоксибензил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)морфоліну (приклад 58, стадія с), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-хлор-3-(4-метоксибензил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину та 2-окса-6-азаспіро[3.3]гептаноксалату та використовували без додаткової очистки на наступній стадії.

Стадія 2:

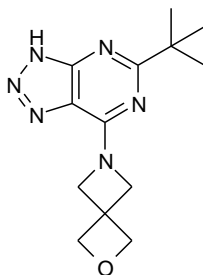
[1-(5-трет-Бутил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)-3-хлорметилазетидин-3-іл]метанол



Суміш неочищеного 6-(5-трет-бутил-3-(4-метоксибензил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)-2-окса-6-азаспіро[3.3]гептану (приклад 179, стадія 1) (361 мг; 915 мкмоль) та хлориду паладію(II) (81,1 мг; 458 мкмоль) в MeOH (3,00 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 9 год. в атмосфері H₂ (1 атм). Цю суміш фільтрували через вату та концентрували у вакуумі. Цей осад використовували без додаткової очистки на наступній стадії.

Стадія 3:

5-трет-Бутил-7-(2-окса-6-азаспіро[3.3]гепт-6-ил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин



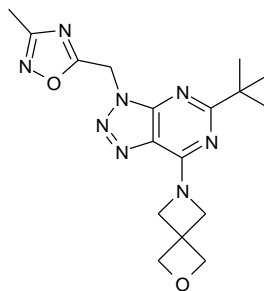
Суміш (1-(5-трет-бутил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)-3-(хлорметил)азетидин-3-іл)метанолу (284 мг; 915 мкмоль) (приклад 179, стадія 2) та трет-бутоксиду калію (205 мг; 1,83 ммоль) в ТГФ (3 мл) при 0 °С перемішували до досягнення кімнатної температури і перемішували протягом 20 год. Цю суміш фільтрували, концентрували у вакуумі та використовували без додаткової очистки на наступній стадії.

Стадія 4:

По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3-етил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину (приклад 61), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-(2-окса-6-азаспіро[3.3]гепт-6-ил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину та 3-(бромметил)-4-метил-1,2,5-оксадіазолу і виділяли у вигляді білої твердої речовини. MS(m/e): 371,3 (M⁺).

Приклад 180

5-трет-Бутил-3-(3-метил-[1,2,4]оксадіазол-5-ілметил)-7-(2-окса-6-азаспіро[3.3]гепт-6-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин



5

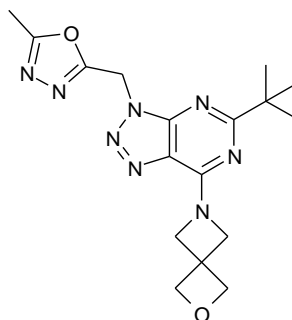
По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-етил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину (приклад 61), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-(2-окса-6-азаспіро[3.3]гепт-6-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину та 5-(хлорметил)-3-метил-1,2,4-оксадіазолу і виділяли у вигляді світло-рожевої твердої речовини.

10

MS(m/e): 371,2 (MН⁺).

Приклад 181

5-трет-Бутил-3-(5-метил-[1,3,4]оксадіазол-2-ілметил)-7-(2-окса-6-азаспіро[3.3]гепт-6-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин



15

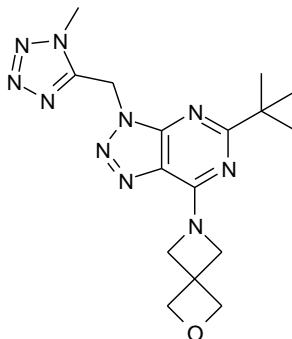
По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-етил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину (приклад 61), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-(2-окса-6-азаспіро[3.3]гепт-6-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину та 2-(хлорметил)-5-метил-1,3,4-оксадіазолу і виділяли у вигляді білої твердої речовини. MS(m/e): 371,2 (MН⁺).

20

Приклад 182

5-трет-Бутил-3-(1-метил-1Н-тетразол-5-ілметил)-7-(2-окса-6-азаспіро[3.3]гепт-6-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин

25



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-етил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину (приклад 61), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-(2-окса-6-азаспіро[3.3]гепт-6-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину та 5-(хлорметил)-1-метил-1Н-тетразолу і виділяли у вигляді білої твердої речовини. MS(m/e): 371,3

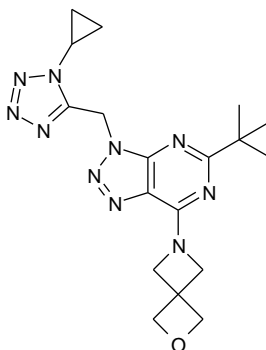
30

(MН⁺).

Приклад 183

5-трет-Бутил-3-(1-циклопропіл-1Н-тетразол-5-ілметил)-7-(2-окса-6-азаспіро[3.3]гепт-6-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин

5



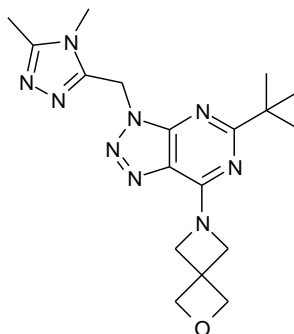
По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-етил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину (приклад 61), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-(2-окса-6-азаспіро[3.3]гепт-6-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину та 5-(хлорметил)-1-циклопропіл-1Н-тетразолу і виділяли у вигляді білої твердої речовини. MS(m/e): 397,3 (MН⁺).

10

Приклад 184

5-трет-Бутил-3-(4,5-диметил-4Н-[1,2,4]триазол-3-ілметил)-7-(2-окса-6-азаспіро[3.3]гепт-6-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин

15



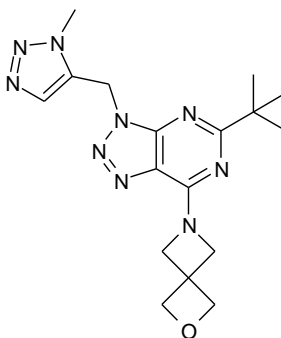
По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-етил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину (приклад 61), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-(2-окса-6-азаспіро[3.3]гепт-6-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину та 3-(хлорметил)-4,5-диметил-4Н-1,2,4-триазолу гідрохлориду і виділяли у вигляді білої твердої речовини. MS(m/e): 384,3 (MН⁺).

20

Приклад 185

5-трет-Бутил-3-(3-метил-3Н-[1,2,3]триазол-4-ілметил)-7-(2-окса-6-азаспіро[3.3]гепт-6-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин

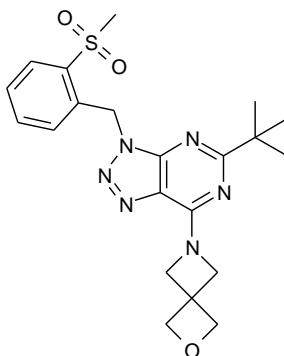
25



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-етил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину (приклад 61), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-(2-окса-6-азаспіро[3.3]гепт-6-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину та 5-(хлорметил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазолу гідрохлориду і виділяли у вигляді білої твердої речовини. MS(m/e): 370,2 (MН⁺).

Приклад 186

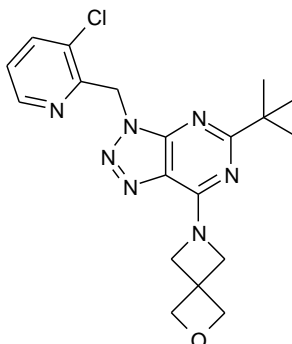
5-трет-Бутил-3-(2-метансульфонілбензил)-7-(2-окса-6-азаспіро[3.3]гепт-6-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-етил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину (приклад 61), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-(2-окса-6-азаспіро[3.3]гепт-6-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину та 1-(бромметил)-2-(метилсульфоніл)бензолу і виділяли у вигляді білої твердої речовини. MS(m/e): 443,3 (MН⁺).

Приклад 187

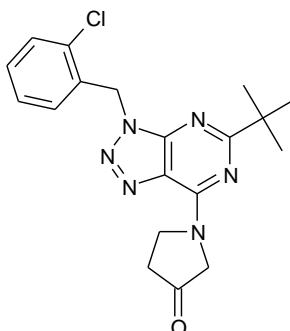
5-трет-Бутил-3-(3-хлорпіридин-2-ілметил)-7-(2-окса-6-азаспіро[3.3]гепт-6-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-етил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину (приклад 61), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-(2-окса-6-азаспіро[3.3]гепт-6-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину та 3-хлор-2-(хлорметил)піридину і виділяли у вигляді світло-коричневої смоли. MS(m/e): 400,3 (MН⁺).

Приклад 188

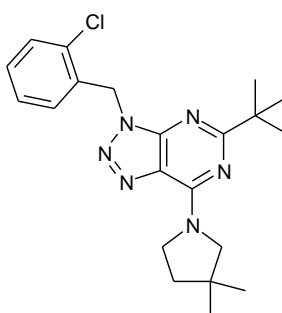
1-[5-трет-Бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]піролідін-3-он



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-морфолін-4-іл-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (приклад 1, стадія с), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-хлор-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину та піролідін-3-ону. MS(*m/e*): 385,3 (MH^+).

Приклад 189

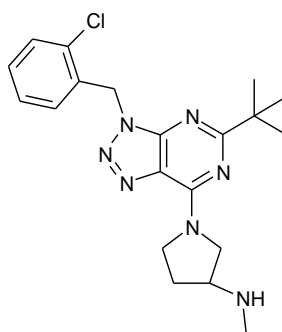
5-трет-Бутил-3-(2-хлорбензил)-7-(3,3-диметилпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-морфолін-4-іл-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (приклад 1, стадія с), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-хлор-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину та 3,3-диметилпіролідину. MS(*m/e*): 399,4 (MH^+).

Приклад 190

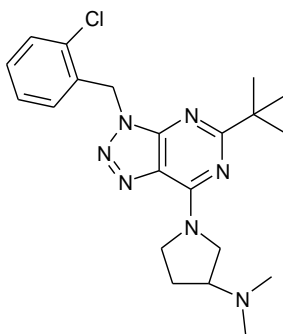
{1-[5-трет-Бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл]піролідін-3-іл}метиламін



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-морфолін-4-іл-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (приклад 1, стадія с), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-хлор-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину та *N*-метилпіролідін-3-аміну MS(*m/e*): 400,3 (MH^+).

Приклад 191

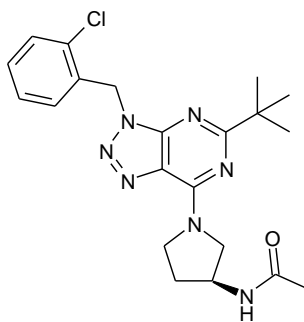
{1-[5-трет-Бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл]піролідін-3-іл}диметиламін



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-морфолін-4-іл-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (приклад 1, стадія с), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-хлор-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину та *N*, *N*-диметилпіролідін-3-аміну MS(*m/e*): 414,3 (МН⁺).

Приклад 192

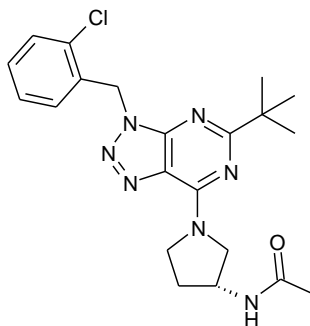
N-{(S)-1-[5-трет-Бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл]піролідін-3-іл}ацетамід



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-морфолін-4-іл-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (приклад 1, стадія с), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-хлор-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину та (S)-*N*-(піролідін-3-іл)ацетаміду. MS(*m/e*): 428,3 (МН⁺).

Приклад 193

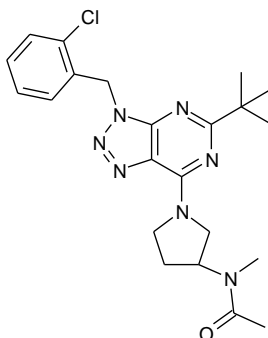
N-{(R)-1-[5-трет-Бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл]піролідін-3-іл}ацетамід



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-морфолін-4-іл-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (приклад 1, стадія с), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-хлор-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину та (R)-*N*-(піролідін-3-іл)ацетаміду. MS(*m/e*): 428,3 (МН⁺).

Приклад 194

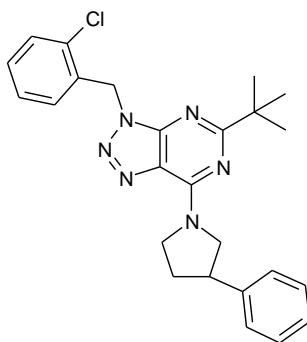
N-{1-[5-трет-Бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл]піролідін-3-іл}-*N*-метилацетамід



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-морфолін-4-
 5 іл-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (приклад 1, стадія с), вказану в заголовку сполуку
 одержували з 5-трет-бутил-7-хлор-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину та *N*-
 метил-*N*-(піролідин-3-іл)ацетаміду. MS(*m/e*): 442,4 (MH⁺).

Приклад 195

5-трет-Бутил-3-(2-хлорбензил)-7-(3-фенілпіролідин-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин

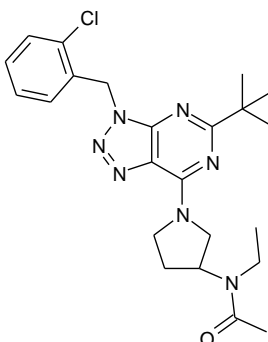


10

По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-морфолін-4-
 іл-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (приклад 1, стадія с), вказану в заголовку сполуку
 одержували з 5-трет-бутил-7-хлор-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину та 3-
 15 фенілпіролідину. MS(*m/e*): 447,4 (MH⁺).

Приклад 196

N-(1-[5-трет-Бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл]піролідин-3-іл)-
N-етилацетамід

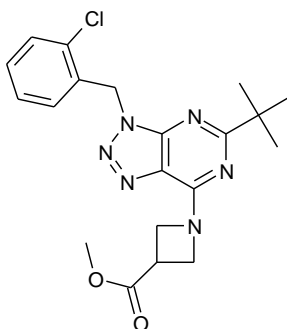


20

По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-морфолін-4-
 іл-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (приклад 1, стадія с), вказану в заголовку сполуку
 одержували з 5-трет-бутил-7-хлор-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину та *N*-
 25 етил-*N*-(піролідин-3-іл)ацетаміду. MS(*m/e*): 456,5 (MH⁺).

Приклад 197

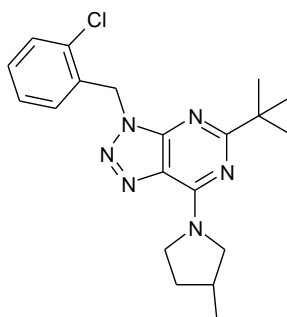
Метилловий ефір 1-[5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-
 іл]азетидин-3-карбонової кислоти



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-морфолін-4-іл-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (приклад 1, стадія с), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-хлор-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину та метилазетидин-3-карбоксилату. MS(*m/e*): 415,3 (M⁺).

Приклад 198

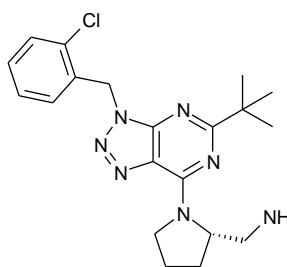
5-трет-Бутил-3-(2-хлорбензил)-7-(3-метилпіролідин-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-морфолін-4-іл-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (приклад 1, стадія с), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-хлор-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину та 3-метилпіролідину гідрохлориду. MS(*m/e*): 385,3 (M⁺).

Приклад 199

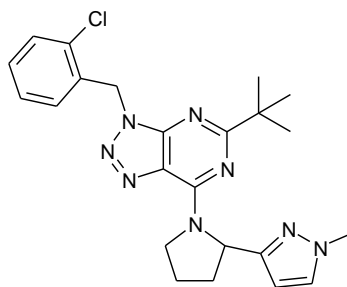
С-((S)-1-[5-трет-Бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл]піролідин-2-іл}метиламін



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-морфолін-4-іл-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (приклад 1, стадія с), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-хлор-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину та (S)-піролідин-2-ілметанаміну. MS(*m/e*): 400,4 (M⁺).

Приклад 200

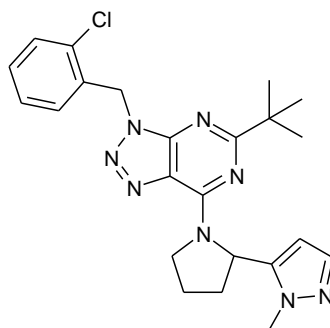
5-трет-Бутил-3-(2-хлорбензил)-7-[2-(1-метил-1Н-піразол-3-іл)піролідин-1-іл]-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-морфолін-4-іл-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (приклад 1, стадія с), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-хлор-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину та 1-метил-3-(піролідін-2-іл)-1Н-піразолу. MS(*m/e*): 451,4.

Приклад 201

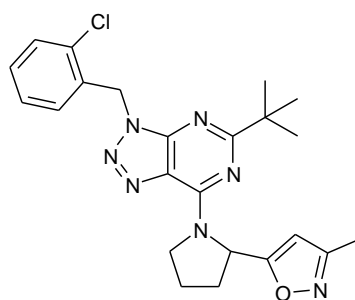
5-трет-Бутил-3-(2-хлорбензил)-7-[2-(2-метил-2Н-піразол-3-іл)піролідін-1-іл]-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-морфолін-4-іл-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (приклад 1, стадія с), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-хлор-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину та 1-метил-5-(піролідін-2-іл)-1Н-піразолу. MS(*m/e*): 451,4

Приклад 202

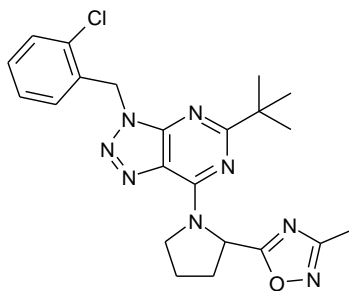
5-трет-Бутил-3-(2-хлорбензил)-7-[2-(3-метилізоксазол-5-іл)піролідін-1-іл]-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-морфолін-4-іл-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (приклад 1, стадія с), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-хлор-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину та 3-метил-5-(піролідін-2-іл)ізоксазолу. MS(*m/e*): 452,4.

Приклад 203

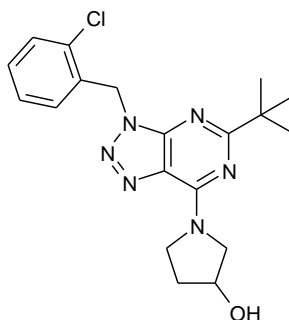
5-трет-Бутил-3-(2-хлорбензил)-7-[2-(3-метил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)піролідін-1-іл]-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-морфолін-4-іл-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (приклад 1, стадія с), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-хлор-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину та 3-метил-5-(піролідин-2-іл)-1,2,4-оксадіазолу. MS(*m/e*): 453,4

Приклад 204

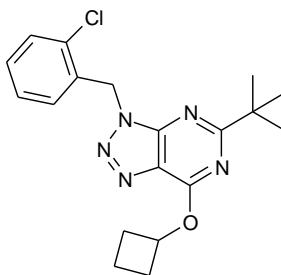
1-[5-трет-Бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл]піролідин-3-ол



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-морфолін-4-іл-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (приклад 1, стадія с), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-хлор-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину та піролідин-3-олу. MS(*m/e*): 387,4.

Приклад 205

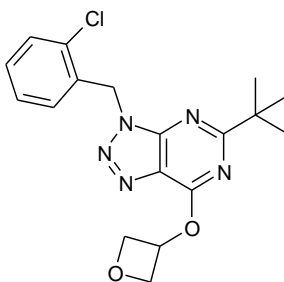
5-трет-Бутил-3-(2-хлорбензил)-7-циклобутокси-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин



Суміш циклобутанолу (173 мг; 2,4 ммоль) та NaH (4,8 мг; 0,12 ммоль) в ДМФ (1 мл) перемішували протягом 30 хв. при кімнатній температурі. Додавали 5-трет-бутил-7-хлор-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин (26,9 мг; 0,08 ммоль), і цю суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Додавали мурашину кислоту, і цю суміш очищали за допомогою препаративної ВЕРХ на оберненій фазі, елюювали градієнтом ацетонітрилу, води та мурашиної кислоти. Фракції, що містять продукт, випарювали з одержанням 4 мг (13 %) вказаної в заголовку сполуки. MS(*m/e*): 372,3.

Приклад 206

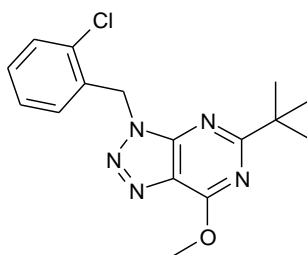
5-трет-Бутил-3-(2-хлорбензил)-7-(оксетан-3-ілокси)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-циклобутокси-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (приклад 205), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-хлор-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину та оксетан-3-олу. MS(*m/e*): 374,3.

Приклад 207

5-трет-Бутил-3-(2-хлорбензил)-7-метокси-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин



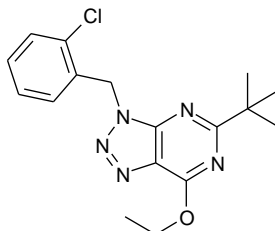
10

По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-циклобутокси-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (приклад 205), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-хлор-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину та метанолу. MS(*m/e*): 332,2.

15

Приклад 208

5-трет-Бутил-3-(2-хлорбензил)-7-етокси-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин



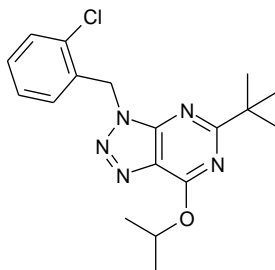
20

По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-циклобутокси-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (приклад 205), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-хлор-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину та етанолу. MS(*m/e*): 346,2.

25

Приклад 209

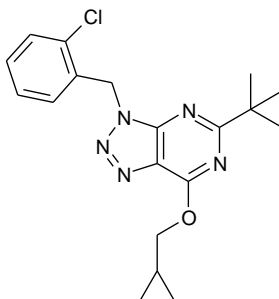
5-трет-Бутил-3-(2-хлорбензил)-7-ізопропокси-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-циклобутокси-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (приклад 205), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-хлор-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину та пропан-2-олу. MS(*m/e*): 360,2.

5 Приклад 210

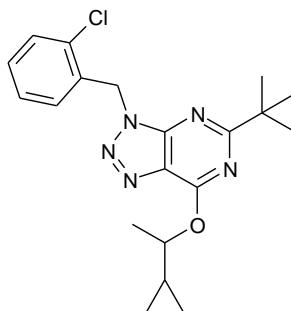
5-трет-Бутил-3-(2-хлорбензил)-7-циклопропілметокси-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин



10 По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-циклобутокси-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (приклад 205), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-хлор-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину та циклопропілметанолу. MS(*m/e*): 372,3.

Приклад 211

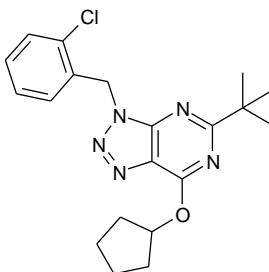
15 5-трет-Бутил-3-(2-хлорбензил)-7-(1-циклопропілетокси)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин



20 По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-циклобутокси-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (приклад 205), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-хлор-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину та 1-циклопропілетанолу. MS(*m/e*): 386,4.

Приклад 212

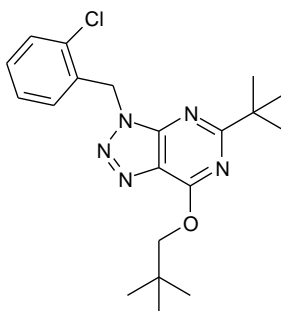
25 5-трет-Бутил-3-(2-хлорбензил)-7-циклопентилокси-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин



30 По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-циклобутокси-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (приклад 205), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-хлор-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину та циклопентанолу. MS(*m/e*): 386,3.

Приклад 213

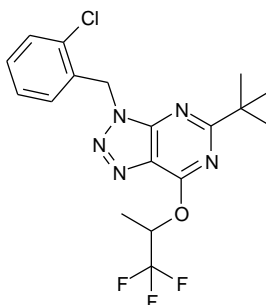
5-трет-Бутил-3-(2-хлорбензил)-7-(2,2-диметилпропокси)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-циклобутоксигідрату-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину (приклад 205), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-хлор-3-(2-хлорбензил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину та 2,2-диметилпропан-1-олу. MS(m/e): 388,3.

Приклад 214

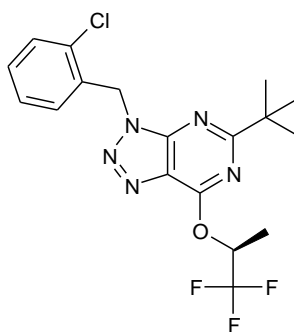
5-трет-Бутил-3-(2-хлорбензил)-7-(2,2,2-трифтор-1-метилетокси)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-циклобутоксигідрату-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину (приклад 205), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-хлор-3-(2-хлорбензил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину та 1,1,1-трифторпропан-2-олу. MS(m/e): 414,2.

Приклад 215

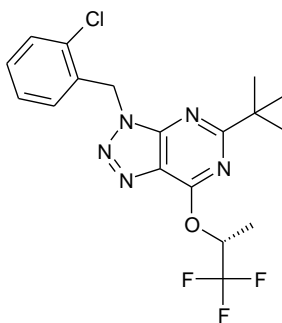
5-трет-Бутил-3-(2-хлорбензил)-7-((S)-2,2,2-трифтор-1-метилетокси)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин



По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-циклобутоксигідрату-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину (приклад 205), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-хлор-3-(2-хлорбензил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину та (S)-1,1,1-трифторпропан-2-олу. MS(m/e): 414,3.

Приклад 216

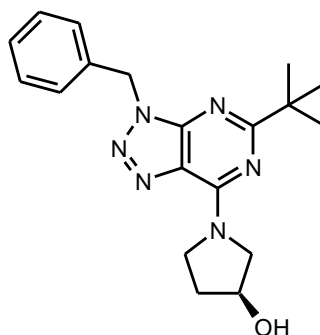
5-трет-Бутил-3-(2-хлорбензил)-7-((R)-2,2,2-трифтор-1-метилетокси)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин



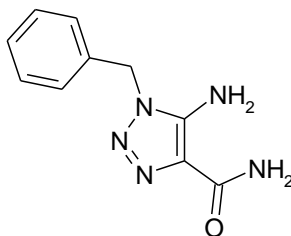
По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-циклобутокси-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (приклад 205), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-хлор-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину та (R)-1,1,1-трифторпропан-2-олу. MS(*m/e*): 414,3.

Приклад 217

(3S)-1-(3-Бензил-5-трет-бутилтриазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл)піролідин-3-ол



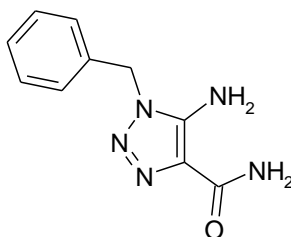
Стадія 1. Періодичний процес: 5-Аміно-1-бензилтриазол-4-карбоксамід



В реактор завантажували азид натрію (4,34 г; 66,0 ммоль; екв.: 1,05), а потім ДМСО (44,0 г; 40 мл) та основу Хуніга (829 мг; 1,12 мл; 6,29 ммоль; екв.: 0,1). Цю суспензію перемішували протягом 10 хв. при 25 °С. Додавали по краплях (хлорметил)бензол (8 г; 7,29 мл; 62,9 ммоль; екв.: 1,00) протягом 60 хв. при 25 °С. Через 3 год. при 25 °С додавали воду (1,6 г; 1,6 мл), реакційну суміш перемішували протягом 30 хв. та фільтрували. Залишок промивали за допомогою ДМСО (17,6 г; 16,0 мл). Одержаний розчин бензилазиду використовували безпосередньо на стадії циклоприєднання.

В окремий реактор завантажували ДМСО (17,6 г; 16,0 мл), а потім 32 % водний розчин NaOH (7,86 г; 5,82 мл; 62,9 ммоль; екв.: 1,0) та воду (5,00 г; 5,00 мл). Додавали по краплях розчин 2-ціаноацетаміду (7,93 г; 94,3 ммоль; екв.: 1,50) в ДМСО (17,6 г; 16,0 мл) протягом 15 хв. при 25 °С. Додавали по краплях одержаний раніше розчин бензилазиду протягом 4 год. при 25 °С. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 25 °С та додавали по краплях воду (120 г; 120 мл) протягом 30 хв. при 25 °С (екзотермічний процес). Одержану суспензію охолоджували протягом 30 хв. до 0 °С, перемішували при 0 °С протягом 30 хв. та фільтрували. Залишок на фільтрі промивали водою (40,0 г; 40,0 мл) та висушували при 50 °С/5 мбар з одержанням 12,6 г вказаної в заголовку сполуки.

Стадія 2. Безперервний процес: 5-Аміно-1-бензилтриазол-4-карбоксамід



Розчин А: Одержання розчину бензилазиду:

- В реактор завантажували азид натрію (54,5 г; 829 ммоль; екв.: 1,05), а потім ДМСО (550 г; 500 мл). Додавали воду (37,5 мл), і цю суспензію перемішували при 40 °С протягом 3-4 год. Додавали основу Хуніга (10,4 г; 14,1 мл; 79,0 ммоль; екв.: 0,1), і цю суспензію охолоджували до температури переходу (Tj) = 30-35 °С. Додавали по краплях бензилхлорид (100 г; 91,1 мл; 790 ммоль; екв.: 1,00) протягом приблизно 1 год. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 30-35 °С. Реакційну суміш охолоджували до КТ та фільтрували. Залишок на фільтрі промивали двічі за допомогою 40 мл ДМСО з одержанням 783 г світло-жовтого розчину (13,4 % мас./мас. розчин BnN_3 , $d=1,086$, 721 мл розчину, 0,146 г/мл розчин BnN_3)

Розчин В: Розчин 2-ціаноацетаміду (одержували з надлишком):

- 120 г ціаноацетаміду розчиняли в 327 мл ДМСО
d: 1,12
428 мл розчину
0,28 г/мл

Розчин С: 32 % водний розчин NaOH

Схема реактора:

- Два перших реактора є мікрореакторами XXL-типу виробництва LTF GmbH, які з'єднані послідовно. Перший реактор використовують для змішування різних реагентів (потоки реагентів попередньо нагрівають в попередньому підігрівачі (в об'ємі приблизно 1 мл), а потім об'єднують в реакторі в об'ємі приблизно 2 мл); другий реактор використовують як реактор додаткового часу перебування (об'єм приблизно 5,5 мл). Вихідний потік з мікрореактора потім приєднується до каскаду реакторів з постійним перемішуванням середовища (CSTR) для забезпечення додаткового часу перебування (20 мл; потім реактор з переливом об'ємом 40 мл).

Мікрореактори та реактори з постійним перемішуванням середовища (CSTR) з переливом нагрівають до 60-65 °С.

- На виході зі скляного мікрореактора досягається конверсія приблизно 85 %, конверсія приблизно 95 % - в межах першого реактора CSTR, і конверсія >99 % на виході з другого реактора CSTR. Більш високого ступеню конверсії можна досягти на виході з мікрореакторів шляхом збільшення часу перебування, але за рахунок продуктивності.

- Краще попередньо змішувати ціаноацетамід та основу до їх введення в контакт з потоком BnN_3 . Дійсно, азид може неконтрольовано розкладатися при контакті з NaOH. Стабільність також залежить від замісників (стабільність різко падає при переході від п-метоксибензилазиду до BnN_3 , потім до 1-(азидометил)-2-хлорбензолу).

NaOH також краще використовують в стехіометричній кількості або кількості, трохи меншої за стехіометричну.

- В даному описі представлено рішення для процесів лабораторного масштабу і, зрозуміло, можливо застосування інших пристроїв, в яких застосовуються міксери/реактори іншого типу, наприклад, стандартні статичні міксери (наприклад, Kenics), CSTR-каскади, змішувачі, інші типи скляних або керамічних реакторів та їх сполучення, які можна адаптувати згідно з бажаними продуктивністю та масштабом.

Потоки:

- А: 3,6 мл/хв; В: 1,88 мл/хв; С: 0,54 мл/хв, що відповідає співвідношенню еквівалентів 1:1,5:1,4.

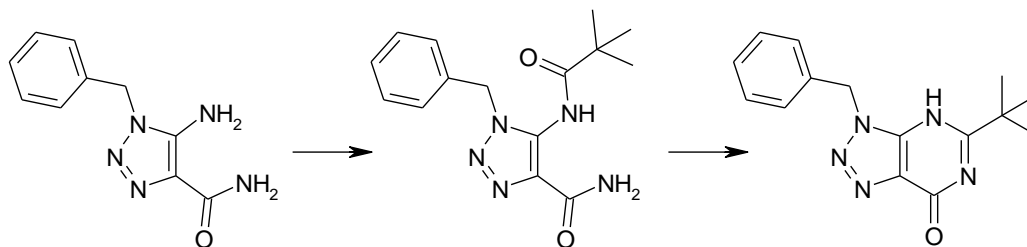
Узагальнені результати прогону:

- Після проведення стандартної процедури запуску даний процес проводять протягом 3 год. 07 хв., що відповідає 735 г розчину BnN_3 (виходячи з потоку та гравіметричного моніторингу). Вихідний потік випускали в новий бак-колектор приблизно кожну годину. Насоси переключали на промивальний розчинник, і вихід з мікрореактора переключали на скидання. Тим часом реакція тривала протягом приблизно 10 хв. в реакторах з переливом, які потім спорожнювали в бак-колектор. Три зібрані фракції переносили в реактор з кожухом на 3 л, додавали 1,5 л води протягом 5-10 хв. Температура піднімалася з 25 до 43 °С. Одержану суспензію перемішували

протягом ночі при 25 °С, потім охолоджували протягом 2,5 год. при 0-5 °С та фільтрували. Залишок на фільтрі промивали три рази за допомогою 100 мл води та висушували при 50 °С/5-10 мбар з одержанням 154 г вказаної в заголовку сполуки у вигляді білого порошку.

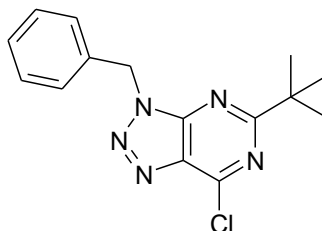
Стадія 2: 3-Бензил-5-трет-бутил-4Н-триазоло[4,5-d]піримідин-7-он

5



5-Аміно-1-бензил-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксамід (150 г; 691 ммоль; екв.: 1,00) суспендували в N, N-диметилацетаміді (512 г; 550 мл). Додавали піридин (82,1 г; 83,5 мл; 1,04 моль; екв.: 1,5), а потім півалоїлхлорид (126 г; 129 мл; 1,04 моль; екв.: 1,5), і реакційну суміш нагрівали до температури переходу (Tj) = 80 °С. Після закінчення ацилювання (приблизно 1 год. 30 хв.) додавали KHCO₃ (347 г; 3,45 моль; екв.: 5,00), і цю суспензію нагрівали до температури переходу (Tj) = 155 °С для перетворення проміжного 1-бензил-5-(2,2-диметилпропанойламіно)триазол-4-карбоксаміду на продукт. Через 18 год. 30 хв. при 155 °С реакційну суміш охолоджували до КТ та додавали по краплях воду (3,48 кг; 3,48 л) протягом 30 хв. Одержану світло-жовту суспензію перемішували протягом 30 хв. при КТ, 2 год. при 0 °С та фільтрували. Залишок на фільтрі промивали холодною (0-5 °С) водою (600 г; 600 мл) та висушували при 50 °С/5 мбар з одержанням 161,3 г вказаної в заголовку сполуки у вигляді брудно-білого порошку. MS(m/e): 284,0 (M⁺).

Стадія 3: 3-Бензил-5-трет-бутил-7-хлор-триазоло[4,5-d]піримідин



В реактор завантажували ДМФ над MS (105 г; 110 мл; 1,43 моль; екв.: 2,56), а потім дихлорметан (1,46 кг; 1,1 л). Цей розчин нагрівали до 35 °С та додавали оксалілхлорид (144 г; 97,6 мл; 1,11 моль; екв.: 2) протягом 1 год. Через 45 хв. додавали суспензію дрібнодисперсного 3-бензил-5-трет-бутил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7(4Н)-ону (161 г; 557 ммоль; екв.: 1,00) в суміші дихлорметану (877 г; 662 мл) та ДМФ (41,8 г; 44,1 мл) протягом 20 хв. Через 3 год. реакційну суміш охолоджували до КТ та повільно додавали її до холодного (0-5 °С) напівнасиченого водного розчину NaHCO₃ (1,76 л). Органічну фазу відокремлювали та знов промивали напівнасиченим розчином NaHCO₃ (662 мл), а потім водою (662 г; 662 мл). Потім органічну фазу висушували над MgSO₄ та концентрували при зниженому тиску при 50 °С/до 10 мбар, з одержанням 192 г неочищеного масла, яке кристалізується при вистоянні. Неочищений 3-бензил-5-трет-бутил-7-хлор-триазоло[4,5-d]піримідин вводили в наступну стадію без додаткової очистки.

Стадія 4: (3S)-1-(3-Бензил-5-трет-бутилтриазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідін-3-ол

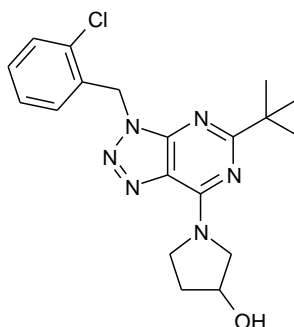
В реактор завантажували 3-бензил-5-трет-бутил-7-хлор-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин (192,2 г; 548 ммоль; екв.: 1,00), а потім ацетонітрил (780 г; 1,0 л) та N-етилдіізопропіламін (108 г; 143 мл; 822 ммоль; екв.: 1,5). Додавали по краплях (S)-піролідін-3-ол (54,1 г; 51,6 мл; 603 ммоль; екв.: 1,1) протягом 30 хв. в температурному інтервалі від 20 до <30 °С. Через 2 год. при 25 °С реакційну суміш переносили разом з толуолом (865 г; 1,0 л) в круглодонну колбу на 3 л та концентрували на роторному випарнику, щоб змінити розчинник на толуол. Толуольний розчин промивали 10 % водним розчином лимонної кислоти (1,0 л). Водну фазу відокремлювали та екстрагували толуолом (434 г; 500 мл). Органічні фази промивали послідовно напівнасиченим водним розчином NaHCO₃ (500 мл) та напівнасиченим водним розчином NaCl (500 мл). Органічні фази об'єднували, висушували над MgSO₄ та концентрували при 45 °С до приблизно

500 мл. Додавали гептан (684 г; 1,0 л) при перемішуванні. Через 5-10 хв. продукт починав кристалізуватися. Одержану білу суспензію перемішували протягом 2 год. при КТ та фільтрували. Білий залишок на фільтрі промивали гептаном (274 г; 400 мл) та висушували при 45 °С/5 мбар з одержанням 186,9 г вказаної в заголовку сполуки у вигляді білого порошку.

5 MS(m/e): 353,1 (MН⁺).

Приклад 218

1-(5-трет-Бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідин-3-ол

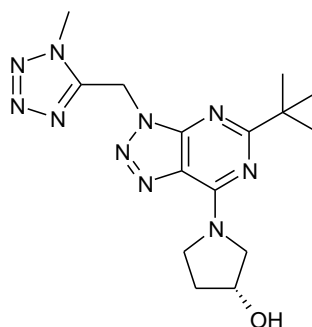


10

По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-морфолін-4-іл-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину (приклад 1, стадія с), вказану в заголовку сполуку одержували з 5-трет-бутил-7-хлор-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину та піролідин-3-олу і виділяли у вигляді безбарвної піни. MS(m/e): 387,4 (MН⁺).

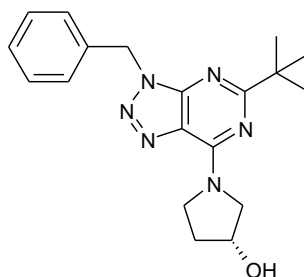
15 Приклад 219

(R)-1-(5-трет-Бутил-3-((1-метил-1Н-тетразол-5-іл)метил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідин-3-ол



20

a) (R)-1-(3-Бензил-5-трет-бутил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідин-3-ол



25

По аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-морфолін-4-іл-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину (приклад 1, стадія с), вказану в заголовку сполуку одержували з 3-бензил-5-трет-бутил-7-хлор-триазоло[4,5-d]піримідину та (R)-піролідин-3-олу і виділяли у вигляді білої піни. MS(m/e): 352,4 (MН⁺).

b) (R)-1-(5-трет-Бутил-3-((1-метил-1Н-тетразол-5-іл)метил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідин-3-ол

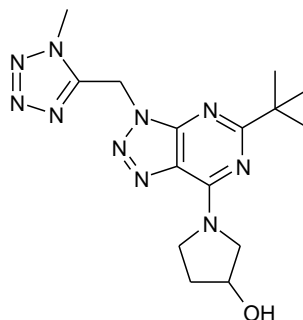
30

(R)-1-(3-Бензил-5-трет-бутил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідин-3-ол гідрогенували над Pd/C, і одержаний (R)-1-(5-трет-бутил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-

іл)піролідин-3-ол вводили в реакцію по аналогії зі способом, описаним для синтезу 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3-етил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину (приклад 61), з 5-(хлорметил)-1-метил-1Н-тетразолом і виділяли у вигляді білої твердої речовини. MS(*m/e*): 359,2 (*MH*⁺).

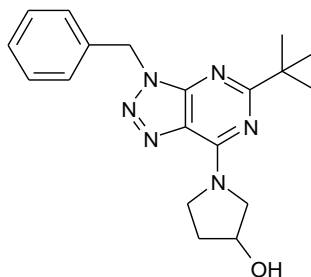
5 Приклад 220

1-(5-трет-Бутил-3-((1-метил-1Н-тетразол-5-іл)метил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл)піролідин-3-ол



10

а) 1-(3-Бензил-5-трет-бутил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл)піролідин-3-ол



15

По аналогії зі способом, описаним для синтезу (R)-1-(3-бензил-5-трет-бутил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл)піролідин-3-олу (приклад 219, стадія а), вказану в заголовку сполуку одержували з 3-бензил-5-трет-бутил-7-хлор-триазоло[4,5-*d*]піримідину та піролідин-3-олу і виділяли у вигляді світло-жовтого масла.

20

б) 1-(5-трет-Бутил-3-((1-метил-1Н-тетразол-5-іл)метил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл)піролідин-3-ол

По аналогії зі способом, описаним для синтезу (R)-1-(5-трет-бутил-3-((1-метил-1Н-тетразол-5-іл)метил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл)піролідин-3-олу (приклад 219, стадія б), 1-(3-бензил-5-трет-бутил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл)піролідин-3-ол гідрогенували та після цього вводили в реакцію з 5-(хлорметил)-1-метил-1Н-тетразолом, виділяли у вигляді світло-жовтого масла. MS(*m/e*): 358,4 (*MH*⁺).

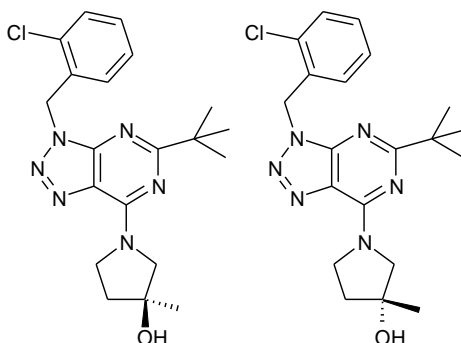
25

Приклад 221-а та Приклад 221-б

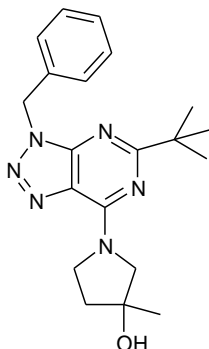
(S)-1-(5-трет-Бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл)-3-метилпіролідин-3-ол, і

30

(R)-1-(5-трет-Бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл)-3-метилпіролідин-3-ол



а) 1-(3-Бензил-5-трет-бутил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)-3-метилпіролідин-3-ол



5

По аналогії зі способом, описаним для синтезу (R)-1-(3-бензил-5-трет-бутил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідин-3-олу (приклад 219, стадія а), вказану в заголовку сполуку одержували з 3-бензил-5-трет-бутил-7-хлортриазоло[4,5-d]піримідину та 3-метилпіролідин-3-олу, виділяли у вигляді білої твердої речовини та розділяли за допомогою хіральної ВЕРХ з одержанням (S)-1-(3-бензил-5-трет-бутил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)-3-метилпіролідин-3-олу та (R)-1-(3-бензил-5-трет-бутил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)-3-метилпіролідин-3-олу. Енантіомерно чисті проміжні продукти виділяли з виходом 39 % та 36 %.

10

б) (S)-1-(5-трет-Бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)-3-метилпіролідин-3-ол та (R)-1-(5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)-3-метилпіролідин-3-ол

15

По аналогії зі способом, описаним для синтезу (R)-1-(5-трет-бутил-3-((1-метил-1Н-тетразол-5-іл)метил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідин-3-олу (приклад 219, стадія б), вказану в заголовку сполуку одержували з (R)-1-(3-бензил-5-трет-бутил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)-3-метилпіролідин-3-олу шляхом гідрогенування та подальшої реакції з 1-(бромметил)-2-хлорбензолом. MS(m/e): 401,4 (MH⁺).

20

По аналогії зі способом, описаним для синтезу (R)-1-(5-трет-бутил-3-((1-метил-1Н-тетразол-5-іл)метил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідин-3-олу (приклад 219, стадія б), вказану в заголовку сполуку одержували з (S)-1-(3-бензил-5-трет-бутил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)-3-метилпіролідин-3-олу шляхом гідрогенування та подальшої реакції з 1-(бромметил)-2-хлорбензолом. MS(m/e): 401,4 (MH⁺).

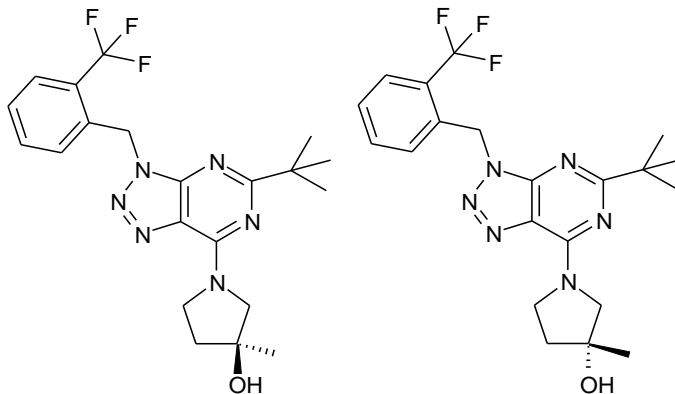
25

Приклад 222-а та Приклад 222-б

(S)-1-(5-трет-Бутил-3-(2-(трифторметил)бензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)-3-метилпіролідин-3-ол, і

30

(R)-1-(5-трет-Бутил-3-(2-(трифторметил)бензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)-3-метилпіролідин-3-ол



35

По аналогії зі способом, описаним для синтезу (R)-1-(5-трет-бутил-3-((1-метил-1Н-тетразол-5-іл)метил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідин-3-олу (приклад 219, стадія б), вказану в заголовку сполуку одержували з (S)-1-(3-бензил-5-трет-бутил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)-3-метилпіролідин-3-олу шляхом гідрогенування та подальшої реакції з 1-

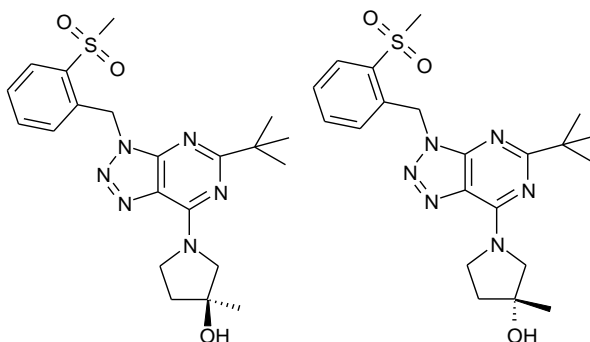
(бромметил)-2-(трифторметил)бензолом. MS(m/e): 435,4 (MH⁺).

По аналогії зі способом, описаним для синтезу (R)-1-(5-трет-бутил-3-((1-метил-1H-тетразол-5-іл)метил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідин-3-олу (приклад 219, стадія b), вказану в заголовку сполуку одержували з (R)-1-(3-бензил-5-трет-бутил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)-3-метилпіролідин-3-олу шляхом гідрогенування та подальшої реакції з 1-

Приклад 223-а та Приклад 223-б

(S)-1-(5-трет-Бутил-3-(2-(метилсульфоніл)бензил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)-3-метилпіролідин-3-ол и

(R)-1-(5-трет-Бутил-3-(2-(метилсульфоніл)бензил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)-3-метилпіролідин-3-ол



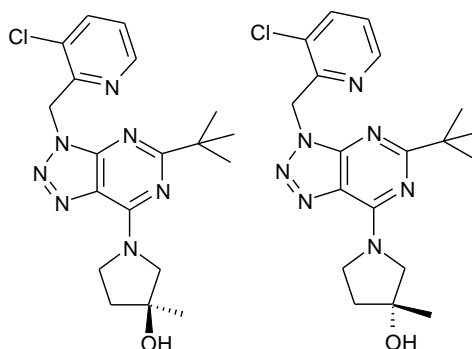
По аналогії зі способом, описаним для синтезу (R)-1-(5-трет-бутил-3-((1-метил-1H-тетразол-5-іл)метил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідин-3-олу (приклад 219, стадія b), вказану в заголовку сполуку одержували з (S)-1-(3-бензил-5-трет-бутил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)-3-метилпіролідин-3-олу шляхом гідрогенування та подальшої реакції з 1-

По аналогії зі способом, описаним для синтезу (R)-1-(5-трет-бутил-3-((1-метил-1H-тетразол-5-іл)метил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідин-3-олу (приклад 219, стадія b), вказану в заголовку сполуку одержували з (R)-1-(3-бензил-5-трет-бутил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)-3-метилпіролідин-3-олу шляхом гідрогенування та подальшої реакції з 1-

Приклад 224-а та Приклад 224-б

(S)-1-(5-трет-Бутил-3-((3-хлорпіридин-2-іл)метил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)-3-метилпіролідин-3-ол, і

(R)-1-(5-трет-Бутил-3-((3-хлорпіридин-2-іл)метил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)-3-метилпіролідин-3-ол



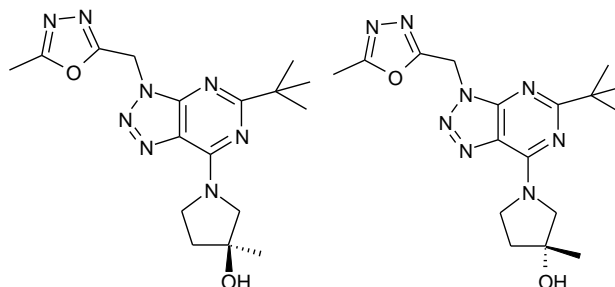
По аналогії зі способом, описаним для синтезу (R)-1-(5-трет-бутил-3-((1-метил-1H-тетразол-5-іл)метил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідин-3-олу (приклад 219, стадія b), вказану в заголовку сполуку одержували з (S)-1-(3-бензил-5-трет-бутил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)-3-метилпіролідин-3-олу шляхом гідрогенування та подальшої реакції з 3-хлор-2-(хлорметил)піридином. MS(m/e): 402,4 (MH⁺).

По аналогії зі способом, описаним для синтезу (R)-1-(5-трет-бутил-3-((1-метил-1H-тетразол-5-іл)метил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідин-3-олу (приклад 219, стадія b),

вказану в заголовку сполуку одержували з (R)-1-(3-бензил-5-трет-бутил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)-3-метилпіролідин-3-олу шляхом гідрогенування та подальшої реакції з 3-хлор-2-(хлорметил)піридином. MS(m/e): 402,4 (MH⁺).

Приклад 225-а та Приклад 225-б

- 5 (S)-1-(5-трет-Бутил-3-((5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)-3-метилпіролідин-3-ол, і
(R)-1-(5-трет-Бутил-3-((5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)-3-метилпіролідин-3-ол



10

По аналогії зі способом, описаним для синтезу (R)-1-(5-трет-бутил-3-((1-метил-1Н-тетразол-5-іл)метил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідин-3-олу (приклад 219, стадія b), вказану в заголовку сполуку одержували з (S)-1-(3-бензил-5-трет-бутил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)-3-метилпіролідин-3-олу шляхом гідрогенування та подальшої реакції з 2-

15

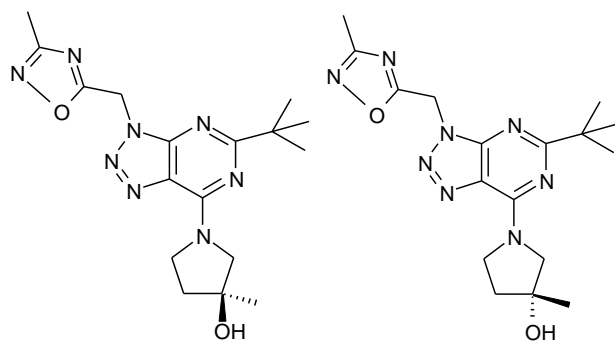
(хлорметил)-5-метил-1,3,4-оксадіазолом. MS(m/e): 373,4 (MH⁺).
По аналогії зі способом, описаним для синтезу (R)-1-(5-трет-бутил-3-((1-метил-1Н-тетразол-5-іл)метил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідин-3-олу (приклад 219, стадія b), вказану в заголовку сполуку одержували з (R)-1-(3-бензил-5-трет-бутил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)-3-метилпіролідин-3-олу шляхом гідрогенування та подальшої реакції з 2-

20

(хлорметил)-5-метил-1,3,4-оксадіазолом. MS(m/e): 373,4 (MH⁺).

Приклад 226-а та Приклад 226-б

- (S)-1-(5-трет-Бутил-3-((3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)-3-метилпіролідин-3-ол, і
25 (R)-1-(5-трет-Бутил-3-((3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)-3-метилпіролідин-3-ол



30

По аналогії зі способом, описаним для синтезу (R)-1-(5-трет-бутил-3-((1-метил-1Н-тетразол-5-іл)метил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідин-3-олу (приклад 219, стадія b), вказану в заголовку сполуку одержували з (S)-1-(3-бензил-5-трет-бутил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)-3-метилпіролідин-3-олу шляхом гідрогенування та подальшої реакції з 5-

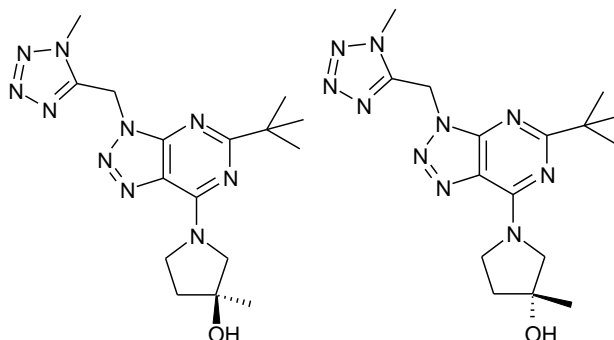
35

(хлорметил)-3-метил-1,2,4-оксадіазолом. MS(m/e): 373,4 (MH⁺).
По аналогії зі способом, описаним для синтезу (R)-1-(5-трет-бутил-3-((1-метил-1Н-тетразол-5-іл)метил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідин-3-олу (приклад 219, стадія b), вказану в заголовку сполуку одержували з (R)-1-(3-бензил-5-трет-бутил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)-3-метилпіролідин-3-олу шляхом гідрогенування та подальшої реакції з 5-

40

(хлорметил)-3-метил-1,2,4-оксадіазолом. MS(m/e): 373,4 (MH⁺).
Приклад 227-а та Приклад 227-б
(S)-1-(5-трет-Бутил-3-((1-метил-1Н-тетразол-5-іл)метил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)-3-метилпіролідин-3-ол, і

(R)-1-(5-трет-Бутил-3-((1-метил-1H-тетразол-5-іл)метил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)-3-метилпіролідин-3-ол



5

По аналогії зі способом, описаним для синтезу (R)-1-(5-трет-бутил-3-((1-метил-1H-тетразол-5-іл)метил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідин-3-олу (приклад 219, стадія b), вказану в заголовку сполуку одержували з (S)-1-(3-бензил-5-трет-бутил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)-3-метилпіролідин-3-олу шляхом гідрогенування та подальшої реакції з 5-(хлорметил)-1-метил-1H-тетразолом. MS(m/e): 373,4 (MH⁺).

10

По аналогії зі способом, описаним для синтезу (R)-1-(5-трет-бутил-3-((1-метил-1H-тетразол-5-іл)метил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідин-3-олу (приклад 219, стадія b), вказану в заголовку сполуку одержували з (R)-1-(3-бензил-5-трет-бутил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)-3-метилпіролідин-3-олу шляхом гідрогенування та подальшої реакції з 5-(хлорметил)-1-метил-1H-тетразолом. MS(m/e): 373,4 (MH⁺).

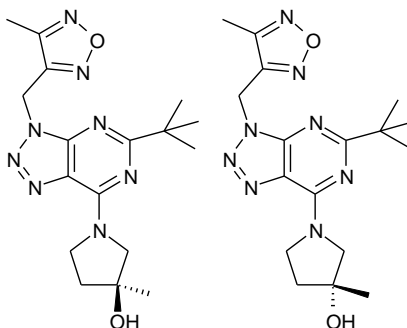
15

Приклад 228-а та Приклад 228-б

(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)-3-метилпіролідин-3-ол, і

(R)-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)-3-метилпіролідин-3-ол

20



По аналогії зі способом, описаним для синтезу (R)-1-(5-трет-бутил-3-((1-метил-1H-тетразол-5-іл)метил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідин-3-олу (приклад 219, стадія b), вказану в заголовку сполуку одержували з (S)-1-(3-бензил-5-трет-бутил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)-3-метилпіролідин-3-олу шляхом гідрогенування та подальшої реакції з 3-(бромметил)-4-метил-1,2,5-оксадіазолом. MS(m/e): 373,4 (MH⁺).

25

По аналогії зі способом, описаним для синтезу (R)-1-(5-трет-бутил-3-((1-метил-1H-тетразол-5-іл)метил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідин-3-олу (приклад 219, стадія b), вказану в заголовку сполуку одержували з (R)-1-(3-бензил-5-трет-бутил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)-3-метилпіролідин-3-олу шляхом гідрогенування та подальшої реакції з 3-(бромметил)-4-метил-1,2,5-оксадіазолом. MS(m/e): 373,4 (MH⁺).

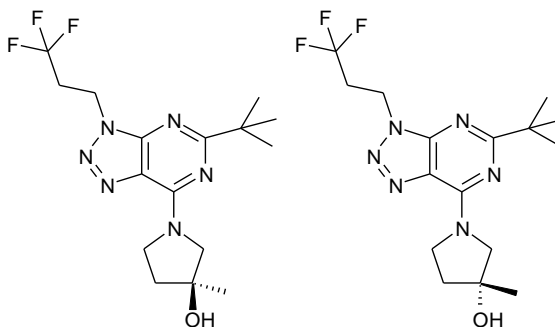
30

Приклад 229-а та Приклад 229-б

(S)-1-(5-трет-Бутил-3-(3,3,3-трифторпропіл)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)-3-метилпіролідин-3-ол, і

(R)-1-(5-трет-Бутил-3-(3,3,3-трифторпропіл)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)-3-метилпіролідин-3-ол

35



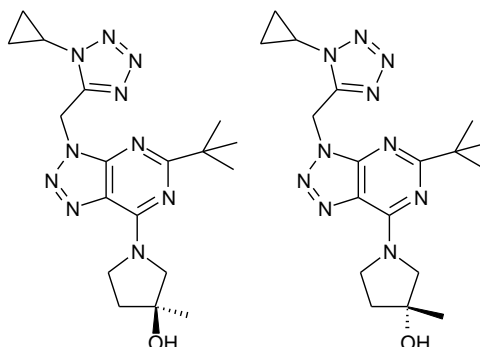
По аналогії зі способом, описаним для синтезу (R)-1-(5-трет-бутил-3-((1-метил-1H-тетразол-5-іл)метил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідин-3-олу (приклад 219, стадія b), вказану в заголовку сполуку одержували з (S)-1-(3-бензил-5-трет-бутил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)-3-метилпіролідин-3-олу шляхом гідрогенування та подальшої реакції з 3-бром-1,1,1-трифторпропаном. MS(m/e): 373,4 (MH⁺).

По аналогії зі способом, описаним для синтезу (R)-1-(5-трет-бутил-3-((1-метил-1H-тетразол-5-іл)метил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідин-3-олу (приклад 219, стадія b), вказану в заголовку сполуку одержували з (R)-1-(3-бензил-5-трет-бутил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)-3-метилпіролідин-3-олу шляхом гідрогенування та подальшої реакції з 3-бром-1,1,1-трифторпропаном. MS(m/e): 373,4 (MH⁺).

Приклад 230-а та Приклад 230-б

(S)-1-(5-трет-Бутил-3-((1-циклопропіл-1H-тетразол-5-іл)метил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)-3-метилпіролідин-3-ол, і

(R)-1-(5-трет-Бутил-3-((1-циклопропіл-1H-тетразол-5-іл)метил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)-3-метилпіролідин-3-ол



По аналогії зі способом, описаним для синтезу (R)-1-(5-трет-бутил-3-((1-метил-1H-тетразол-5-іл)метил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідин-3-олу (приклад 219, стадія b), вказану в заголовку сполуку одержували з (S)-1-(3-бензил-5-трет-бутил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)-3-метилпіролідин-3-олу шляхом гідрогенування та подальшої реакції з 5-(хлорметил)-1-циклопропіл-1H-тетразолом. MS(m/e): 399,4 (MH⁺).

По аналогії зі способом, описаним для синтезу (R)-1-(5-трет-бутил-3-((1-метил-1H-тетразол-5-іл)метил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідин-3-олу (приклад 219, стадія b), вказану в заголовку сполуку одержували з (R)-1-(3-бензил-5-трет-бутил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)-3-метилпіролідин-3-олу шляхом гідрогенування та подальшої реакції з 5-(хлорметил)-1-циклопропіл-1H-тетразолом. MS(m/e): 399,4 (MH⁺).

Приклад 231

Фармакологічні тести

Описані нижче тести проводили з метою визначення активності сполук формули I.

Аналіз зв'язування радіоліганду

Спорідненість сполук за даним винаходом до канабіноїдних рецепторів CB1 визначали з використанням рекомендованої кількості препаратів мембрани (PerkinElmer) клітин мезонефроса людини (НЕК), що експресують рецептори CNR1 або CNR2 людини, з використанням як радіоліганду [³H]-CP-55940 (Perkin Elmer) 1,5 нМ або 2,6 нМ, відповідно. Зв'язування проводили в зв'язувальному буфері (50 мМ Tris, 5 мМ MgCl₂, 2,5 мМ EDTA та 0,5 % (мас./об.) вільного від жирних кислот BSA (бичачого сироваткового альбуміну), рН 7,4 для

рецептора CB1, та 50 мМ Tris, 5 мМ MgCl₂, 2,5 мМ EGTA та 0,1 % (мас./об.) вільного від жирних кислот BSA, pH 7,4 для рецептора CB2) в сумарному об'ємі 0,2 мл, протягом 1 год. при 30 °C та при струшуванні. Реакцію зупиняли шляхом швидкої фільтрації через мікрофільтраційні планшети, покриті 0,5 % поліетиленіміном (фільтр-планшети UniFilter GF/B; Packard).

5 Вимірювали зв'язану радіоактивність для визначення K_i за допомогою нелінійного регресійного аналізу (Activity Base, ID Business Solution, Limited), з використанням величин K_d для [³H]CP55940, визначених з експериментів насичення. Було показано, що сполуки формули (I) мають високу спорідненість до рецептора CB2, при цьому значення афінності є нижчими за 10 мкМ, в окремому випадку від 1 нМ до 3 мкМ, і в окремому випадку від 1 нМ до 100 нМ.

10 Сполуки формули (I) виявляють активність в описаному вище аналізі (K_i), зокрема, від 0,5 нМ до 10 мкМ, в окремому випадку від 0,5 нМ до 3 мкМ, і в окремому випадку від 0,5 нМ до 100 нМ.

Аналіз cAMP

Клітини CHO, що експресують людські рецептори CB1 або CB2, висівали за 17-24 годин до експерименту в кількості 50000 клітин на лунку на чорних 96-лункових планшетах з плоским прозорим дном (Corning Costar #3904) в середовищі DMEM (Invitrogen № 31331) з додаванням 1×НТ, що містить 10 % фетальної сироватки корови, та інкубували при 5 % CO₂ та 37 °C в інкубаторі зі зволоженням. Живильне середовище заміняли бікарбонатним буфером Кребса-Рингера, що містить 1 мМ IBMX, та інкубували при 30 °C протягом 30 хв. Вносили сполуки до кінцевого об'єму аналітичної суміші 100 мкл та інкубували протягом 30 хв. при 30 °C. За допомогою набору для детектування cAMP-Nano-TRF (Roche Diagnostics) аналітичну реакцію зупиняли додаванням 50 мкл лізуючого реагенту (Tris, NaCl, 1,5 % Triton X100, 2,5 % NP40, 10 % NaN₃) та 50 мкл детектуючих розчинів (20 мкМ mAb Alexa700-cAMP 1:1, та 48 мкМ Ruthenium-2-АНА-cAMP) та струшували протягом 2 год. при кімнатній температурі. Перенесення енергії з часовим розрізненням вимірювали на ридері TRF (Evotec Technologies GmbH), обладнаному лазером ND:YAG як джерелом збудження. Планшет вимірювали двічі: збудження при 355 нм, емісія із затримкою 100 нс та строб-імпульсом 100 нс, загальний час експозиції 10 с при 730 нм (ширина смуги 30 нм) або 645 нм (ширина смуги 75 нм), відповідно. Сигнал FRET обчислюють у такий спосіб:

$$\text{FRET} = \text{T730-Alexa730-P(T645-B645)},$$

30 при цьому P=Ru730-B730/Ru645-B645, де T730 відповідає лунці зі зразком, виміряній при 730 нм, T645 відповідає лунці зі зразком, виміряній при 645 нм, а B730 та B645 є контролями буфера при 730 нм та 645 нм, відповідно. Вміст cAMP визначали за допомогою функції стандартної кривої, що охоплює діапазон від 10 мкМ до 0,13 нМ cAMP.

35 Величини EC₅₀ визначали з використанням аналізу Activity Base (ID Business Solution, Limited). Одержані за допомогою цього аналізу величини EC₅₀ для великої сукупності канабіноїдних агоністів узгоджуються з величинами, опублікованими в науковій літературі.

Усі сполуки є агоністами CB2 з величинами EC₅₀ нижче 3 мкМ і мають принаймні 10-кратну селективність порівняно з CB1 у відповідному аналізі.

40 Наприклад, для наведених нижче сполуки були визначені наступні величини EC₅₀ (для людських рецепторів) в функціональному аналізі cAMP, описаному вище:

Приклад	EC ₅₀ CB2 людини [мкМ]	EC ₅₀ CB1 людини [мкМ]
1	0,0006	1,0641
2	0,0016	0,5552
3	0,0013	0,1598
4	0,0014	0,1902
5	0,0003	0,6318
6	0,0002	0,1648
7	0,0112	>10
8	0,6474	>10
9	0,0176	>10
10	0,0024	0,4039
11	0,0032	1,0938
12	0,0016	1,1067
13	0,0123	>10
14	0,0021	1,2305
15	0,0032	0,9695
16	0,286	>10
17	0,0087	>10
18	0,0466	>10

Приклад	EC ₅₀ CB2 людини [мкМ]	EC ₅₀ CB1 людини [мкМ]
19	0,0017	0,1312
20	0,0017	0,3463
21	0,0027	0,6011
22	0,0024	1,4993
23	0,0754	>10
24	0,003	0,4758
25	0,031	0,9191
26	0,0011	0,8661
27	0,0051	>10
28	0,0112	>10
29	0,0125	1,6317
30	0,0269	>10
31	0,0098	1,263
32	0,0207	>10
33	0,0025	0,764
34	0,0275	2,2735
35	0,0036	>10
36	0,0006	0,4325
37	0,0003	0,4918
38	0,0182	0,3611
39	0,0079	1,332
40	0,0116	>10
41	0,0365	1,2194
42	0,0003	0,9908
43	0,0012	0,6261
44	0,001	>10
45	0,0522	>10
46	0,0044	2,3134
47	0,0202	>10
48	0,0083	>10
49	0,0011	0,1555
50	0,001	0,1394
51	0,0024	>10
52	0,0208	>10
53	0,015	>10
54	0,0028	>10
55	0,0104	>10
56	0,0165	>10
57	0,0123	>10
58	0,3375	>10
59	0,0023	>10
60	0,0025	>10
61	0,0132	>10
62	0,0033	>10
63	0,0182	>10
64	0,0023	>10
65	0,0009	0,2202
66	0,002	>10
67	0,0002	0,1625
68	0,0007	>10
69	0,0003	0,276
70	0,0001	0,0508
71	0,0004	>10
72	0,0001	0,041
73	0,0001	0,0609
74	0,0001	0,0559
75	0,0002	0,0978

Приклад	EC ₅₀ CB2 людини [мкМ]	EC ₅₀ CB1 людини [мкМ]
76	0,0023	>10
77	0,0008	>10
78	0,0001	0,1433
79	0,0001	0,0823
80	0,0003	0,0693
81	0,0001	0,0689
82	0,0002	0,2523
83	0,0001	0,2834
84	0,0012	0,451
85	0,0002	>10
86	0,0004	0,371
87	0,001	0,2698
88	0,0009	0,3907
89	0,0003	0,4632
90	0,0005	0,3701
91	0,0003	
92	0,3499	
93	0,0045	>10
94	0,001	>10
95	0,0015	
96	0,0001	0,1667
97	0,0001	0,0623
98	0,0001	0,098
99	0,0002	0,4973
100	0,0001	0,11
101	0,0001	>10
102	0,0006	>10
103	0,0004	0,4147
104	0,0009	>10
105	0,0065	>10
106	0,0048	>10
107	0,2838	
108	0,0003	>10
109	0,0005	>10
110	0,0002	0,2503
111	0,0002	0,1366
112	0,0001	0,0047
113	0,0002	0,2013
114	0,0004	>10
115	0,0004	>10
116	0,003	>10
117	0,0002	>10
118	0,0009	>10
119	0,0003	0,091
120	0,0007	0,1812
121	0,0003	>10
122	0,0013	>10
123	0,0008	0,3059
124	0,0003	0,2759
125	0,0019	>10
126	0,0003	0,4964
127	0,0004	>10
128	0,0004	>10
129	0,0001	0,6702
130	0,0005	0,5644
131	0,0001	>10
132	0,0007	>10

Приклад	EC ₅₀ CB2 людини [мкМ]	EC ₅₀ CB1 людини [мкМ]
133	0,0044	>10
134	0,0003	0,2341
135	0,0004	1,397
136	0,0002	>10
137	0,0182	>10
138	0,0004	>10
139	0,0003	>10
140	0,0001	>10
141	0,0005	>10
142	0,0002	>10
143	0,0001	>10
144	0,0004	0,1227
145	0,0002	2,2486
146	0,0005	>10
147	0,0003	0,209
148	0,0004	>10
149	0,0174	>10
150	0,0363	>10
151	0,0014	>10
152	0,0105	>10
153	0,0119	>10
154	0,0025	>10
155	0,003	>10
156	0,0056	>10
157	0,0001	>10
158	0,2536	>10
159	0,0358	>10
160	0,0007	>10
161	0,0825	>10
162	0,0277	>10
163	0,0055	>10
164	0,0008	>10
165	0,0535	>10
166	0,018	>10
167	0,0038	>10
168	0,0094	>10
169	0,1988	>10
170	0,1937	>10
171	0,0542	>10
172	0,0041	>10
173	0,0003	>10
174	0,002	>10
175	0,0015	>10
176	0,0005	2,0022
177	0,0011	>10
178	0,0009	1,8873
179	0,002	>10
180	0,0528	>10
181	0,0594	>10
182	0,0139	>10
183	0,0042	>10
184	0,1124	>10
185	0,0268	>10
186	0,0003	0,1374
187	0,0008	0,1191
188	0,001	>10
189	0,0332	>10

Приклад	EC ₅₀ CB2 людини [мкМ]	EC ₅₀ CB1 людини [мкМ]
190	0,0726	>10
191	0,1734	>10
192	0,022	>10
193	0,5929	>10
194	0,2846	>10
195	0,4671	>10
196	0,1188	>10
197	0,2574	>10
198	0,0128	1,7086
199	0,183	>10
200	0,1782	>10
201	0,0657	>10
202	0,0868	>10
203	0,0531	>10
204	0,0005	>10
205	0,0122	>10
206	0,0113	>10
207	0,068	>10
208	0,0092	>10
209	0,016	>10
210	0,0167	>10
211	0,0986	>10
212	0,022	>10
213	0,0596	>10
214	0,0094	>10
215	0,0247	>10
216	0,0104	>10
217	0,0033	>10
218	0,0005	>10
219	0,0329	>10
220	0,0047	>10
221-a	0,003	1,8045
221-b	0,007	0,8526
222-a	0,0008	0,8939
222-b	0,0052	>10
223-a	0,0004	0,2412
223-b	0,003	0,2461
224-a	0,0011	0,8986
224-b	0,0064	>10
225-a	0,0291	>10
225-b	0,1748	>10
226-a	0,057	>10
226-b	0,2326	>10
227-a	0,0187	>10
227-b	0,0435	>10
228-a	0,0018	>10
228-b	0,0033	>10
229-a	0,0304	>10
229-b	0,0374	>10
230-a	0,0027	>10
230-b	0,0136	>10

Аналіз зміщення β-арестину-PathHunter™ (DiscoverX)

Лінію клітин PathHunter™ β-арестин CHO-K1 CNR1 (каталожний номер №93-0200C2) та лінію клітин β-арестин CHO-K1 CNR2 (каталожний номер №93-0706C2) замовляли у компанії DiscoverX Corporation. Лінію клітин розробляли таким чином, щоб вона експресувала EA-фрагмент β-галактозидази, злитий з β-арестином, та комплементарний пептид ProLink, злитий з

рецептором-мішенню. Структурний аналіз комплементу білка PathHunter™ (DiscoverX Corporation #93-0001) проводили згідно з інструкціями виробника. В 384-лункові планшети для аналізу засівали клітини в кількості 7500 (CNR1) та 10000 (CNR2) (планшети Corning Costar #3707, білі, з прозорим дном) в 20 мкл реагенту для культивування клітин 2 (cell plating reagent 2, Discoverx #93-0563R2A). Інкубували при 37 °C (5 % CO₂, при відносній вологості 95 %) протягом ночі, після чого додавали 5 мкл тестованої сполуки (кінцева концентрація ДМСО 1 %) та продовжували інкубувати при 30 °C протягом 90 хв. Потім вносили детектуючий реагент (12 мкл) і продовжували інкубувати при кімнатній температурі протягом 60 хв. Потім проводили аналіз хемілюмінесцентного сигналу на планшетах за допомогою ридера Victor ³V (Perkin Elmer).

Приклад А

Таблетки, покриті оболонкою, що містять наступні інгредієнти, можна виготовляти стандартно.

Інгредієнти	На таблетку	
Ядро:		
Сполука формули (I)	10,0 мг	200,0 мг
Мікрористалічна целюлоза	23,5 мг	43,5 мг
Лактоза водна	60,0 мг	70,0 мг
Повідон К30	12,5 мг	15,0 мг
Натрію крохмаль гліколят	12,5 мг	17,0 мг
Стеарат магнію	1,5 мг	4,5 мг
(вага ядра)	120,0 мг	350,0 мг
Плівкове покриття:		
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 та змішують з мікрористалічною целюлозою, і цю суміш гранулюють з розчином полівінілпіролідону у воді. Одержаний гранулят потім змішують з натрію крохмалем гліколятом та стератом магнію та пресують з одержанням ядер по 120 або 350 мг, відповідно. Ці ядра покривають водним розчином/суспензією плівкової оболонки, вказаної вище.

Приклад В

Капсули, що містить наступні інгредієнти, можна виготовляти стандартно.

Інгредієнти	На капсулу
Сполука формули (I)	25,0 мг
Лактоза	150,0 мг
Кукурудзяний крохмаль	20,0 мг
Тальк	5,0 мг

Компоненти просівають, змішують та упаковують в капсули 2 розміру.

Приклад С

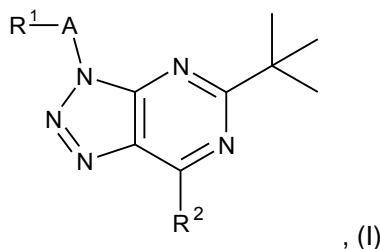
Розчини для ін'єкцій можуть мати такий склад:

Сполука формули (I)	3,0 мг
Поліетиленгліколь 400	150,0 мг
Оцтова кислота	скільки треба до рН 5,0
Вода для ін'єкцій	до 1,0 мл

Активний інгредієнт розчиняють в суміші поліетиленгліколю 400 та води для ін'єкцій (в частині об'єму). Доводять рН до 5,0 додаванням оцтової кислоти. Об'єм доводять до 1,0 мл додаванням решти води. Одержаний розчин фільтрують, розливають у флакони з допустимим надлишком та стерилізують.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули (I):



у якій

A позначає алкіл, гідроксіалкіл, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{SO}_2-$ або відсутній;

R^1 позначає водень, алкіл, галогеналкіл, гідроксил, алкоксигрупу, галогеналкоксигрупу, феніл, галогенфеніл, алкоксифеніл, галогеналкілфеніл, галогеналкоксифеніл, (галоген)(галогеналкіл)феніл, ціанофеніл, гідроксіалкоксифеніл, алкілсульфонілфеніл, алкілсульфоніламінофеніл, ціаногрупу, циклоалкіл, циклоалкілалкоксигрупу, аміногрупу, (алкілсульфоніл)(алкіл)[1,2,4]триазоліл, (галоген)(діалкіламіно)піридиніл, (алкіл)(окси)піридиніл, нітробензо[1,2,5]оксадіазоліламінопіридиніл, гетероцикліл, алкілгетероцикліл, гідроксигетероцикліл, алкілгетероцикліл, гетероарил, галогенгетероарил, алкілгетероарил, циклоалкілгетероарил або галогеналкілгетероарил, при цьому вказаний гетероцикліл є карбоциклічним кільцем, яке включає від трьох до восьми членів, що містять принаймні один атом азоту або кисню, і при цьому вказаний гетероарил є піридинілом, піразолілом, оксадіазолілом, фуразанілом, тетразолілом або триазолілом;

R^2 позначає галоген або $-\text{NR}^3\text{R}^4$ або $-\text{OR}^5$;

один з R^3 та R^4 позначає водень або алкіл, а інший позначає алкіл або циклоалкіл;

або R^3 та R^4 спільно з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероцикліл або заміщений гетероцикліл, при цьому вказаний гетероцикліл є морфолінілом, піперидинілом, піперазинілом, піролідинілом, 2-окса-6-азаспіро[3.3]гептилом, азетидинілом, тіазолідинілом, тіоморфолінілом, діоксотіоморфолінілом, оксазепанілом, 2-окса-6-азаспіро[3.4]октилом, 6-окса-1-азаспіро[3.3]гептилом, 2-окса-5-азаспіро[3.4]октилом, ізоксазолідинілом, азиридинілом, діоксоізотіазолідинілом або оксопіролідинілом, і при цьому вказаний заміщений гетероцикліл є гетероциклілом, який містить від одного до чотирьох замісників, незалежно вибраних з алкілу, галогену, гідроксилу, алкоксигрупи, гідроксіалкілу, карбоксилу, алкоксіалкілу, ціаногрупи, алкіламіногрупи, діалкіламіногрупи, алкілкарбоніламіногрупи, алкілкарбоніл(алкіламіно)групи, фенілу, алкоксикарбонілу, аміноалкілу, алкілпіразолілу або алкілізоксазолілу;

R^5 позначає алкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, галогеналкіл або оксетаніл;

або її фармацевтично прийнятна сіль;

за умови, що 3-[(2-хлорфеніл)метил]-5-(1,1-диметилетил)-7-(4-морфолініл)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідину та N-циклопропіл-5-(1,1-диметилетил)-3-(фенілметил)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-7-амін виключені.

2. Сполука за п. 1, у якій А позначає алкіл або гідроксіалкіл.

3. Сполука за п. 1 або 2, у якій А позначає $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ або $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$.

4. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, у якій R^1 позначає водень, алкіл, галогеналкіл, гідроксил, алкоксигрупу, феніл, галогенфеніл, алкоксифеніл, галогеналкілфеніл, галогеналкоксифеніл, алкілсульфонілфеніл, ціанофеніл, циклоалкіл, алкілгетероцикліл, гідроксигетероцикліл, гетероарил, циклоалкілгетероарил, галогенгетероарил або алкілгетероарил, при цьому вказаний гетероцикліл є карбоциклічним кільцем, що містить принаймні один атом азоту, і при цьому вказаний гетероарил є піридинілом, піразолілом, оксадіазолілом, тетразолілом або фуразанілом.

5. Сполука за будь-яким з пп. 1-4, у якій R^1 позначає галогеналкіл, феніл, галогенфеніл, галогеналкілфеніл, ціанофеніл, алкілсульфонілфеніл, циклоалкіл, гетероарил, циклоалкілгетероарил, галогенгетероарил або алкілгетероарил, при цьому вказаний гетероарил є піридинілом, піразолілом, оксадіазолілом, тетразолілом або фуразанілом.

6. Сполука за будь-яким з пп. 1-5, у якій R^1 позначає хлорфеніл, циклогексил, дихлорфеніл, піридиніл, хлорпіридиніл, дихлорпіридиніл, трифторметил, хлордифторфеніл, трифторметилфеніл, ціанофеніл, феніл, метилсульфонілфеніл, метилтетразоліл, метилфуразаніл або циклопропілтетразоліл.

7. Сполука за будь-яким з пп. 1-6, у якій один з R^3 та R^4 позначає водень або етил, а інший позначає етил або циклогексил.
8. Сполука за будь-яким з пп. 1-6, у якій R^3 та R^4 спільно з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероцикліл або заміщений гетероцикліл, при цьому вказаний гетероцикліл є піперидинілом, піролідинілом, азетидинілом або 2-окса-6-азаспіро[3.3]гептилом, і при цьому вказаний заміщений гетероцикліл є гетероциклілом, який містить від одного до чотирьох замісників, незалежно вибраних з алкілу, галогену, гідроксилу, гідроксіалкілу та алкоксіалкілу.
9. Сполука за будь-яким з пп. 1-6, у якій R^3 та R^4 спільно з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють дифторпіперидиніл, дифторпіролідиніл, дифторазетидиніл, (метил)(гідроксил)азетидиніл, гідроксипіролідиніл, гідроксиметилпіролідиніл, тетрафторпіролідиніл, метоксиметилпіролідиніл, (гідроксил)(гідроксиметил)піролідиніл, (метил)(гідроксил)-піролідиніл або 2-окса-6-азаспіро[3.3]гептил.
10. Сполука за будь-яким з пп. 1-9, у якій R^5 позначає метил, етил, ізопропіл, пентил, циклобутил, циклопентил, циклопропілметил, циклопропілетил, трифторпропіл або оксетаніл.
11. Сполука за будь-яким з пп. 1-10, вибрана з групи, що включає:
- 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-морфолін-4-іл-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-(піперидин-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-(4-метилпіперазин-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-(піролідин-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-N-етил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-амін;
 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-N-циклогексил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-амін;
 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-N,N-діетил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-амін;
 6-(5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)-2-окса-6-азаспіро[3.3]гептан;
 7-(азетидин-1-іл)-5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-(3,3-дифторазетидин-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)азетидин-3-ол;
 1-(5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)-3-метилазетидин-3-ол;
 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-(3-метоксіязетидин-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 (2S,6R)-4-(5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)-2,6-диметилморфолін;
 4-(5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)-3-метилморфолін;
 (4-(5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)морфолін-2-іл)метанол;
 3-(5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)тіазолідин;
 4-(5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)тіоморфолін;
 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-(1,1-діоксо-1λ6-тіоморфолін-4-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло-[4,5-d]піримідин;
 4-(5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)-1,4-оксазепан;
 4-(5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)-2,2-диметилморфолін;
 4-(5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)-3,3-диметилморфолін;
 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-((2R,5R)-2,5-диметилпіролідин-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 (S)-1-(5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідин-3-ол;
 (R)-1-(5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідин-3-ол;
 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-(3-метоксипіролідин-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-(2,2-диметилпіролідин-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-(2-метилпіролідин-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 6-(5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)-2-окса-6-азаспіро[3.4]октан;
 1-(5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піперидин-4-ол;
 (S)-1-(5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піперидин-3-ол;
 (R)-1-(5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піперидин-3-ол;
 1-(5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)-6-окса-1-азаспіро[3.3]гептан;
 (S)-5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-(3-фторпіролідин-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;

- (R)-(1-(5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл)-піролідин-2-іл)метанол;
 (S)-(1-(5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл)піролідин-2-іл)метанол;
- 5 2-(5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл)морфолін;
 2-(5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл)ізоксазолідин;
 7-(азиридин-1-іл)-5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин;
 (R)-5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-(3-фторпіролідин-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин;
 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-(3,3,4,4-тетрафторпіролідин-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин;
- 10 (R)-5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-(2-(метоксиметил)піролідин-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин;
 (S)-5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-(2-(метоксиметил)піролідин-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин;
- 15 (2S,4S)-1-(5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл)-4-фторпіролідин-2-карбонітрил;
 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-(1,1-діоксо-1λ6-ізотіазолідин-2-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин;
 (4-(5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл)морфолін-3-іл)метанол;
- 20 (R)-1-(5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл)піролідин-2-карбонітрил;
 (S)-1-(5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл)піролідин-2-карбонітрил;
- 25 (2S,3S)-1-(5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл)-2-(гідроксиметил)піролідин-3-ол;
 (2S,3R)-1-(5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл)-2-(гідроксиметил)піролідин-3-ол;
 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-(2-окса-5-азаспіро[3,4]окт-5-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин;
- 30 1-[5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл]-3-метилпіролідин-3-ол;
 (3R,4R)-1-[5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл]-піролідин-3,4-діол;
 (3S,4R)-1-[5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл]-піролідин-3,4-діол;
- 35 4-(5-трет-бутил-3-(4-метоксибензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл)морфолін;
 4-(5-трет-бутил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл)морфолін;
 5-трет-бутил-3-(2-хлор-4-фторбензил)-7-морфолін-4-іл-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин;
 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3-(4-метоксибензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин;
- 40 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3-етил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин;
 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3-(2-метоксіетил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин;
 2-[5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-3-іл]-етанол;
 5-трет-бутил-3-циклогексилметил-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин;
- 45 5-трет-бутил-3-(3-хлорбензил)-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин;
 5-трет-бутил-3-(4-хлорбензил)-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин;
 5-трет-бутил-3-(2,3-дихлорбензил)-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин;
- 50 5-трет-бутил-3-(2,4-дихлорбензил)-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин;
 5-трет-бутил-3-(2,5-дихлорбензил)-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин;
 5-трет-бутил-3-(2,6-дихлорбензил)-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин;
- 55 5-трет-бутил-3-(2-хлор-4-фторбензил)-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин;
 5-трет-бутил-3-(2-хлор-6-фторбензил)-7-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин;

- 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-піридин-2-ілметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-піридин-3-ілметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 5 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-піридин-4-ілметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-(2,2,2-трифторетил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 5-трет-бутил-3-(2-хлор-4,5-дифторбензил)-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 10 5-трет-бутил-3-(2-хлор-3,6-дифторбензил)-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 3-(2-бромбензил)-5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-(2-трифторметилбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 15 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-(2-метоксибензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-(2-трифторметоксибензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 20 2-[5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-ілметил]бензонітрил;
 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-фенетил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 2-[5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-1-фенілетанон;
 5-трет-бутил-3-[(R)-1-(2-хлорфеніл)етил]-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 25 5-трет-бутил-3-[(S)-1-(2-хлорфеніл)етил]-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 2-[5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-1-фенілетанол;
 5-трет-бутил-3-(2-хлор-3-фторбензил)-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 30 5-трет-бутил-3-(2-хлор-5-фторбензил)-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-оксетан-3-іл-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 [5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-(2-хлорфеніл)
 35 метанон;
 (3S,5R)-1-[5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]-5-гідроксиметилпіролідін-3-ол;
 {(R)-1-[5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]-4,4-дифторпіролідін-2-іл}метанол;
 40 (R)-1-[5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]-4,4-дифторпіролідін-3-ол;
 5-трет-бутил-3-(2,6-дихлор-3-фторбензил)-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 5-трет-бутил-3-(2-хлорпіридин-3-ілметил)-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 45 5-трет-бутил-3-(3-хлорпіридин-2-ілметил)-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 5-трет-бутил-3-(2,5-дихлорпіридин-3-ілметил)-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 50 5-трет-бутил-3-(3,6-дихлорпіридин-2-ілметил)-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-(4-метилфуразан-3-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-(3-метил-[1,2,4]оксадіазол-5-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 55 5-трет-бутил-3-[2-(2-хлорфеніл)етил]-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 5-трет-бутил-3-[2-(3-хлорфеніл)етил]-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;

- 5-трет-бутил-3-[2-(4-хлорфеніл)етил]-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло-[4,5-d]піримідин;
(S)-1-[5-трет-бутил-3-(4-метоксибензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]-піролідін-3-ол;
5-трет-бутил-3-(2-хлорбензолсульфоніл)-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-(R)-тетрагідрофуран-3-іл-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-(S)-тетрагідрофуран-3-іл-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
2-[5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-1-(2-хлорфеніл)етанон;
5-трет-бутил-3-(2,3-дихлор-6-фторбензил)-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-(2-метансульфонілбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-(2-піридин-2-ілетил)-3Н-[1,2,3]триазоло-[4,5-d]піримідин;
5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-(3-метилоксетан-3-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
2-[5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-1-(3-хлорфеніл)етанон;
2-[5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-1-(4-хлорфеніл)етанон;
2-[5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-1-піридин-3-ілетанон;
2-[5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-1-піридин-4-ілетанон;
5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-(2,3,6-трихлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло-[4,5-d]піримідин;
5-трет-бутил-3-(2-хлор-3-трифторметилбензил)-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-(2-піридин-3-ілетил)-3Н-[1,2,3]триазоло-[4,5-d]піримідин;
5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-(2-піридин-4-ілетил)-3Н-[1,2,3]триазоло-[4,5-d]піримідин;
5-трет-бутил-3-(2,3-дихлор-6-трифторметилбензил)-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
5-трет-бутил-3-(3,4-дихлорпіридин-2-ілметил)-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-(1,1-діоксо-1λ6-тіетан-3-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-(1,1-діоксотетрагідро-1λ6-тіофен-3-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
2-[5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-1-піридин-2-ілетанон;
5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-(5-метил-[1,3,4]оксадіазол-2-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
5-трет-бутил-3-(3-хлорпіридин-4-ілметил)-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-(5-метил-[1,2,4]оксадіазол-3-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-(1-метил-1Н-тетразол-5-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-(2-метил-2Н-[1,2,4]триазол-3-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-(5-метансульфоніл-4-метил-4Н-[1,2,4]триазол-3-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
{3-[5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-ілметил]-5-хлорпіридин-4-іл}диметиламін;

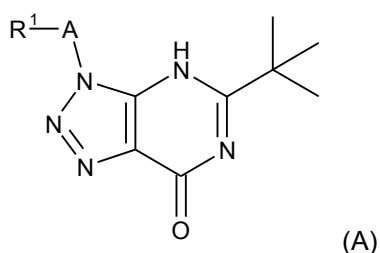
- 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-(3-трифторметил-1Н-піразол-4-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
(S)-1-[5-трет-бутил-3-(4-метилфуразан-3-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]піролідін-3-ол;
- 5 (S)-1-[5-трет-бутил-3-(3-метил-[1,2,4]оксадіазол-5-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]-піримідин-7-іл]піролідін-3-ол;
(S)-1-[5-трет-бутил-3-(3-хлорпіридин-2-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]піролідін-3-ол;
(S)-1-[5-трет-бутил-3-(3,6-дихлорпіридин-2-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]-піримідин-7-іл]піролідін-3-ол;
- 10 (S)-1-[5-трет-бутил-3-(2-хлорпіридин-3-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]піролідін-3-ол;
(S)-1-[5-трет-бутил-3-(2,3-дихлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]-піролідін-3-ол;
(S)-1-[5-трет-бутил-3-(2-трифторметилбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]піролідін-3-ол;
- 15 (S)-1-[5-трет-бутил-3-(2-метансульфонілбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]піролідін-3-ол;
5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-(2,5-диметил-2Н-піразол-3-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
- 20 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-(3-метил-3Н-[1,2,3]триазол-4-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-(4,5-диметил-4Н-[1,2,4]триазол-3-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-(2-метил-1-оксипіридин-3-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
- 25 (S)-1-[5-трет-бутил-3-(3,4-дихлорпіридин-2-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]-піримідин-7-іл]піролідін-3-ол;
(S)-1-[5-трет-бутил-3-(5-метил-[1,2,4]оксадіазол-3-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]-піримідин-7-іл]піролідін-3-ол;
- 30 (S)-1-[5-трет-бутил-3-(5-метил-[1,3,4]оксадіазол-2-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]-піримідин-7-іл]піролідін-3-ол;
(S)-1-[5-трет-бутил-3-(1-метил-1Н-тетразол-5-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]-піримідин-7-іл]піролідін-3-ол;
(S)-1-[5-трет-бутил-3-(2-метил-2Н-[1,2,4]триазол-3-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]-піримідин-7-іл]піролідін-3-ол;
- 35 (S)-1-[5-трет-бутил-3-(4,5-диметил-4Н-[1,2,4]триазол-3-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]піролідін-3-ол;
(S)-1-[5-трет-бутил-3-(3-метил-3Н-[1,2,3]триазол-4-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]-піримідин-7-іл]піролідін-3-ол;
- 40 (S)-1-[5-трет-бутил-3-(2,5-диметил-2Н-піразол-3-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]-піримідин-7-іл]піролідін-3-ол;
5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-(3-трифторметил[1,2,4]оксадіазол-5-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
- 45 5-трет-бутил-3-(1-циклопропіл-1Н-тетразол-5-ілметил)-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
(S)-1-[5-трет-бутил-3-[2-(7-нітробензо[1,2,5]оксадіазол-4-іламіно)піридин-3-ілметил]-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]піролідін-3-ол;
(2S,3S)-1-[5-трет-бутил-3-(4-метоксибензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]-2-гідроксиметилпіролідін-3-ол;
- 50 (S)-1-[5-трет-бутил-3-(1-циклопропіл-1Н-тетразол-5-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]-піримідин-7-іл]піролідін-3-ол;
(S)-1-[5-трет-бутил-3-(2,5-диметил-2Н-[1,2,4]триазол-3-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]піролідін-3-ол;
(S)-1-[5-трет-бутил-3-(2-метил-1-оксипіридин-3-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]-піримідин-7-іл]піролідін-3-ол;
- 55 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-(2,5-диметил-2Н-[1,2,4]триазол-3-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
(2S,3S)-1-[5-трет-бутил-3-(4-метилфуразан-3-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]-піримідин-7-іл]-2-гідроксиметилпіролідін-3-ол;

- (2S,3S)-1-[5-трет-бутил-3-(1-метил-1Н-тетразол-5-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]-піримідин-7-іл]-2-гідроксиметилпіролідин-3-ол;
 (2S,3S)-1-[5-трет-бутил-3-(1-циклопропіл-1Н-тетразол-5-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]-2-гідроксиметилпіролідин-3-ол;
 5 (2S,3S)-1-[5-трет-бутил-3-(3-хлорпіридин-2-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]-піримідин-7-іл]-2-гідроксиметилпіролідин-3-ол;
 (2S,3S)-1-[5-трет-бутил-3-(2-метансульфонілбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]-2-гідроксиметилпіролідин-3-ол;
 (2S,3S)-1-[5-трет-бутил-3-(2-метил-2Н-[1,2,4]триазол-3-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]-2-гідроксиметилпіролідин-3-ол;
 10 (2S,3S)-1-[5-трет-бутил-3-(4,5-диметил-4Н-[1,2,4]триазол-3-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]-2-гідроксиметилпіролідин-3-ол;
 (2S,3S)-1-[5-трет-бутил-3-(3-метил-3Н-[1,2,3]триазол-4-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]-2-гідроксиметилпіролідин-3-ол;
 15 (2S,3S)-1-[5-трет-бутил-3-(2-хлорпіридин-3-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]-піримідин-7-іл]-2-гідроксиметилпіролідин-3-ол;
 5-трет-бутил-3-(4-метилфуразан-3-ілметил)-7-(3,3,4,4-тетрафторпіролідин-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 5-трет-бутил-3-(3-метил-[1,2,4]оксадіазол-5-ілметил)-7-(3,3,4,4-тетрафторпіролідин-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 20 5-трет-бутил-3-(5-метил-[1,3,4]оксадіазол-2-ілметил)-7-(3,3,4,4-тетрафторпіролідин-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 5-трет-бутил-3-(1-метил-1Н-тетразол-5-ілметил)-7-(3,3,4,4-тетрафторпіролідин-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 25 5-трет-бутил-3-(4,5-диметил-4Н-[1,2,4]триазол-3-ілметил)-7-(3,3,4,4-тетрафторпіролідин-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 5-трет-бутил-3-(3-метил-3Н-[1,2,3]триазол-4-ілметил)-7-(3,3,4,4-тетрафторпіролідин-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 5-трет-бутил-3-(4-метилфуразан-3-ілметил)-7-(2-окса-6-азаспіро[3.3]гепт-6-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 30 5-трет-бутил-3-(3-метил-[1,2,4]оксадіазол-5-ілметил)-7-(2-окса-6-азаспіро[3.3]гепт-6-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 5-трет-бутил-3-(5-метил-[1,3,4]оксадіазол-2-ілметил)-7-(2-окса-6-азаспіро[3.3]гепт-6-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 35 5-трет-бутил-3-(1-метил-1Н-тетразол-5-ілметил)-7-(2-окса-6-азаспіро[3.3]гепт-6-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 5-трет-бутил-3-(1-циклопропіл-1Н-тетразол-5-ілметил)-7-(2-окса-6-азаспіро[3.3]гепт-6-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 5-трет-бутил-3-(4,5-диметил-4Н-[1,2,4]триазол-3-ілметил)-7-(2-окса-6-азаспіро[3.3]гепт-6-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 40 5-трет-бутил-3-(3-метил-3Н-[1,2,3]триазол-4-ілметил)-7-(2-окса-6-азаспіро[3.3]гепт-6-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 5-трет-бутил-3-(2-метансульфонілбензил)-7-(2-окса-6-азаспіро[3.3]гепт-6-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 45 5-трет-бутил-3-(3-хлорпіридин-2-ілметил)-7-(2-окса-6-азаспіро[3.3]гепт-6-ил)-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]піролідин-3-он;
 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-(3,3-диметилпіролідин-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]піролідин-3-іл}метиламін;
 50 {1-[5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]піролідин-3-іл}диметиламін;
 N-((S)-1-[5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]-піролідин-3-іл)ацетамід;
 55 N-((R)-1-[5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]-піролідин-3-іл)ацетамід;
 N-{1-[5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]піролідин-3-іл}-N-метилацетамід;
 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-(3-фенілпіролідин-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;

- N-{1-[5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]піролідин-3-іл}-N-етилацетамід;
метиловий ефір 1-[5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]азетидин-3-карбонової кислоти;
- 5 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-(3-метилпіролідин-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]-піримідин;
C-{(S)-1-[5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]-піролідин-2-іл}метиламін;
5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-[2-(1-метил-1Н-піразол-3-іл)піролідин-1-іл]-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
- 10 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-[2-(2-метил-2Н-піразол-3-іл)піролідин-1-іл]-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-[2-(3-метилізоксазол-5-іл)піролідин-1-іл]-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-[2-(3-метил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)піролідин-1-іл]-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
- 15 1-[5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]піролідин-3-ол;
5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-циклобутокси-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-(оксетан-3-ілокси)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-метокси-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
- 20 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-етокси-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-ізопропокси-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-циклопропілметокси-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-(1-циклопропілетокси)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-циклопентилокси-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
- 25 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-(2,2-диметилпропокси)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-(2,2,2-трифтор-1-метилетокси)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-((S)-2,2,2-трифтор-1-метилетокси)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
- 30 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-((R)-2,2,2-трифтор-1-метилетокси)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
(3S)-1-(3-бензил-5-трет-бутилтриазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідин-3-ол;
1-(5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідин-3-ол;
(R)-1-(5-трет-бутил-3-((1-метил-1Н-тетразол-5-іл)метил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідин-3-ол;
- 35 1-(5-трет-бутил-3-((1-метил-1Н-тетразол-5-іл)метил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідин-3-ол;
(S)-1-(5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)-3-метилпіролідин-3-ол;
(R)-1-(5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)-3-метилпіролідин-3-ол;
- 40 (S)-1-(5-трет-бутил-3-(2-(трифторметил)бензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)-3-метилпіролідин-3-ол;
(R)-1-(5-трет-бутил-3-(2-(трифторметил)бензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)-3-метилпіролідин-3-ол;
- 45 (S)-1-(5-трет-бутил-3-(2-(метилсульфоніл)бензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)-3-метилпіролідин-3-ол;
(R)-1-(5-трет-бутил-3-(2-(метилсульфоніл)бензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)-3-метилпіролідин-3-ол;
- 50 (S)-1-(5-трет-бутил-3-((3-хлорпіридин-2-іл)метил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)-3-метилпіролідин-3-ол;
(R)-1-(5-трет-бутил-3-((3-хлорпіридин-2-іл)метил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)-3-метилпіролідин-3-ол;
- (S)-1-(5-трет-бутил-3-((5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)-3-метилпіролідин-3-ол;
(R)-1-(5-трет-бутил-3-((5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)-3-метилпіролідин-3-ол;
- 55 (S)-1-(5-трет-бутил-3-((3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)-3-метилпіролідин-3-ол;

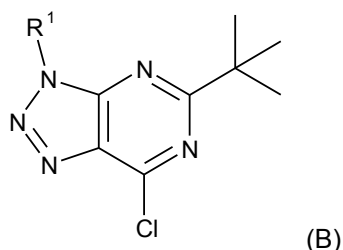
- (R)-1-(5-трет-бутил-3-((3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]-піримідин-7-іл)-3-метилпіролідін-3-ол;
 (S)-1-(5-трет-бутил-3-((1-метил-1Н-тетразол-5-іл)метил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]-піримідин-7-іл)-3-метилпіролідін-3-ол;
 5 (R)-1-(5-трет-бутил-3-((1-метил-1Н-тетразол-5-іл)метил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]-піримідин-7-іл)-3-метилпіролідін-3-ол;
 (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)-3-метилпіролідін-3-ол;
 (R)-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)-3-метилпіролідін-3-ол;
 10 (S)-1-(5-трет-бутил-3-(3,3,3-трифторпропіл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)-3-метилпіролідін-3-ол;
 (R)-1-(5-трет-бутил-3-(3,3,3-трифторпропіл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)-3-метилпіролідін-3-ол;
 15 (S)-1-(5-трет-бутил-3-((1-циклопропіл-1Н-тетразол-5-іл)метил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)-3-метилпіролідін-3-ол; і
 (R)-1-(5-трет-бутил-3-((1-циклопропіл-1Н-тетразол-5-іл)метил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)-3-метилпіролідін-3-ол.
 12. Сполука за будь-яким з пп. 1-11, вибрана з групи, що включає:
 20 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]-піримідин;
 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]-піримідин;
 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-(3,3-дифторазетидин-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)-3-метилазетидин-3-ол;
 (S)-1-(5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)піролідін-3-ол;
 25 (R)-1-(5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)-піролідін-2-іл)метанол;
 5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-(3,3,4-тетрафторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 (R)-5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-(2-(метоксиметил)піролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 30 (2S,3S)-1-(5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)-2-(гідроксиметил)піролідін-3-ол;
 1-[5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)-3-метилпіролідін-3-ол;
 5-трет-бутил-3-циклогексилметил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 35 5-трет-бутил-3-(2,6-дихлорбензил)-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-піридин-2-ілметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 40 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-піридин-3-ілметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-(2,2,2-трифторетил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 5-трет-бутил-3-(2-хлор-3,6-дифторбензил)-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 45 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-(2-трифторметилбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 2-[5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-ілметил]бензонітрил;
 50 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-фенетил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]-піримідин;
 5-трет-бутил-3-[(R)-1-(2-хлорфеніл)етил]-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 2-[5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-1-фенілетанол;
 5-трет-бутил-3-(3-хлорпіридин-2-ілметил)-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 55 5-трет-бутил-3-(3,6-дихлорпіридин-2-ілметил)-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;
 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-(1-метил-1Н-тетразол-5-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин;

- 5-трет-бутил-7-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-3-(2-метил-2Н-[1,2,4]триазол-3-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин;
(S)-1-[5-трет-бутил-3-(4-метилфуразан-3-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл]піролідін-3-ол;
5 (S)-1-[5-трет-бутил-3-(3-хлорпіридин-2-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл]піролідін-3-ол;
(S)-1-[5-трет-бутил-3-(2-хлорпіридин-3-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл]піролідін-3-ол;
(S)-1-[5-трет-бутил-3-(2-метансульфонілбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл]піролідін-3-ол;
10 (S)-1-[5-трет-бутил-3-(1-метил-1Н-тетразол-5-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл]піролідін-3-ол;
(S)-1-[5-трет-бутил-3-(1-циклопропіл-1Н-тетразол-5-ілметил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл]піролідін-3-ол;
15 5-трет-бутил-3-(4-метилфуразан-3-ілметил)-7-(3,3,4,4-тетрафторпіролідін-1-іл)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин;
5-трет-бутил-3-(3-хлорпіридин-2-ілметил)-7-(2-окса-6-азаспіро[3.3]гепт-6-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин;
5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-7-((R)-2,2,2-трифтор-1-метилетокси)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин;
20 (S)-1-(5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл)-3-метилпіролідін-3-ол;
(R)-1-(5-трет-бутил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл)-3-метилпіролідін-3-ол;
25 (S)-1-(5-трет-бутил-3-(2-(трифторметил)бензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл)-3-метилпіролідін-3-ол;
(R)-1-(5-трет-бутил-3-(2-(трифторметил)бензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл)-3-метилпіролідін-3-ол;
(S)-1-(5-трет-бутил-3-(2-(метилсульфоніл)бензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл)-3-метилпіролідін-3-ол; і
30 (R)-1-(5-трет-бутил-3-(2-(метилсульфоніл)бензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл)-3-метилпіролідін-3-ол.
13. Спосіб одержання сполуки за будь-яким з пп. 1-12, за яким:
(а) проводять реакцію сполуки формули (А), її таутомера або суміші її таутомерів
35



в присутності галогенуючого реагенту і, можливо, в присутності основи; або
(b) проводять реакцію сполуки формули (В)

40



в присутності NHR^3R^4 і, можливо, в присутності основи;
де А, R^1 , R^3 та R^4 є такими, як визначено в будь-якому з пп. 1-10.

45

14. Сполука за будь-яким з пп. 1-12, виготовлена за способом за п. 13.
15. Сполука за будь-яким з пп. 1-12 для застосування як терапевтично активної речовини.

16. Фармацевтична композиція, яка включає сполуку за будь-яким з пп. 1-12 та терапевтично інертний носій.

17. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-12 в лікуванні або профілактиці болю, атеросклерозу, вікової макулярної дистрофії, діабетичної ретинопатії, глаукоми, цукрового діабету, запалення, запального захворювання кишечника, ішемічно-реперфузійного ушкодження, гострої печінкової недостатності, фіброзу печінки, фіброзу легень, фіброзу нирок, системного фіброзу, гострого відторгнення алотрансплантата, хронічної нефропатії алотрансплантата, діабетичної нефропатії, гломерулонефропатії, кардіоміопатії, серцевої недостатності, ішемії міокарда, інфаркту міокарда, системного склерозу, термічного ушкодження, опіку, гіпертрофічних рубців, келоїдів, лихоманки при гінгівіті, цирозу печінки або пухлин, регуляції кісткової маси, нейродегенерації, інсульту, швидкоминучого порушення мозкового кровообігу або увеїту.

18. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-12 для виготовлення лікарського засобу для лікування або профілактики болю, атеросклерозу, вікової макулярної дистрофії, діабетичної ретинопатії, глаукоми, цукрового діабету, запалення, запального захворювання кишечника, ішемічно-реперфузійного ушкодження, гострої печінкової недостатності, фіброзу печінки, фіброзу легень, фіброзу нирок, системного фіброзу, гострого відторгнення алотрансплантата, хронічної нефропатії алотрансплантата, діабетичної нефропатії, гломерулонефропатії, кардіоміопатії, серцевої недостатності, ішемії міокарда, інфаркту міокарда, системного склерозу, термічного ушкодження, опіку, гіпертрофічних рубців, келоїдів, лихоманки при гінгівіті, цирозу печінки або пухлин, регуляції кісткової маси, нейродегенерації, інсульту, швидкоминучого порушення мозкового кровообігу або увеїту.

19. Сполука за будь-яким з пп. 1-12 для лікування або профілактики болю, атеросклерозу, вікової макулярної дистрофії, діабетичної ретинопатії, глаукоми, цукрового діабету, запалення, запального захворювання кишечника, ішемічно-реперфузійного ушкодження, гострої печінкової недостатності, фіброзу печінки, фіброзу легень, фіброзу нирок, системного фіброзу, гострого відторгнення алотрансплантата, хронічної нефропатії алотрансплантата, діабетичної нефропатії, гломерулонефропатії, кардіоміопатії, серцевої недостатності, ішемії міокарда, інфаркту міокарда, системного склерозу, термічного ушкодження, опіку, гіпертрофічних рубців, келоїдів, лихоманки при гінгівіті, цирозу печінки або пухлин, регуляції кісткової маси, нейродегенерації, інсульту, швидкоминучого порушення мозкового кровообігу або увеїту.

20. Спосіб лікування або профілактики болю, атеросклерозу, вікової макулярної дистрофії, діабетичної ретинопатії, глаукоми, цукрового діабету, запалення, запального захворювання кишечника, ішемічно-реперфузійного ушкодження, гострої печінкової недостатності, фіброзу печінки, фіброзу легень, фіброзу нирок, системного фіброзу, гострого відторгнення алотрансплантата, хронічної нефропатії алотрансплантата, діабетичної нефропатії, гломерулонефропатії, кардіоміопатії, серцевої недостатності, ішемії міокарда, інфаркту міокарда, системного склерозу, термічного ушкодження, опіку, гіпертрофічних рубців, келоїдів, лихоманки при гінгівіті, цирозу печінки або пухлин, регуляції кісткової маси, нейродегенерації, інсульту, швидкоминучого порушення мозкового кровообігу або увеїту, за яким пацієнту, що потребує цього, вводять ефективну кількість сполуки, розкриту в будь-якому з пп. 1-12.

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601