

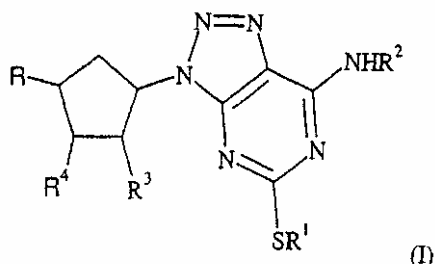
Винахід стосується нових триазоло[4,5-d]піримідинових сполук, їх застосування в якості лікарських засобів, композицій, що їх містять, та способів їх одержання.

Адгезія і агрегація тромбоцитів є ініціюючими явищами при артеріальному тромбозі. Хоча процес адгезії тромбоцитів до субендотеліальної поверхні може відігравати важливу роль у відновленні пошкоджених стінок судин, агрегація тромбоцитів, яку він ініціює, може викликати гостру тромботичну непрохідність життєво важливих судинних русл, викликаючи випадки високої захворюваності, такі як інфаркт міокарда і прогресивна ангіна. Успіх застосовуваного для запобігання або послаблення даних захворювань втручання, такого як тромболіз і ангіопластика, також знижується за рахунок тромбоцитарно-опосередкованої непрохідності або повторної непрохідності.

До агрегації тромбоцитів веде ряд шляхів, що сходяться. Яким б не був первісний стимул, кінцевий загальний випадок являє собою зшивання тромбоцитів за рахунок зв'язування фібриногену з місцем зв'язування мембрани, глікопротеїном IIb/IIIa (GPIIb/IIIa). Висока протитромбоцитна активність антитіл або антагоністів GPIIb/IIIa пояснюється їх взаємним втручанням в кінцевий загальний випадок. Однак їх активність також може пояснювати проблеми крововиливів, які спостерігаються для такого класу агентів. Тромбін може продукувати агрегацію тромбоцитів більшою мірою незалежно від інших шляхів, але значні кількості тромбіну навряд чи будуть присутні без попередньої активації тромбоцитів за рахунок інших механізмів. Інгібітори тромбіну, такі як гірудин, є високоефективними протитромботичними агентами, але знову ж вони можуть призводити до надлишкового крововиливу, тому що вони діють і як протитромбоцитні, і як антикоагуляційні агенти (The TIMI 9a Investigators (1994), *Circulation* 90, pp.1624-1630; The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO) Investigators (1994) *Circulation* 90, pp.1631-1637; Neuhaus K.L. et al. (1994) *Circulation* 90, pp.1638-1642).

Було встановлено, що АДФ (аденозиндифосфат) діє як ключовий посередник тромбозу. Ключова роль АДФ підкріплюється тим, що інші агенти, такі як адреналін і 5-гідрокситриптамін (5HT, серотонін), проводять агрегацію тільки в присутності АДФ. Обмежена протитромботична дія аспірину може відбивати той факт, що він блокує лише одне джерело АДФ, що вивільнюється тромбоксан-залежним чином з попутною адгезією тромбоцитів (дивися, наприклад, Antiplatelet Trialists' Collaboration (1994), *Br.Med.J.*, 308, pp.81-106; Antiplatelet Trialists' Collaboration (1994), *Br.Med.J.*, 308, pp.159-168). Аспірин не справляє дії на агрегацію, що продукується іншими джерелами АДФ, такими як пошкоджені клітини або АДФ, що вивільнюється в умовах турбулентного потоку крові. АДФ-індукована агрегація тромбоцитів опосередкована підтипом P_{2T} -рецептора, єдиним чином розташованого на мембрані тромбоцита. Недавно було показано, що антагоністи цього рецептора дають значне покращення порівняно з іншими протитромботичними агентами. Відповідно, існує необхідність виявити P_{2T} -антагоністи в якості протитромботичних агентів.

Нині встановлено, що ряд похідних триазоло[4,5-d]піримідину є антагоністами P_{2T} -рецептора. Таким чином, в першому аспекті даний винахід стосується сполуки формули (I):



де:

R^1 являє собою C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, C_{3-8} циклоалкіл або фенільну групу, при цьому кожна група необов'язково заміщена одним чи кількома замісниками, вибраними з галогену, OR^8 , NR^9R^{10} , SR^{11} або C_{1-6} алкілу (який, в свою чергу, необов'язково заміщений одним чи кількома атомами галогену);

R являє собою C_{1-8} алкіл, необов'язково заміщений одним чи кількома замісниками, вибраними з галогену, OR^8 , NR^9R^{10} ,

SR^{11} , C_{1-8} -циклоалкілу, арилу (необов'язково заміщеного однією чи кількома алкільними групами і/або атомами галогену) або C_{1-6} алкілу; або R^2 являє собою C_{3-8} циклоалкільну групу, необов'язково заміщену одним чи кількома замісниками, вибраними з галогену, OR^8 , NR^9R^{10} , SR^{11} , C_{1-6} алкілу або фенілу, останні дві групи необов'язково заміщені одним чи кількома замісниками, вибраними з галогену, NO_2 , $C(O)R^8$, OR^8 , SR^{11} , $NR^{12}R^{13}$, конденсованого 5- або 6-членного насиченого кільця, що містить один чи два атоми кисню, фенілу або C_{1-6} -алкілу, при цьому дві останні групи необов'язково заміщені OR^8 , NR^9R^{10} або одним чи кількома атомами галогену;

один з R^3 і R^4 являє собою гідрокси, а інший являє собою водень, гідрокси або NR^9R^{10} ;

R являє собою групу $(CR^5R^6)_mOR^7$, де m дорівнює 0 або 1, R^5 і R^6 незалежно являють собою водень, C_{1-6} алкіл або феніл, останні дві групи необов'язково заміщені галогеном, і R^7 являє собою водень, C_{1-6} алкіл або $(CR^5R^6)_nR^{14}$, де R^5 і R^6 є такими, як визначено вище, n дорівнює 1-3, і R^{14} являє собою $COOH$, OR^{15} , $NR^{16}R^{17}$ або $CONR^{16}R^{17}$;

або R являє собою C_{1-4} алкільну або C_{2-4} алкенільну групу, кожна з яких заміщена однією чи кількома групами, вибраними з $=S$, $=O$, $=NR^{20}$ або OR^{21} , і необов'язково заміщена однією чи кількома групами, вибраними з галогену, C_{1-4} алкілу, фенілу, SR^{21} , NO_2 або $NR^{22}R^{23}$ (де R^{21} , R^{22} і R^{23} незалежно являють собою водень, C_{1-4} алкіл або феніл; R^{20} являє собою OR^{24} або $NR^{25}R^{26}$, де R^{24} являє собою водень, C_{1-4} алкіл або феніл, та R^{25} і R^{26} незалежно являють собою водень, C_{1-4} алкіл, арил, C_{1-6} ацил, арилсульфоніл або арилкарбоніл);

R^8 являє собою водень, C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений галогеном, або R^8 являє собою феніл, необов'язково заміщений одним чи кількома замісниками, вибраними з галогену, NO_2 , $C(O)R^6$, OR^6 , SR^9 , $NR^{10}R^{11}$.

R^9 , R^{10} і R^{11} незалежно являють собою водень або C_{1-6} алкіл;

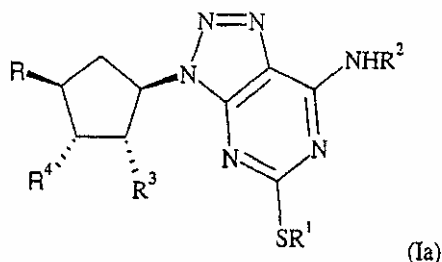
R^{12} і R^{13} незалежно являють собою водень, C_{1-6} алкіл, ацил, алкілсульфоніл, необов'язково заміщений галогеном, або фенілсульфоніл, необов'язково заміщений C_{1-4} алкілом; і

R^{15} , R^{16} і R^{17} незалежно являють собою водень або C_{1-6} алкіл;

або її фармацевтично прийнятна сіль чи сольват.

Алкільні групи, як такі або такі, що є частиною іншої групи, можуть бути лінійними або розгалуженими. Сполуки формули (I) можуть існувати в стереоізомерних формах, включаючи енантіомери, і винахід включає кожну з таких стереоізомерних форм та їх суміші, включаючи рацемати. Винахід також включає будь-які таутомерні форми і їх суміші.

Більш прийнятно, сполука формули (I) має таку конфігурацію:



Підходимо R^1 є C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкеніл, C_{3-8} циклоалкіл або фенільна група, кожна група необов'язково є заміщеною одним чи кількома замісниками, вибраними з галогену, OR^8 , NR^9R^{10} , SR^{11} або C_{1-6} -алкілу (який сам необов'язково заміщений одним чи кількома атомами галогену). Більш прийнятно R^1 являє собою C_{1-4} алкіл або феніл, кожен з яких може бути заміщеним три-фторметилом. Ще більш прийнятно R^1 являє собою пропіл, бутил, трифторметилфеніл або 3,3,3-трифторпропіл.

Підходимо R^2 є C_{1-8} алкіл, необов'язково заміщений одним чи кількома замісниками, вибраними з галогену, OR^8 , NR^9R^{10} , SR^{11} , C_{3-8} -циклоалкілу, арилу (необов'язково заміщеного однією чи кількома алкільними групами і/або атомами галогену) або C_{1-6} алкілу; або R^2 являє собою C_{3-8} циклоалкільну групу, необов'язково заміщену одним чи кількома замісниками, вибраними з галогену, OR^8 , NR^9R^{10} , SR^{11} , C_{1-6} -алкілу або фенілу, останні дві групи необов'язково є заміщеними одним чи кількома замісниками, вибраними з галогену, NO_2 , $C(O)R^8$, OR^8 , SR^{11} , $NR^{12}R^{13}$, конденсованого 5- або 6-членного насиченого кільця, що містить один або два атоми кисню, фенілу або Ci -ε-алкілу, при цьому дві останні групи необов'язково є заміщеними OR^8 , NR^9R^{10} або одним чи кількома атомами галогену. Арильні групи включають фенільні і нафтильні групи. Ацильні групи включають $C(O)C_{1-6}$ алкіл, такий як ацетил і 1-оксопропіл. Більш прийнятно R^2 являє собою C_{1-6} алкіл або C_{3-8} циклоалкільну групу, необов'язково заміщену фенілом. Ще більш прийнятно R^2 являє собою бутил або циклопропіл, необов'язково заміщений фенілом, фенільна група сама необов'язково заміщена одним чи кількома галогенами, C_{3-8} алкільною, алкокси, фенокси або фенільною групами.

Підходимо є випадок, коли один з R^3 і R^4 являє собою гідрокси, а інший являє собою водень, гідрокси або NR^9R^{10} . Більш прийнятно обидва R^3 і R^4 являють собою гідрокси.

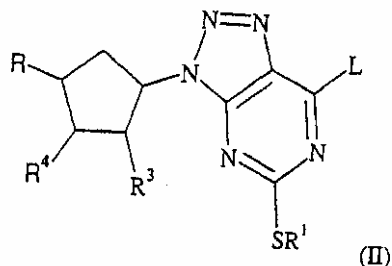
Підходимо R є група $(CR^5R^6)_mOR^7$, де m дорівнює 0 або 1, R^5 і R^6 незалежно являють собою водень, C_{1-6} алкіл або феніл, останні дві групи необов'язково є заміщеними галогеном, і R^7 являє собою водень, C_{1-6} -алкіл або $(CR^5R^6)_nR^{14}$, де R^5 і R^6 є такими, як визначено вище, n дорівнює 1-3, і R^{14} являє собою $COOH$, OR^{15} , $NR^{16}R^{17}$ або $CONR^{16}R^{17}$, або R являє собою C_{1-4} алкільну або C_{2-4} алкенільну групу, кожна з яких заміщена однією чи кількома групами, вибраними з $=S$, $=O$, $=NR^{20}$ або OR^{21} , і необов'язково заміщена однією чи кількома групами, вибраними з галогену, C_{1-4} алкілу, фенілу, SR^{21} , NO_2 або $NR^{22}R^{23}$ (де R^{21} , R^{22} і R^{23} незалежно являють собою водень, C_{1-4} алкіл або феніл; R^{20} являє собою OR^{24} або $NR^{25}R^{26}$, де R^{24} являє собою водень, C_{1-4} алкіл або феніл, і R^2 і R^2 незалежно являють собою водень, C_{1-4} алкіл, арил, C_{1-6} ацил, арилсульфоніл або арилкарбоніл).

Більш прийнятні групи R включають OH , CH_2OH , CH_2CH_2OH , OCH_2CH_2OH , $CH_2OCH_2C(CH_3)_2OH$ і $OCH_2C(CH_3)_2OH$.

Особливо прийнятні сполуки відповідно до винаходу включають сполуки, наведені в прикладах даного опису, як у вигляді вільних основ, так і у вигляді фармацевтично прийнятних солей та сольватів.

Згідно з винаходом далі розроблено спосіб одержання сполуки формули (I), який включає:

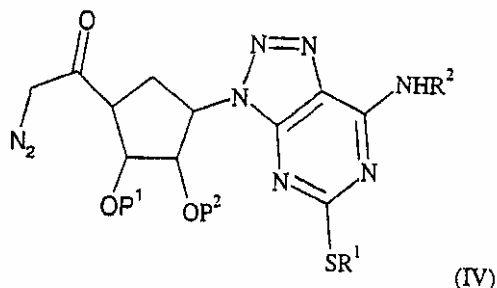
(а) взаємодію сполуки формули (II)



де R , R^1 , R^3 і R^4 є такими, як визначено для формули (I), або являють собою їх захищені похідні, або R^3 і R^4 разом утворюють зв'язок, і L являє собою групу, що вилучається, з сполукою формули (III):

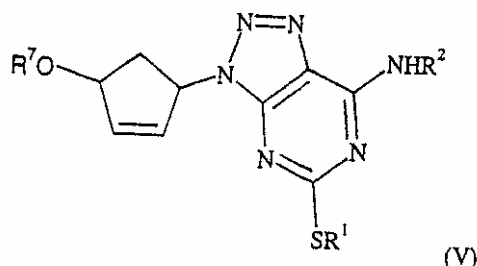
R^2NH_2 (III)

де R^2 є таким, як визначено для формули (I), або являє собою її захищену похідну, або (b) взаємодію сполуки формули (IV):



де R^1 та R^2 є такими, як визначено для формули (I), або являють собою їх захищені похідні, і P^1 та P^2 є захисними групами або воднем, з підходящим реагентом для введення замісника R, або для сполук, в яких m дорівнює 0:

(c) гідроксилування сполуки формули (V):



де R^1 , R^2 і R^7 є такими, як визначено для формули (I), або являють собою їх захищені похідні, і не обов'язково після (a), (b) або (c) в будь-якій послідовності:

перетворення однієї чи кількох функціональних груп на додаткові функціональні групи, вилучення будь-яких захисних груп,

утворення фармацевтично прийнятної солі або сольовату. Сполуки формули (II) можуть взаємодіяти з амінами формули (III) в присутності основи, такої, як третинний органічний амін, в інертному розчиннику, такому як дихлорметан, при температурі доквілля або при підвищеній температурі. Інші підходящі основи включають неорганічні основи, такі як карбокалію.

Коли один чи обидва R^3 і R^4 являють собою гідрокси, вони можуть бути захищені у вигляді груп OP^1 і OP^2 , де P^1 і P^2 являють собою захисні групи. Прикладами підходящих захисних груп для сполук формули (II) і (IV) є C_{1-6} алкіл (більш прийнятно метил), бензил, $(C_{1-6} \text{ алкіл})_3Si$ (більш прийнятно трет-бутилдиметилсиліл) і $C(O)C_{1-6}$ алкіл група, така як ацетил. Коли обидва R^3 і R^4 являють собою гідрокси, більш прийнятно дві групи P^1 і P^2 разом з атомами, з якими вони з'єднані, утворюють алкіленове кільце, таке як метиліденове або ізопропіліденове кільце. Альтернативно, P^1 і P^2 можуть утворювати алко-ксиметиліденове кільце, таке як етоксиметиліден.

Захисні групи можуть бути приєднані і вилучені з використанням відомих реакційних умов. Застосування захисних груп докладно описане в "Protective Groups in Organic Chemistry" ("Захисні групи в органічній хімії"), ред. J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973) і "Protective Groups in Organic Synthesis" ("Захисні групи в органічному синтезі"), 2nd edition, T.W. Greene & P.G.M. Wutz, Wiley-Interscience (1991).

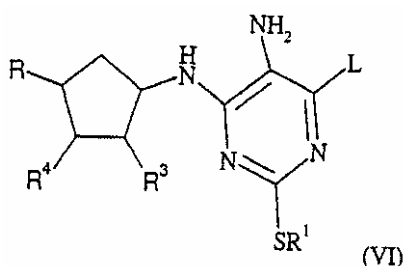
Складно ефірні захисні групи можуть вилучатись основним гідролізом, наприклад з використанням гідроксиду металу, більш прийнятно гідроксиду лужного металу, такого як гідроксид натрію або гідроксид літію, або гідроксиду четвертинного амонію в розчиннику, такому як водний етанол або водний тетрагідрофуран при температурі від 10° до 100°C, більш прийнятна температура близька до кімнатної температури; або кислим гідролізом з використанням мінеральної кислоти, такої як HCl або сильної органічної кислоти, такої як трихлороцтова кислота, в розчиннику, такому як водний 1,4-діоксан.

Триалкілсилільні захисні групи можуть вилучатись шляхом використання джерела фторид-іону, наприклад, фториду тетра-н-бутиламонію або фтористого водню.

Коли один чи обидва P^1 і P^2 являють собою C_{1-6} алкіл, зняття захисту можна здійснювати з використанням триброміду бору.

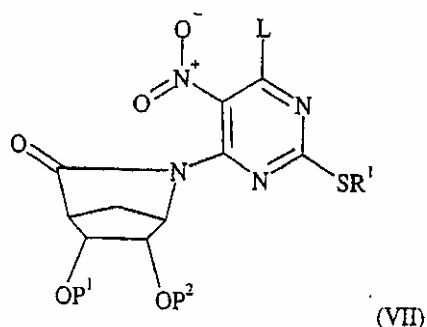
Бензильні групи можуть вилучатись гідрогенолізом з використанням каталізатора перехідного металу, наприклад, паладію на вугіллі, в атмосфері водню під тиском від 1 до 5 бар в розчиннику, такому як оцтова кислота.

Сполуку формули (II) може бути одержано діазотуванням сполуки формули (VI):



де R і R¹ є такими, як визначено в формулі (I), і L є таким, як визначено раніше, та R³ і R⁴ є такими, як визначено в формулі (I) або їх захищеними похідними, або R³ і R⁴ разом утворюють зв'язок з нітритом металу, наприклад нітритом лужного металу, особливо нітритом натрію в розбавленій водній кислоті, наприклад 2M HCl, або з C₁₋₆-алкілнітритом в інертному розчиннику, при температурі від -20° до 100°C; більш прийнятними умовами є ізоамілнітрит в ацетонітрилі при 80°C.

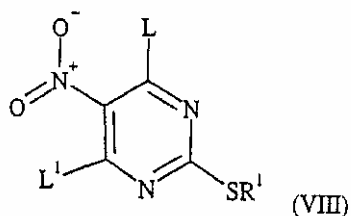
Сполуки формули (VI), де R являє собою CH₂OH, та R³ і R⁴ являють собою гідроксил або його захищені похідні, L є таким, як визначено вище, можуть бути одержані відновленням сполуки формули (VII):



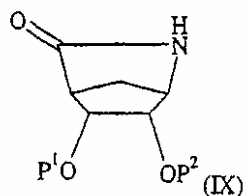
де R¹, L, P¹ і P² є такими, як визначено раніше. Відновлення нітрогрупи може здійснюватись, наприклад, гідроенізацією з використанням каталізатора перехідного металу при температурі, яка приблизно дорівнює кімнатній температурі, наприклад, паладій на вугіллі в атмосфері водню, більш прийнятно при тиску від 1 до 5 атмосфери, в розчиннику, наприклад, етанолі, або шляхом використання заліза в кислотному розчиннику, такому як оцтова кислота при температурі близько 100°C.

Відновлення лактаму може виконуватись з використанням комплексних гідридів металу, таких як літійалюмінійгідрид, в розчиннику, такому як діетиловий ефір або, більш прийнятно, з використанням боргідриду натрію в підходящому розчиннику, такому як метанол.

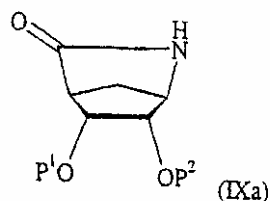
Сполуку формули (VII) може бути одержано взаємодією сполуки формули (VIII):



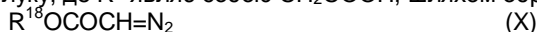
де L і R¹ є такими, як визначено раніше, і L¹ являє собою групу, що вилучається, наприклад, атом галогену, при цьому L і L¹ більш прийнятно є однаковими, з сполукою формули (IX):



де P¹ і P² є такими, як визначено раніше, в присутності основи, такої як C₁₋₆-алкіл-M або MN, де M являє собою іон металу, наприклад, n-бутиллітій, в інертному розчиннику, такому як тетрагідрофуран (ТГФ) при температурі від -10 до 100°C. Більш прийнятно використовують гідрид натрію в ТГФ при кімнатній температурі. Більш прийнятна сполука формули (IX) має таку стереохімію, так що вищезазначені реакції приводять до сполуки формули (Ia):



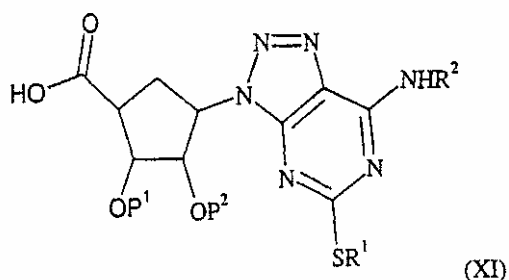
Одна або кілька функціональних груп можуть бути перетворені на подальші функціональні групи з використанням стандартної хімії. Наприклад, сполука, де R^7 являє собою водень, може бути перетворена на сполуку, де R^7 являє собою CH_2COOH , шляхом обробки сполукою формули (X):



де R^{18} являє собою C_{1-6} алкіл, в присутності ацетату родію з подальшим гідролізом одержаного складного ефіру. Сполука, де R^7 являє собою водень, може бути перетворена на сполуку, де R^7 являє собою $(\text{CH}_2)_n\text{R}^{14}$, шляхом обробки основою, а потім $\text{L}(\text{CH}_2)_n\text{R}^{14}$, де L являє собою групу, що вилучається, і R^{14} є таким, як визначено вище, або являє собою його захищений варіант. Групу SR^1 може бути взаємоперетворено шляхом окиснення сірки, наприклад, з використанням оксонуTM або MCBPA, з подальшою обробкою сполукою $\text{R}^1\text{-SM}$, де R^1 являє собою відмінну R^1 групу та M являє собою метал, такий як натрій.

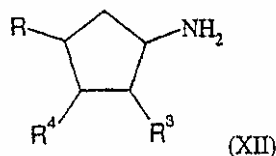
Сполуки формули (IV) можуть взаємодіяти з підходящим реагентом для введення групи R з використанням звичайної хімії. Наприклад, сполуки формули (IV) можуть взаємодіяти з $\text{Zn}/\text{H}_2\text{SO}_4$, даючи сполуку формули (I), де R являє собою COCH_2OH ; з HI, даючи сполуку формули (I), де R являє собою COCH_3 ; або з $\text{BF}_3/\text{R}'\text{OH}$ (наприклад, метанол), даючи сполуку формули (I), де R являє собою $\text{COCH}_2\text{OR}'$; або зі світлом з подальшою дією відновлювального агента (наприклад, DIBAL-H), даючи сполуку формули (I), де R являє собою $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$.

Сполуки формули (IV) можуть бути одержані з сполук формули (XI):



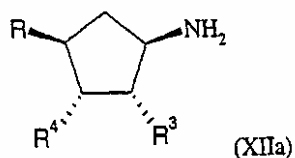
де R^1 , R^2 , P^1 і P^2 є такими, як визначено вище, шляхом обробки активуючим агентом, таким як ацилхлорид, а потім ді-азометаном. Сполуки формули (XI) можуть бути одержані з сполук формули (VII), яку визначено раніше, шляхом відновлення нітрогрупи з подальшим гідролізом. Гідроліз може здійснюватись з використанням мінеральної кислоти, такої як HCl або сильною органічної кислоти, такої як трифтороцтова кислота. Більш прийнятне відновлення і гідроліз проводять водночас з використанням заліза в спиртовому розчиннику, наприклад, етанолі, що містить галогенід лужноземельного металу, такий як хлорид кальцію, при температурі приблизно 80°C .

Сполуки формули (VI) також можуть бути одержані шляхом обробки сполук формули (XII)

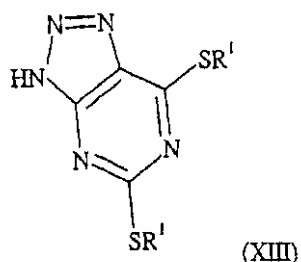


де R^3 і R^4 є такими, як визначено для формули (I) або їх захищеними похідними, або R^3 і R^4 разом утворюють зв'язок з сполукою формули (VIII), як визначено раніше, з подальшим відновленням нітрогрупи. Реакцію проводять в інертному розчиннику, такому як дихлорметан або 1,4-діоксан в присутності нуклеофільної основи, такої як N,N-діізопропіламін при температурі від приблизно -20°C до приблизно 150°C , більш прийнятно при температурі доккілля.

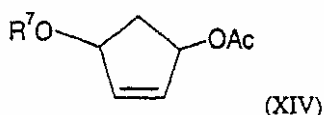
Більш прийнятна сполука формули (XII) має таку стереохімію, щоб вищезазначені реакції приводили до сполуки формули (Ia), як визначено вище.



Сполуки формули (VI), де R^3 і R^4 утворюють зв'язок, і L являє собою SR^1 можуть бути одержані взаємодією сполуки формули (XIII):

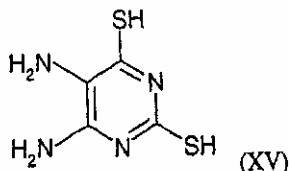


де групи R^1 є такими, як визначено для формули (I), з сполукою формули (XIV):



де R^5 є таким, як визначено для формули (I). Взаємодія може здійснюватись в присутності підходящого комплексу перехідного металу, більш прийнятно (тетракістрифенілфосфін)паладій(0).

Сполуки формули (XIII) можуть бути одержані з сполук формули (XV):



взаємодією з сполукою R^1X , де R^1 є таким, як визначено для формули (I), і X являє собою групу, що вилучається, таку як галоген, з подальшою циклізацією.

Аміни R^2NH_2 можуть бути одержані з використанням способів, описаних в Н. Nishiyama et al., Bull. Chem. Soc. Jpn, 1995, 68, 1247; Р. Newman, Optical Resolution Procedures for Chemical Compounds, Vol.1, Amines and Related Compounds (Способи оптичного поділу хімічних сполук, т.1, аміни і споріднені сполуки), Optical Resolution and Information Centre: Manhattan College, Riverdale, NY, 1978, p.120; J. Vallgarda et al., J. Chem. Soc. Perkin I, 1994, 461. Деякі аміни R^2NH_2 є новими сполуками і являють собою додатковий аспект винаходу.

Всі нові проміжні сполуки являють собою додатковий аспект винаходу.

Солі сполук формули (I) можуть утворюватися при взаємодії вільної кислоти або її солі, або вільної основи, або солі, або їх похідних з одним чи кількома еквівалентами піджої основи (наприклад, гідроксиду амонію, необов'язково заміщеного C_{1-6} -алкілом, або гідроксиду лужного металу чи лужноземельного металу) або кислоти (наприклад, галогенводневою (особливо HCl), сірчаною, щавлевою або фосфорною кислотами). Взаємодію може бути здійснено в розчиннику або в середовищі, в якому сіль не розчинна, або в розчиннику, в якому сіль розчинна, наприклад, воді, етанолі, ТГФ або діетиловому ефі що можуть вилучатись у вакуумі або сушкою виморожуванням. Взаємодія також може здійснюватись у метатетичний спосіб або може виконуватись на іонообмінній смолі. Більш прийнятними є нетоксичні фізіологічно прийнятні солі, хоча можуть виявитися корисними і інші солі, наприклад, для виділення і очистки продукту.

Сполуки відповідно до винаходу діють як антагоністи P_{2U} -рецептора. Відповідно, сполуки можуть використовуватися при лікуванні, особливо для ад'ювантної (комбінованої) терапії, зокрема вони показані для застосування в якості: інгібіторів активації тромбоцитів, агрегації і дегрануляції, промоторів дисагрегації тромбоцитів, протитромботичних агентів або для лікування чи профілактики ангіни, що прогресує, при коронарній ангіопластиці (PTCA), інфаркту міокарда, перитромболізу, первинних артеріальних тромботичних ускладнень атеросклерозу, таких як тромботичний або емболічний удар, тимчасових ішемічних нападів, периферійних судинних захворювань, інфаркту міокарда з тромболізмом або без нього, артеріальних ускладнень внаслідок втручання при атеросклеротичному захворюванні, такого як ангіопластика, ендартеректомія, установка стенту (розширювача для реконструювання просвіту органу), коронарна та інша судинна трансплантаційна хірургія; тромботичних ускладнень внаслідок хірургічного або механічного пошкодження, таких як збереження тканини після випадкової або хірургічної травми, реконструктивної хірургії, включаючи шматочки шкіри і м'язів; хворобливих станів з компонентом дифузного тромботичного/тромбоцитного споживання, таких як розсіяна міжсудинна коагуляція, тромботична тромбоцитопенічна пурпура (токсикоз капілярів), гемолітичний уремійний синдром; тромботичних ускладнень при інфекціях, синдрому дихального стресу у дорослих, антифосфоліпідний синдром, гепарин-індукованої тромбоцитопенії і прееклампсії/еклампсії (токсикоз вагітних) або венозного тромбозу, такого як глибокий венозний тромбоз, венооклюзивного захворювання, гематологічних хворобливих станів, таких як мієлопроліферативні захворювання, включаючи тромбоцитомію, захворювання серпоподібних клітин; або для запобігання механічно-індукованій активації тромбоцитів *in vivo*, такий як штучний (екстракор-поральний) кровообіг і екстракорпоральне мембранне насичення киснем (профілактика мікротромбоемболії), механічно-індукованій активації тромбоцитів *in vitro*, так, наприклад, для застосування при консервації продуктів крові, наприклад, концентратів тромбоцитів, або при шунтувальній оклюзії, такий як нирковий діаліз або плазмафорез, вторинному тромбозі до судинному пошкодженню/запалення, такому як васкуліт, артрит, гломерулонефрит, запальному захворюванні кишечника і реакції відторгнення органів-трансплантатів, хворобливих станах таких як мігрень, явищі Рейнода, при хворобливих станах, при яких тромбоцити можуть вносити свій вклад в передлежачий процес запального захворювання в стінці судин, таких як атероматозне утворення бляшок/просування, стеноз/повторний стеноз і при інших запальних хворобливих станах, таких як ядуха, при яких тромбоцити і фактори - похідні тромбоцитів включені в процес імунологічного захворювання.

Відповідно до винаходу додатково запропоноване застосування сполуки згідно з винаходом для одержання лікарського засобу для лікування вищезазначених захворювань. Зокрема, сполуки відповідно до винаходу корисні для лікування інфаркту міокарда, тромботичного удару, тимчасових ішемічних приступів, периферійних судинних захворювань і ангіни, особливо ангіни, що прогресує. Винахід також забезпечує спосіб лікування вищезазначених захворювань, який включає введення пацієнту, який страждає на таке захворювання терапевтично ефективної кількості сполуки відповідно до винаходу.

Сполуки можуть вводитися місцево, наприклад, в легеню і/або дихальні шляхи, у вигляді препаративних форм у вигляді розчинів, суспензій, HFA аерозолів та порошоків; або системно, наприклад, шляхом перорального введення у вигляді таблеток, пілюль, капсул, сиропів, порошоків або гранул, або шляхом

парентерального введення у вигляді стерильних парентеральних розчинів чи суспензій, шляхом підшкірного введення і шляхом ректального введення у вигляді супозиторіїв чи через-шкірно.

Сполуки відповідно до винаходу можуть вводитися самі по собі або у вигляді фармацевтичної композиції, що містить сполуку відповідно до винаходу в поєднанні з фармацевтично прийнятним розріджувачем, ад'ювантом чи носієм. Особливо прийнятними є композиції, які не містять матеріал, здатний викликати побічну дію, наприклад, алергічну реакцію.

Препаративні форми сухих порошків або аерозолів НФА під тиском сполук відповідно до винаходу можуть вводитись перорально або шляхом назальної інгаляції. Для інгаляції бажано, щоб сполука була тонко здрібнена. Сполуки відповідно до винаходу також можуть вводитися за допомогою інгальатора сухого порошку. Інгальатор може бути інгальтором разового або багаторазового дозування і може бути інгальтором сухого порошку, що ініціюється диханням.

Однією з можливостей є змішування тонко здрібненої сполуки з речовиною носія, наприклад, моно-, ди- або полісахаридом, цукровим спиртом чи іншим поліолом. Підхожі носії включають цукри і крохмаль. Альтернативно тонко здрібнена сполука може бути покрита іншою речовиною. Порошкоподібна суміш також може розподілятися в твердих желатинових капсулах, кожна з яких містить задану дозу активної сполуки.

Іншою можливістю є переробка тонко здрібненого порошку на шарики, що розбиваються під час процедури інгаляції. Сфероїдованим порошком може бути заповнена посудина для лікарського засобу інгальатора багаторазового користування, наприклад, відомого як Turbuhaler®, в якому дозувальний компонент відміряє необхідну дозу, яку потім пацієнт одержує у вигляді інгаляції. За допомогою такої системи активна сполука, в поєднанні з речовиною носія або без нього, надходить пацієнту.

Фармацевтична композиція, що містить сполуку відповідно до винаходу може звичайно являти собою таблетки, пілюлі, капсули, сиропи, порошки або гранули для перорального введення; стерильні парентеральні або підшкірні розчини, суспензії для парентерального введення або супозиторії для ректального введення.

Для перорального введення активна сполука може змішуватись з ад'ювантом або носієм, наприклад, лактозою, сахарозою, сорбітом, манітом, крохмалю, такими як картопляний крохмаль, кукурудзяний крохмаль або амілопектин, похідними целюлози, зв'язувальною речовиною, такою як желатин або полівінілпіролідон і змашувальною речовиною, такою як стеарат магнію, стеарат кальцію, поліетиленгліколь, воски, парафін тощо, і потім піддається пресуванню в таблетки. Якщо вимагаються таблетки з покриттям, то ядро, одержане як описано вище, може бути покрите концентрованим розчином цукру, що може містити, наприклад, аравійську камедь, желатин, діоксид титану і таке інше. Альтернативно, таблетку може бути покрито підходящим полімером, розчинним або в легко леткому органічному розчиннику або у водному розчиннику.

Для одержання м'яких желатинових капсул сполуку може бути змішано, наприклад, з рослинною олією або поліетиленгліколем. Тверді желатинові капсули можуть містити гранули сполуки при використанні або вищезазначених ексципієнтів для таблеток, наприклад, лактози, сахарози, сорбіту, маніту, крохмалів, похідних целюлози або желатину. Тверді желатинові капсули також можуть бути наповнені рідкими або напіврідкими препаративними формами лікарського засобу.

Рідкі препаративні форми для перорального застосування можуть бути у вигляді сиропів або суспензій, наприклад, у вигляді розчинів, що містять сполуку, де решта являє собою цукор і суміш етанолу, води, гліцерину і пропіленгліколю. Необов'язково такі рідкі препаративні форми можуть містити барвники, віддушки, сахарин і карбоксиметилцелюлозу в якості загущувального агента або інші ексципієнти, відомі фахівцям у цій галузі техніки.

Винахід проілюстрований наведеними далі прикладами. В прикладах ЯМР спектри реєстрували на спектрометрі Varian Unity Inova 300 або 400, а мас-спектри реєстрували так: EI-спектри (спектри електронної іонізації) були одержані на спектрометрі VG 70-250S або Finnigan Mat Incos-XL, FAB (бомбардування швидкими атомами) спектри були одержані на спектрометрі VG70-250SEQ, ESI і APCI спектри були одержані на спектрометрі Finnigan Mat SSQ7000 або Micromass Platform. Препаративні BEPX поділу звичайно проводили з використанням колонки Novapak®, Boondapak® або Hypersil®, заповненої BDSC-18 діоксидом кремнію з оберненою фазою. Флеш-хроматографію (зазначену в прикладах як (SiO₂)) проводили з використанням діоксиду кремнію Fisher Matrix, 35-70мкм. Для прикладів, де спостерігалася присутність ротамерів (обертальних ізомерів) в протонному ЯМР-спектрі, наведені тільки хімічні зсуви основного ротамеру.

Для сполук, одержаних паралельним синтезом, продукти розчиняли в етанолі (500мл) і аналізували з використанням аналітичного BEPX приладу (HP1100) згідно з калібрувальною кривою для оцінки концентрації продукту. Етанол упарювали і залишок поглинали підходящим об'ємом ДМСО, ґрунтуючись на BEPX аналізі, щоб одержати розчин 5мМ концентрації для біологічних випробувань.

Приклад 1

[1S-[1 α ,2 α ,3 β ,5 β (1S*,2R*)]]-3-(Гідроксиметил)-5-[7-[(2-фенілциклопропіл)аміно]-5-(пропілтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-циклопентан-1,2-діол

а) [3aR-[3a α ,4 α , 6 α (1R*,2S*), 6a α]-Тетрагідро-2,2-диметил-6-[7-[(2-фенілциклопропіл)аміно]-5-(пропілтіо)-3Н-1,2,3-триазоло [4,5-d] піримідин-3-іл]-4Н-циклопента-1,3-діоксол-4-метанол

До розчину [3aR-(3a α ,4 α ,6 α ,6a α)]-6-[7-хлор-5-(пропілтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-тетрагідро-2,2-диметил-4Н-циклопента-1,3-діоксол-4-метанолу (одержаного, як описано в W0 9703084) (55г) і (1R-транс)-2-феніл-циклопро-панаміну, [R-(R*,R*)]-2,3-дигідроксибутандіоату (1:1) (одержаного, як описано в роботі L. A. Mitscher et al. J. Med. Chem., 1986, 29, 2044) (11,3г) в дихлорметані (500мл) додавали N,N-діізопропілетиламін (21мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин, потім промивали водою, сушили і упарювали. Залишок очищали (SiO₂, етилацет:дихлорметан=3:7 в якості елюенту), одержуючи зазначену у підзаголовку сполуку (19г).

Мас-спектр (APCI) 497 (M+H⁺, 100%)

б) [IS-[1 α ,2 α ,3 β ,5 β (1S*,2R*)]]-3-(Гідроксиметил)-5-[7-[(2-фенілциклопропіл)аміно]-5-(пропілтіо)-3Н-1,2,3-триазоло [4,5-d] піримідин-3-іл]-циклопентан-1,2-діол

Розчин продукту зі стадії (а) (18,5г) в метанолі (1л) і 2н НСІ (150мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин і концентрували у вакуумі. Додавали воду (500мл) і продукт збирали фільтруванням та сушили (16,7г).

Мас-спектр (APCI) 457 (M+H⁺, 100%)

ЯМР δ H (d₆-ДМСО) 9,33 (1H, д), 7,30-7,16 (5H, м), 5,01 (2H, м), 4,72 (2H, м), 4,43 (1H, м), 3,87 (1H, д), 3,48 (2H, м), 3,20 (1H, м), 2,95 і 2,85 (2H, 2 х м), 2,26 (1H, м), 2,12 (2H, м), 1,85 (1H, м), 1,49 (3H, м), 1,33 (1H, м), 0,82 (3H, т).

Приклад 2

[1R-(1 α ,2 α ,3 β ,5 β)]-3-[7-[(Циклопропіл)аміно]-5-(пропілтіо)-3Н-1,2,3-отриазоло [4,5-d] піримідин-3-іл] -5-(гідроксиметил)-циклопентан-1,2-діол

а) [3aR-(3a α , 4 α , 6 α , 6a α)]-6-[7-[(Циклопропіл)аміно]-5-(пропілтіо)-3Н-1,2,3-триазоло [4,5-d]піримідин-3-іл]-тетрагідро-2,2-диметил-4Н-циклопента-1,3-діоксол-4-метанол

Розчин [3aR-(3a α ,4 α ,6 α ,6a α)]-6-[7-хлор-5-(пропілтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-тетрагідро-2,2-диметил-4Н-циклопента-1,3-діоксол-4-метанолу (0,5г) і циклопропанаміну (0,3мл) в 1,4-діоксані (20мл) нагрівали при кипінні із зворотним холодильником. Джерело нагрівання вилучали і реакційну суміш перемішували протягом 1 години. Суміш концентрували і залишок очищали (SiO₂, етилацетат:ізогексан 1:1 в якості елюенту), одержуючи зазначену у підзаголовку сполуку (0,4г).

Мас-спектр (APCI) 421 (M+H⁺, 100%)

б) [1R-(1 α ,2 α ,3 β ,5 β)]-3-[7-[(Циклопропіл) аміно]-5-(пропілтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-5-(гідроксиметил)-циклопентан-1,2-діол

Розчин продукту зі стадії (а) (0,12г) в трифтороцтовій кислоті (4мл)/воді (1мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, виливали в розбавлений водний розчин бікарбонату натрію і екстрагували дихлорметаном. Екстракт концентрували і очищали (SiO₂, етилацетат в якості елюенту), одержуючи зазначену в заголовку сполуку (0,10г)

Мас-спектр (APCI) 381 (M+H⁺, 100%)

ЯМР δ H (d₆-ДМСО) 9,00 (1H, с), 5,00 (2H, м), 4,70 (2H, м), 4,45-4,40 (1H, м), 3,90 (1H, ушир, с), 3,50-3,40 (2H, м), 3,10-3,00 (3H, м), 2,25-2,20 (1H, м), 2,19-2,16 (1H, м), 1,90-1,80 (1H, м), 1,80-1,60 (2H, м), 1,00 (3H, т), 0,90-0,60 (4H, м).

Приклад 3

[1R-(1 α ,2 α ,3 β ,5 β)]-3-[7-(Бутиламіно)-5-(пропілтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d] піримідин-3-іл]-5-(гідроксиметил)-циклопентан-1,2-діол

Зазначену в заголовку сполуку одержували з [3aR-(3a α ,4 α ,6 α ,6a α)]-6-[7-(бутиламіно)-5-(пропілтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-тетрагідро-2,2-диметил-4Н-циклопента-1,3-діоксол-4-метанолу (одержаного, як описано в WO 9703084) згідно з способом стадії (b) прикладу 2.

Мас-спектр (FAB) 397 (M+H⁺, 100%)

ЯМР δ H (d₆-ДМСО) 6,25 (1H, м), 5,15 (1H, с), 5,00 (1H, м), 4,45 (1H, м), 4,25 (1H, с), 3,90-3,60 (4H, м), 3,10 (2H, м), 2,94 (1H, с), 2,75 (1H, м), 2,20 (1H, м), 2,05 (1H, м), 1,78 (2H, м), 1,65 (2H, м), 1,46 (2H, м), 1,07 (3H, т), 1,00 (3H, т).

Приклад 4

[1R-(1 α ,2 α ,3 β ,5 β)]-3-[7-(Бутиламіно)-5-[[4-(трифторметил)феніл]тіо]-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-с]піримідин-3-іл]-5-(гідроксиметил)-циклопентан-1,2-діол

а) [3aR-(3a α ,4 α ,6 α ,6a α)]-6-[7-(Бутлламхно)-5-(пропілсульфоніл)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-тетрагідро-2,2-диметил-4Н-циклопента-1,3-діоксол-4-метанол

До розчину [3aR-(3a α ,4 α ,6 α ,6a α)]-6-[7-(бутиламіно)-5-(пропілтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-тетрагідро-2,2-диметил-4Н-циклопента-1,3-діоксол-4-метанолу (0,88г) в дихлорметані (100мл) додавали 3-хлорпероксибензойну кислоту (1,0г) і одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Розчин промивали водним розчином метабісульфіту натрію (3x10мл), потім сушили і концентрували. Очистка (SiO₂, етилацетат в якості елюенту) давала зазначену у підзаголовку сполуку (0,3г).

Мас-спектр (APCI) 469 (M+H⁺, 100%)

б) [3aR-(3a α ,4 α ,6 α ,6a α)]-6-[7-(Бутиламіно)-5-[[4-(трифторметил) феніл]тіо]-3Н-1,2,3-триазоло [4,5-d] піримідин-3-іл] -тетрагідро-2,2-диметил-4Н-циклопента-1,3-діоксол-4-метанол

До суспензії гідриду натрію (60%, 40мг) в ТГФ (10мл) додавали 4-(трифторметил)тіофенол (0,18г). Через 30 хвилин додавали краплями розчин продукту зі стадії (а) (0,23г) в ТГФ (10мл) і реакційну суміш перемішували протягом 45 хвилин. Реакційну суміш повільно додавали до розчину хлориду натрію (10мл), що містить оцтову кислоту (1мл), потім розчин екстрагували етилацетатом (50мл). Органічну фазу сушили і концентрували і залишок очищали (SiO₂, від діетилового ефіру до суміші діетиловий ефір:етанол 9:1 в якості елюенту), одержуючи зазначену в підзаголовку сполуку.

Мас-спектр (APCI) 539 (M+H⁺, 100%)

с) [1R-(1 α ,2 α ,3 β ,5 β)]-3-[7-(Бутиламіно)-5-[[4-(трифторметил)феніл]тіо]-3Н-1,2,3-триазоло [4,5-d] піримідин-3-іл]-5-(гідроксиметил)-циклопентан-1,2-діол

Одержували згідно з способом прикладу 2, стадія (b) з використанням продукту стадії (b).

Мас-спектр (APCI) 469 (M+H⁺, 100%)

ЯМР δ H (d₆-ДМСО) 9,08 (1H, м), 7,88-7,78 (4H, дд), 5,00-4,91 (2H, м), 4,71-4,64 (2H, м), 4,36-4,30 (1H, м), 3,80-3,75 (1H, м), 3,42-3,17 (1H, м), 3,29-3,15 (2H, м), 2,52-2,08 (3H, м), 1,80-1,70 (1H, м), 1,37-1,32 (2H, м), 1,17-1,07 (2H, м), 0,77 (3H, т).

Приклад 5

2-[[[1R-(1 α ,2 β ,3 β ,4 α)]-4-[7-(Бутиламіно)-5-(пропілтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-2,3-дигідроксициклопентил]метокси]оцтова кислота

а) Етиловий ефір [3aR-(3aα,4α,6α,6aα)]-2-[6-[7-(Бутиламіно)-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло [4,5-d] піримідин-3-іл]-тетрагідро-2,2-диметил-4H-циклопента-1,3-діоксол-4-метокси]оцтової кислоти

Розчин [3aR-(3aα,4α,6α,6aα)]-6-[7-хлор-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-тетрагідро-2,2-диметил-4H-циклопента-1,3-діоксол-4-метанолу (0,7г) і ацетату родію (0,39г) в дихлорметані (20мл) обробляли розчином етилдїа-зоацетату (0,21 мл) в дихлорметані (10 мл) протягом 3 годин. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 60 годин, концентрували і очищали (SiO₂, ізогексан:етилацетат 3:1 в якості елюенту). Одержану проміжну сполуку поглинали 1,4-діоксаном (10мл), додавали н-бутиламін (0,2мл) і розчин перемішували протягом 18 годин, а потім концентрували. Очистка (SiO₂, дихлорметан до дихлорметан:етилацетат 8:2 в якості елюенту) давала зазначену у підзаголовку сполуку (0,2г).

Мас-спектр (FAB) 523 (M+H⁺, 100%)

б) Етиловий ефір 2-[[[1R-(1α,2β,3β,4α)]-4-[7-(Бутиламіно)-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-2,3-дигідрокси-іцклопентил]метокси] оцтової кислоти

Одержували згідно з способом прикладу 2, стадія б) з використанням продукту стадії а).

Мас-спектр (FAB) 483 (M+H⁺, 100%)

с) 2-[[[1R-(1α,2β,3β,4α)]-4-[7-(Бутиламіно)-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло [4,5-d] піримідин-3-іл]-2,3-дигідрокси-циклопентил]метокси] оцтова, кислота

Суміш продукту стадії (с) (96мг) і моногідрату гідроксиду літію (8,5мг) в тетрагідрофурані (10мл) перемішували протягом 18 годин, а потім концентрували. Очистка (SiO₂, градієнтне елюювання:дихлорметан до етилацетату до суміші етилацетат: метанол 9:1) давала зазначену в заголовку сполуку (0,04г).

Мас-спектр (FAB) 455 (M+H⁺, 100%)

ЯМР δH (d₆-DMCO) 12,60 (1H, м), 8,97 (1H, м), 4,99 (2H, м), 4,82 (1H, м), 4,42 (2H, м), 4,04 (2H, м), 3,92 (2H, м), 3,60-3,51 (1H, м), 3,50-3,40 (3H, м), 3,10-3,00 (2H, т), 2,30-2,20 (2H, м), 1,88 (1H, м), 1,67 (2H, м), 1,55 (4H, м), 1,33 (2H, м), 1,07-0,83 (6H, м).

Приклад 6

1-[[[1S-(1α,2β,3β,4α(1S*,2R*))]-2,3-Дигідрокси-4-[7-[(2-фенілциклопропіл)аміно]-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-циклопентил]-2-гідроксіетанон

а) [3aR-(3aα,4α,6α,6aα)]-6-[5-Аміно-6-хлор-2-(пропілтіо)-4-піримідиніл]аміно]-тетрагідро-2,2-диметил-4H-циклопента-1,3-діоксол-4-карбонова кислота

До перемішуваного розчину [3aS-(3aα,4β,7β,7aα)]-5-[6-хлор-5-нітро-2-(пропілтіо)-піримідин-4-іл]-тетрагідро-4,7-метано-2,2-диметил-1,3-діоксол[4,5-e]піридин-6(3aH)-ону (одержаному, як описано в W09703084) (10,0г) і хлориду кальцію в етанолі (140мл) додавали порошок заліза (10,0г). Реакційну суміш нагрівали при кипінні із зворотним холодильником протягом 10 хвилин, потім фільтрували крізь целіт, промиваючи кілька разів гарячим етанолом. Фільтрат концентрували, одержуючи зазначену в підзаголовку сполуку (9,3г).

Мас-спектр (FAB) 405, 403 (M+H⁺, 405 (100%)

б) [3aR-(3aα,4α,6α,6aα)]-6-[7-хлор-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-тетрагідро-2,2-диметил-4H-цклопента-1,3-діоксол-4-карбонова кислота

До розчину продукту стадії а) (9,28г) в ацетонітрилі (80мл) додавали ізоаміл нітрит (6,02мл) і розчин нагрівали при 70°C протягом 1 години. Охолоджену реакційну суміш концентрували і очищали (SiO₂, етилацетат: ізогексан 2:1 в якості елюенту), одержуючи зазначену у підзаголовку сполуку (7,9г).

Мас-спектр (FAB) 416, 414 (M+H⁺, 414 (100%)

с) [3aR-(3aα,4α,6α,6aα)]-Тетрагідро-2,2-диметил-6-[7-[(2-фенілциклопропіл)аміно]-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло [4,5-d] піримідин-3-іл]-4H-іцклопента-1,3-діоксол-4-карбонова кислота

Одержували згідно з способом прикладу 1, стадія а) з використанням продукту стадії б).

Мас-спектр (APCI) 511 (M+H⁺, 100%)

д) 1-[[[1S-(1α,2β,3β,4α(1S*,2R*))]-2,3-Дигідрокси-4-[7-[(2-фенілциклопропіл)аміно]-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-циклопентил]-2-гідроксіетанон

До охолоджуваного льодом розчину продукту зі стадії (с) (0,50г) і N-метилморфоліну (0,11мл) в тетрагідрофурані (20мл) додавали ізобутилхлорформіат (0,38мл). Потім розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 90 хвилин, потім додавали розчин діазометану (1,0г) в діетиловому ефірі (100мл). Розчин перемішували протягом 30 хвилин, потім концентрували і діазокетон очищали (SiO₂, ізогексан:діетиловий ефір 1:1 в якості елюенту). Діазокетон (0,25г) поглинали сумішшю 1,4-діоксан (10мл)/2H сірчана кислота (10мл), а потім нагрівали при 40°C протягом 2 годин. Реакційну суміш екстрагували етилацетатом і екстракти промивали водою, потім сушили і концентрували. Очистка (BEPX, Novapak® C18 колонка, 0,1%-ний водний ацетат амонію:ацетонітрил, градієнтне елюювання від 70:30 до 0:100 протягом 15 хвилин) давала зазначену в заголовку сполуку (0,09г).

Мас-спектр (APCI) 485 (M+H⁺, 100%)

ЯМР δH (d₆-DMCO) 9,36 (1H, д), 7,31-7,15 (5H, м), 5,24 (2H, т), 5,13 (1H, т), 5,01 (1H, м), 4,33 (1H, м), 4,23 (2H, м), 4,13 (1H, м), 3,18 (2H, м), 2,96-2,94 (1H, м), 2,96-2,84 (1H, м), 2,30 (2H, м), 2,13 (1H, м), 1,49 (3H, м), 1,34 (1H, м), 0,81 (3H, т).

Приклад 7

1-[[[1S-(1α,2β,3β,4α)]-4-[7-(Бутиламіно)-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-2,3-дигідроксициклопентил]-2-гідроксіетанон

а) [3aR-(3aα,4α,6α,6aα)]-6-[7-(Бутиламіно)-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло [4,5-d] пхримідин-3-іл]-тетрагідро-2,2-диметил-4H-циклопента-1,3-дгоксол-4-карбонова кислота

Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно з прикладом 1, стадія а) з використанням продукту прикладу 6, стадія б) і бутиламіну.

Мас-спектр (APCI) 411 (M+H⁺, 100%)

б) 1-[[[1S-(1α,2β,3β,4α)]-4-[7-(Бутиламіно)-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло [4,5-d]піримідин-3-іл]-2,3-дигідрокси-циклопентил]-2-гідроксіетанон

Одержували згідно з способом прикладу 6, стадія d) з використанням продукту стадії а).

Мас-спектр (APCI) 425 (M+H⁺, 100%)

ЯМР ¹H (d₆-DMCO) 9,00 (1H, т), 5,26 (1H, т), 5,24 (1H, т), 5,14 (1H, т), 5,03 (1H, м), 4,38 (1H, м), 4,21 (1H, м), 4,13 (1H, м), 3,51 (2H, м), 3,15 (1H, м), 3,09 (1H, м), 2,30 (2H, м), 1,73 (1H, м), 1,61 (2H, м), 1,38 (2H, м), 1,09 (3H, т), 0,91 (3H, т).

Приклад 8

1-[[IS-[1α,2β,3β,4α(1S*,2R*)]]-2,3-Дигідрокси-4-[7-[(2-фенілциклопропіл)аміно]-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-циклопентил]-етанон

До охолоджуваного льодом розчину продукту прикладу 6, стадія (с) (2,00г) і N-метилморфоліну (0,52мл) в тетрагідрофурани (50мл) додавали ізобутилхлорформіат (2,54мл). Потім розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 90 хвилин перш ніж додати розчин діазометану (4,0г) в діетиловому ефірі (200мл). Розчин перемішували протягом 30 хвилин і концентрували. Сирий діазокетон (2,05г) розчиняли в хлороформі (50мл), додавали 47%-ний водний HI (25мл) і розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин перед доданням насиченого розчину тіосульфату натрію (100мл). Реакційну суміш екстрагували дихлорметаном і екстракти промивали водою, сушили та концентрували. Залишок переносили в метанол (300мл), фільтрували і фільтрат концентрували до 1/4 об'єму, потім додавали суміш трифтороцтова кислота:вода (1:1) (50мл). Через 2 години суміш концентрували і залишок очищали (SiO₂, етилацетат:дихлорметан 1:3 в якості елюенту, потім ВЕРХ, Novapak® C18 колонка, 0,1%-ний водний ацетат амонію:ацетонітрил, градієнтне елюювання від 60:40 до 0:100 протягом 15 хвилин), одержуючи зазначену в заголовку сполуку (0,11г).

Мас-спектр (APCI) 469 (M+H⁺, 100%)

ЯМР ¹H (d₆-DMCO) 9,35 (1H, д), 7,31-7,15 (5H, м), 5,21 (2H, м), 4,99 (1H, м), 4,27 (1H, м), 4,17 (1H, м), 3,21 (1H, м), 3,10 (1H, м), 2,95-2,83 (2H, м), 2,35 (2H, м), 2,22 (3H, с), 2,13 (1H, м), 1,50 (3H, м), 1,33 (1H, м), 0,81 (3H, т)

Приклад 9

1-[[IS-[1α,2β,3β,4α]]-4-[7-(Бутиламіно)-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло [4,5-d] піримідин-3-іл]-2,3-дигідроксициклопентил]-етанон

Зазначену в заголовку сполуку одержували у спосіб прикладу 8 з використанням сполуки прикладу 7, стадія а). Мас-спектр (APCI) 409 (M+H⁺, 100%)

ЯМР ¹H (d₆-DMCO) 8,98 (1H, т), 5,22 (2H, м), 5,00 (1H, кв), 4,27 (1H, м), 4,19 (1H, м), 3,48 (2H, м), 3,13 (3H, м), 2,32 (2H, м), 2,23 (3H, с), 1,71 (2H, м), 1,63 (2H, м), 0,98 (3H, м), 0,91 (3H, т)

Приклад 10

[1S-[1α,2α,3β,5β(1S*,2R*)]]-3-(1-Гідрокси-1-метилетил)-5-[7-[(2-фенілциклопропіл)аміно]-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-циклопентан-1,2-діол

Метилмагнійбромід (3М розчин в діетиловому ефірі, 4мл) додавали до розчину продукту прикладу 8 (0,15г) в тетрагідрофурани і розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин перед доданням суміші лід/вода (3мл), а потім 1н соляної кислоти (1мл). Реакційну суміш екстрагували етилацетатом і екстракти промивали водою, сушили і концентрували. Очистка (ВЕРХ, Novapak® C18 колонка, 0,1%-ний водний ацетат амонію:ацетонітрил, градієнтне елюювання від 70:30 до 0:100 протягом 15 хвилин) давала зазначену в заголовку сполуку (0,13г).

Мас-спектр (APCI) 485 (M+H⁺, 100%)

ЯМР ¹H (d₆-DMCO) 9,34 (1H, д), 7,31-7,15 (5H, м), 4,90 (2H, м), 4,57 (1H, м), 4,35 (3H, м), 3,93 (1H, м), 3,22 (1H, м), 2,97-2,51 (2H, м), 2,07 (3H, м), 1,95 (1H, с), 1,51 (3H, м), 1,33 (1H, м), 1,31 (3H, с), 1,18 (3H, с), 0,80 (3H, т).

Приклад 11

[1S-[1α,2α,3β,5β(1S*,2R*)]]-3-(2-Гідроксіетил)-5-[7-[(2-фенілциклопропіл)аміно]-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-циклопентан-1,2-діол

а) Етиловий ефір [1R-[1α,2β,3β,4α(1R*,2S*)]]-2,3-(Дигідрокси)-4-[7-[(2-фенілциклопропіл)аміно]-5-(пропілтіо)-3H-

1,2,3-триазоло [4,5-d] піримідин-3-іл]-циклопентаноцтової кислоти

До охолоджуваного льодом розчину продукту прикладу 6 зі стадії (с) (2,00г) і N-метилморфоліну (0,52мл) в тетрагідрофурани (50мл) додавали ізобутилхлорформіат (2,54мл). Потім розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 90 хвилин перед доданням розчин діазометану (4,0г) в діетиловому ефірі (200мл). Розчин перемішували протягом 30 хвилин і концентрували. Сирий діазокетон (1,50г) переносили в метанол (1,00мл), охолоджений сумішшю лід/вода і опромінювали ртутною лампою потужністю 400Вт протягом 10 хвилин. Розчин концентрували і очищали (ВЕРХ, Novapak® C18 колонка, 0,1%-ний водний ацетат амонію:ацетонітрил, градієнтне елюювання від 40:60 до 0:100 протягом 15 хвилин), одержуючи зазначену у підзаголовку сполуку (0,39г).

Мас-спектр (APCI) 539 (M+H⁺, 100%)

б) [1S-[1α,2α,3β,5β(1S*,2R*)]]-3-(2-Гідроксіетил)-5-[7-[(2-фенілциклопропіл)аміно]-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло [4,5-d] піримідин-3-іл]-циклопентан-1,2-діол

До охолоджуваного льодом розчину продукту стадії а) (0,35г) в толуолі (20мл) додавали DIBAL-H® (1,5М розчин в толуолі, 2мл) і розчин перемішували при даній температурі протягом 30 хвилин перед доданням етилацетату (2мл). Розчин концентрували і залишок переносили в суміш трифтороцтова кислота (15мл) /вода (15мл) і перемішували протягом 30 хвилин. Реакційну суміш концентрували і залишок поглинали метанолом (10мл) і додавали 10% водний розчин карбонату калію (5мл). Через 30 хвилин реакційну суміш екстрагували етилацетатом і промивали водою, сушили та концентрували. Очистка (ВЕРХ, Novapak® C18 колонка, 0,1%-ний водний ацетат амонію: ацетонітрил, градієнтне елюювання від 60:40 до 0:100 протягом 15 хвилин), привела до зазначеної в заголовку сполуки (0,21г).

Мас-спектр (APCI) 471 (M+H⁺, 100%)

ЯМР δ H (d_6 -ДМСО) 9,33 (1H, д), 7,31-7,15 (5H, м), 5,00 (1H, д), 4,96 (1H, м), 4,77 (1H, д), 4,51 (1H, т), 4,39 (1H, м), 3,76 (1H, м), 3,45 (2H, м), 3,18 (1H, м), 2,87 (2H, м), 2,37 (1H, м), 2,13 (1H, м), 2,03 (1H, м), 1,75 (2H, м), 1,51 (4H, м), 1,34 (1H, м), 0,83 (3H, т).

Приклад 12

[1S-[1 α ,2 β ,3 β ,4 α (1S*,2R*)]]-4-[7-[(2-Фенілциклопропіл) аміно]-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-циклопентан-1,2,3-триол

а) (1S-цис)-4-[[6-хлор-5-нітро-2-(пропілтіо)-піримідин-4-іл]аміно]-2-циклопентен-1-ол

До розчину 4,6-дихлор-5-нітро-2-пропілтіопіримідину (одержаного, як описано в W0 9703084) (4,00г) і триетиламіну (2,00мл) в сухому тетрагідрофурані (ТГФ) (100мл) додавали краплями протягом 1 години розчин [1S-цис]-4-аміно-2-циклопентен-1-олу (одержаного, як описано S. F. Martin et al., Tetrahedron Lett., 1992, 33, 3583 (1,48г) в суміші ТГФ/1,4-діоксан 2:1 (150мл). Реакційну суміш фільтрували, концентрували і очищали (SiO_2 , етилацетат:ізогексан від 1:4 до 1:1 в якості елюенту), одержуючи зазначену у підзаголовку сполуку.

Мас-спектр (APCI) 313 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$, 100%)

б) (1S-цис)-4-[[5-Аміно-6-хлор-2-(пропілтіо)-піримідин-4-іл] аміно]-2-циклопентен-1-ол

Порошок заліза (2,30г) додавали до перемішаного розчину продукту стадії (а) (2,61г) в оцтовій кислоті (100мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, концентрували до половини початкового об'єму, розбавляли етилацетатом і промивали водою. Органічну фазу сушили та концентрували, одержуючи зазначену у підзаголовку сполуку (2,28г).

ЯМР δ H (d_6 -ДМСО) 7,03 (1H, д), 5,93-5,90 (1H, м), 5,85-5,82 (1H, м), 5,05 (1H, д), 4,91-4,85 (2H, м), 4,66-4,60 (1H, м), 2,94 (2H, т), 2,77-2,68 (1H, м), 1,69-1,57 (2H, секстет), 1,48-1,42 (1H, квінтет), 0,94 (3H, т).

с) (1S-цис)-4-[7-хлор-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d] піримідин-3-іл]-2-циклопентен-1-ол

Одержували згідно з методикою прикладу 6, стадія б) з використанням продукту стадії б).

Мас-спектр (APCI) 312 ($\text{M}+\text{H}^+$), 224 (100%)

д) (1R-транс)-N[(2,4-Диметоксифеніл) метил]-2-феніл-циклопропанамін

Розчин (1R-транс)-2-феніл-циклопропанаміну, [R-(R*,R*)]-2,3-дигідроксибутандіоату (1:1) (одержаного, як описано L.A. Mitscher et al., J. Med. Chem., 1986, 29, 2044) (1,92г) в 1н водному NaOH (50мл) перемішували протягом 10 хвилин і екстрагували дихлорметаном. Екстракт сушили, упарювали і залишок розчиняли в метанолі (30мл). До цього розчину додавали 2,4-диметоксибенеальдегід (1,12г) і pH доводили до 5 оцтовою кислотою. Додавали ціаноборгідрид натрію (0,46г). Суміш перемішували протягом ночі, підлговували 2н NaOH і еквали етилацетатом. Екстракт сушили, упарювали і очищали (SiO_2 , метанол: дихлорметан: 0,880 аміак 2:98:0,1 в якості елюенту), одержуючи зазначену у підзаголовку сполуку (1,10г).

ЯМР δ H (CDCl₃) 7,23-6,97 (6H, м), 6,49-6,41 (2H, м), 3,73 (3H, с), 3,69 (3H, с), 3,66 (2H, с), 2,21-2,16 (1H, м), 1,82-1,76 (1H, м), 1,01-0,87 (2H, м).

е) [1S-[1 α ,4 α (1S*,2R*)]]-4-[7-[N-[(2,4-Диметоксифеніл)метил]-(2-фенілциклопропіл)аміно]-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло [4,5-d]піримідин-3-іл]-2-циклопентен-1-ол

Розчин продукту стадії (с) (0,73г), продукту стадії (д) (0,73г) і N,N-діізопропілетиламіну (815мкл) в 1,4-діоксані (25мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували і залишок очищали (SiO_2 , етилацетат:гексан 1:2 в якості елюенту), одержуючи зазначену у підзаголовку сполуку (1,18г).

Мас-спектр (APCI) 559 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%)

ф) [1S-[1 α ,2 β ,3 β ,4 α (1S*,2R*)]]-4-[7-[N-[(2,4-Диметоксифеніл)метил]-(2-фенілциклопропіл)аміно]-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло [4,5-d] піримідин-3-іл]-циклопентан-1,2,3-триол

До розчину продукту стадії (е) (0,50г) в ацетоні (10мл) і воді (7мл) додавали N-метилморфолін-N-оксид (0,38г), а потім тетраоксид осмію (390мкл, 2,5% розчин в трет-бутанолі). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім обробляли гідросульфідом натрію (0,90г).

Суспензію фільтрували крізь целіт і продукт очищали (SiO_2 , етилацетат:гексан 1:1 в якості елюенту), одержуючи зазначену у підзаголовку сполуку (0,22г).

Мас-спектр (APCI) 593 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%)

г) [1S-[1 α ,2 β ,3 β ,4 α (1S*,2R*)]]-4-[7-[(2-Фенілциклопропіл) аміно]-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл] -циклопентан-1,2,3-триол

Одержували згідно з способом прикладу 2, стадія б) з використанням продукту стадії ф). Очистка (ВЕРХ, Novapak® C18 колонка, 0,1%-ний водний ацетат амонію:ацетонітрил, 60:40) давала зазначену в заголовку сполуку (0,12г).

Мас-спектр (APCI) 443 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%)

ЯМР δ H (d_6 -ДМСО) 7,29 (2H, м), 7,16 (3H, м), 5,11-4,91 (3H, м), 4,97 (1H, кв), 4,67 (1H, м), 3,93 (1H, уш. с), 3,78 (1H, м), 3,22 (1H, квінтет), 2,95-2,81 (2H, м), 2,58 (1H, м), 2,13 (1H, м), 1,91 (1H, м), 1,51 (3H, м), 1,31 (1H, м), 0,81 (3H, т).

Приклад 13

Геміамонієва сіль 2-[[[1S-[1 α ,3 β ,4 α (1S*,2R*)]]-3-гідрокси-4-[7-[(2-фенілциклопропіл)аміно]-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-циклопентил]окси]оцтової кислоти

а) 1,1-Дяметилетиловий складний ефір 2-[[[1S-[1 α ,4 α (1S*,2R*)]]-4-[7-[N-[(2,4-диметоксифеніл)метил]-(2-фенілциклопропіл) аміно]-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло [4,5-d]піримідин-3-іл]-2-циклопентил]окси]оцтової кислоти

До розчину продукту прикладу 1, стадія (е) (1,20г) в толуолі (10мл) додавали водний NaOH (5н, 10мл), потім бромід тетрабутиламонію (0,10г) і суміш перемішували протягом 30 хвилин. Додавали диметилсульфоксид (670мкл) і трет-бутилбромацетат (3,47мл) і реакційну суміш перемішували протягом 1 години. Органічну фазу промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили і упарювали. Залишок очищали (SiO_2 , етилацетат:гексан від 15:85 до 3:7 в якості елюенту), одержуючи зазначену у підзаголовку сполуку (0,96г).

Мас-спектр (APCI) 673 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%)

b) 1,1-Диметилетиловий складний ефір 2-[[[1S-[1 α ,3 β ,4 α (1S*,2R*)]]-4-[7-[N-[(2,4-диметоксифеніл)метил]-(2-фенілциклопропіл)аміно]-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d] піримідин-3-іл]-3-гідрокси-циклопентил]окси] оцтової кислоти і 1,1-диметилетиловий ефір 2-[[[1S-[1 α ,2 β ,4 α (1S*,2R*)]]-4-[7-[N-[(2,4-диметоксифеніл)метил]-(2-фенілциклопропіл)аміно]-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-2-гідрокси-циклопентил]окси] оцтової кислоти

Розчин продукту стадії (а) 1,08г) в тетрагідрофурані (15мл) при 0°C обробляли краплями боран-тетрагідрофурановим комплексом (1М розчин в тетрагідрофурані, 8,02мл). Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 16 годин. Додавали метанол і суміш перемішували при кімнатній температурі і пом концентрували. Залишок розчиняли в диглімі (10мл), потім обробляли триетиламіном-N-оксидом (0,48г). Реакційну суміш нагрівали при 130°C протягом 2 годин, потім розбавляли етилацетатом і промивали насиченим сольовим розчином, 1N HCl і водним бікарбонатом натрію, сушили і концентрували. Очистка (SiO₂, етилацетат:гексан 3:7 в якості елюенту) приводила до двох продуктів:

(i) 1,1-Диметилетиловий ефір 2-[[[1S-[1 α ,3 β ,4 α (1S*,2R*)]]-4-[7-[N-[(2,4-диметоксифеніл)метил]-(2-фенілциклопропіл)аміно]-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-3-гідроксициклопентил]окси] оцтової кислоти (0,33г).

ЯМР δ H (d₆-ДМСО) 7,27-7,11 (5H, м), 6,98 (1H, д), 6,54 (1H, д), 6,39 (1H, м), 5,23 (2H, уш. м), 5,03 (1H, д), 4,80 (3H, м), 4,20 (1H, м), 3,95 (2H, с), 3,71 (3H, с), 3,66 (3H, с), 3,00-2,90 (3H, м), 2,65 (1H, м), 2,38 (1H, уш. м), 2,30-2,10 (2H, м), 1,95 (1H, м), 1,60 (2H, секстет), 1,45 (1H, м), 1,43 (9H, с), 0,90 (3H, т).

(ii) 1,1-Диметилетиловий складний ефір 2-[[[1S-[1 α ,2 β ,4 α (1S*,2R*)]]-4-[7-[N-[(2,4-диметоксифеніл)метил]-(2-фенілциклопропіл)аміно]-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-2-гідрокси-циклопентил]окси] оцтової кислоти

ЯМР δ H (d₆-ДМСО) 7,27-7,11 (5H, м), 6,98 (1H, д), 6,54 (1H, д), 6,40-6,36 (1H, м), 5,27 (2H, м), 4,89 (1H, д), 4,25 (1H, м), 4,04 (2H, с), 3,88 (1H, м), 3,71 (3H, с), 3,65 (3H, с), 3,00-2,90 (3H, м), 2,67 (1H, м), 2,37 (1H, м), 2,30-2,10 (2H, м), 1,61 (2H, секстет), 1,44 (1H, м), 1,43 (9H, с), 0,91 (3H, т).

(с) Геміамонієва сіль 2-[[[1S-[1 α ,3 β ,4 α (1S*,2R*)]]-3-гідрокси-4-[7-[(2-фенілциклопропіл)аміно]-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло [4,5-d]піримідин-3-іл]-циклопентил]окси] оцтової кислоти

Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно з способом прикладу 2, стадія (b) з використанням продукту стадії (b) (i).

Мас-спектр (APCI) 485 (M+H⁺, 100%)

ЯМР δ H (d₆-ДМСО) 7,31-7,15 (5H, м), 4,78-4,68 (2H, м), 4,17 (1H, м), 3,90 (2H, с), 3,20 (1H, м), 2,97-2,81 (2H, м), 2,65-2,52 (1H, м), 2,25-2,11 (3H, м), 1,92-1,85 (1H, м), 1,55-1,45 (3H, м), 1,34 (1H, м), 0,81 (3H, т).

Приклад 14

Геміамонієва сіль 2-[[[1S-[1 α ,2 β ,4 α (1S*,2R*)]]-2-гідрокси-4-[7-[(2-фенілциклопропіл)аміно]-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло [4,5-d]піримідин-3-іл]-циклопентил]окси] оцтової кислоти

Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно з способом прикладу 2, стадія (b) з використанням продукту стадії (b) (ii).

Мас-спектр (APCI) 485 (M+H⁺, 100%)

ЯМР δ H (d₆-ДМСО) 7,31-7,16 (5H, м), 5,21 (1H, квінтет), 4,28 (1H, м), 4,03-3,92 (2H, м), 3,82 (1H, м), 3,19 (1H, м), 2,96-2,83 (2H, м), 2,64 (1H, м), 2,41 (1H, м), 2,16-2,08 (3H, м), 1,54-1,47 (3H, м), 1,33 (1H, м), 0,82 (3H, т).

Приклад 15

2-[[[1S-[1 α ,2 β ,3 β ,4 α]]-4-[7-(Бутиламіно)-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-2,3-дигідроксициклопентил]окси] оцтова кислота

a) 5,7-Біс(пропілтіо)-1H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин

Суміш 4,5-діаміно-2,6-димеркаптопіримідину (25г), гідроксиду калію (36,9г) і пропілйодиду (62,9мл) у воді (710мл) перемішували протягом 72 годин. Продукт відфільтровували, промивали водою і сушили. Речовину переносили в суміш вода (710мл)/крижана оцтова кислота (710мл), охолоджували до 5°C і додавали розчин нітриту натрію (9,38г) у воді (109мл), підтримуючи температуру нижче 5°C. Суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і продукт відфільтровували, промивали водою і сушили (28,9г).

Мас-спектр (EI) 269 (M⁺)

b) Суміш (1S-цис)-4-[5,7-біс(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-a]піримідин-3-іл]-2-циклопентен-1-олу і (1S-цис)-4-[5,7-біс(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-2-іл]-2-циклопентен-1-олу

До розчину продукту стадії (а) (3,7г), (1S-цис)-4-ацетокси-2-циклопентен-1-олу (2,0г) і триетиламіну (6мл) в ТГФ (100мл) при 60°C додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (2,0г) у вигляді суспензії в ТГФ (50мл). Реакційну суміш перемішували при 60°C протягом 4,5 годин і очищали (SiO₂, етилацетат:гексан 1:3 в якості елюенту), одержуючи продукт у вигляді суміші ізомерів 2:1.

Мас-спектр (APCI) 352 (M+H⁺, 100%)

c) [3aR-(3a α ,4 α ,6 α ,6a α)]-6-[5,7-Біс(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло [4,5-d] піримідин-3-іл] -тетрагідро-2,2-диметил-4H-ішклопента-1,3-діоксол-4-ол

Суміш продукту стадії (b) (2,0г), 4-метилморфолін-N-оксиду (1,27г) і тетраоксиду осмію (2,5% розчин в трет-бутанолі, 2,9мл) в ацетоні (110мл) і воді (25мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Додавали гідросульфід натрію (2,0г) і суміш перемішували протягом 1 години, потім фільтрували крізь целіт, промиваючи етилацетатом. Об'єднані фільтрати концентрували і залишок розчиняли в ацетоні (75мл). Додавали тозилуову кислоту (1,08г) і 1,1-диметоксипропан (6мл) і суміш перемішували протягом 1 години. Розчин концентрували та залишок розподіляли між дихлорметаном і водою. Органічну фазу сушили і концентрували і залишок очищали (SiO₂, етилацетат: гексан 1:4 в якості елюенту), одержуючи зазначену у підзаголовку сполуку (1,08г). Мас-спектр (APCI) 426 (M+H⁺, 100%)

d) 1,1-Диметилетиловиий ефір 2- [[[3aR-(3a α , 4 α , 6 α , 6a α)]-6-[5,7-біс(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло [4,5-d]піримідин-3-іл]-тетрагідро-2,2-диметил-4H-циклопента-1,3-діоксол-4-іл]окси] оцтової кислоти

До розчину продукту стадії (с) (0,36г) в ТГФ (10мл) при 0°C додавали гідрід натрію (60% в маслі, 37мг). Суміш перемішували при 0°C протягом 15 хвилин і додавали трет-бутилбромацетат (0,14мл). Суміш

перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин і очищали (SiO₂, етилацетат: гексан 1:10 в якості елюенту), одержуючи зазначену у підзаголовку сполуку (0,16г).

Мас-спектр (APCI) 482 (M+H⁺, 100%)

е) 1,1-Диметилетиловий ефір 2-[[[3aR-(3aα,4a,6a,6aα)]-6-[7-(Бутиламіно)-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піри-мідин-3-іл]-тетрагідро-2,2-диметил-4H-циклопента-1,3-ді-оксол-4-іл]окси]оцтової кислоти

Суміш продукту стадії (d) (0,15г) і н-бутиламіну (5мл) в 1,4-діоксані(10мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, концентрували і очищали (SiO₂, етилацетат:гексан 1:5 в якості елюенту), одержуючи зазначену у підзаголовку сполуку (0,14г).

Мас-спектр (APCI) 537 (M+H⁺, 100%)

ф) 2-[[[1S-(1α,2β,3β,4α)]-4-[7-(Бутиламіно)-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло [4,5-а]піримідин-3-іл]-2,3-дигідрокси-циклопентил]окси] оцтова кислота

Продукт одержували у спосіб прикладу 2, стадія (b) з використанням продукту стадії (e).

Мас-спектр (ESI) 441 (M+H⁺, 100%)

ЯМР δH (d₆-DMCO) 9,01 (1H, т), 4,94 (1H, кв), 4,53 (1H, м), 4,04 (2H, м), 4,00 (1H, м), 3,85 (1H, м), 3,50 (2H, кв), 3,08 (2H, м), 2,64 (1H, м), 2,08 (1H, м), 1,65 (4H, м), 1,34 (2H, м), 0,99 (3H, т), 0,91 (3H, т).

Приклад 16

2-[[[1S-(1α,2β,3β,4α)]-4-[7-(Бутиламіно)-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-2,3-дигідрокси-циклопентил]окси]ацетамід

До розчину продукту прикладу 15 (0,21г) в N,N-диметилформаміді (25мл) додавали розчин аміаку в ацетоніт-рилі (5мл) і гексафторфосфат бром-трис-піролідинофосфонію (0,35г). Суміш перемішували протягом 10 хвилин і додавали N,N-діізопропілетиламін (300мкл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, концентрували і очищали (Sep-pak® C-18 діоксид кремнію, градієнтне елюювання від води до ацетонітрилу, потім VERX, Nova-pak® C-18 колонка, 0,1%-на трифтороцтова кислота:ацетонітрил 50: 50), одержуючи зазначену в заголовку сполуку (0,09г)

Мас-спектр (APCI) 440 (M+H⁺, 100%)

ЯМР δH (d₆-DMCO) 8,99 (1H, т), 7,33 (1H, уш. с), 7,18 (1H, уш. с), 5,20-5,10 (2H, уш. с), 4,95 (1H, кв), 4,57-4,53 (1H, м), 4,04-4,02 (1H, м), 3,88 (2H, с), 3,81-3,79 (1H, м), 3,49 (2H, кв), 3,11-3,06 (2H, м), 2,70-2,60 і 2,15-2,01 (1H, м), 1,70 (2H, секстет), 1,63 (2H, квінтет), 1,34 (2H, секстет), 0,99 (3H, т), 0,91 (3H, т).

Приклад 17

[1S-[1α,2β,3β,4α(1S*,2R*)]]-4-[[5-(Метилтіо)-7-[(2-фенілциклопропіл)аміно]-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-циклопентан-1,2,3-триол

а) [1S-[1α,2β,3β,4α(1S*,2R*)]]-4-[7-[(2-фенілциклопропіл)-аміно]-5-(пропілсульфоніл)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-циклопентан-1,2,3-триол

Одержували у спосіб прикладу 4, стадія (a) з використанням продукту прикладу 12.

Мас-спектр (APCI) 475 (M+H⁺, 100%)

б) [1S-[1α,2β,3β,4α(1S*,2R*)]]-4-[[5-(Метилтіо)-7-[(2-фені-лциклопропіл)аміно]-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-циклопентан-2,2,3-триол

До розчину продукту стадії а) (0,34г) в ТГФ (20мл) додавали тіометоксид натрію (0,11г) і реакційну суміш перемішували протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували і залишок очищали (SiO₂, етилацетат в якості елюенту), одержуючи зазначену в заголовку сполуку (0,20г).

Мас-спектр (APCI) 415 (M+H⁺, 100%)

ЯМР δH (d₆-DMCO) 9,36 (1H, д), 7,31-7,16 (5H, м), 5,11-5,10 (1H, м), 5,04-5,01 (1H, м), 4,97 (1H, д), 4,94-4,93 (1H, м), 4,68-4,63 (1H, м), 3,94-3,92 (1H, м), 3,79 (1H, с), 3,21-3,18 (1H, м), 2,62-2,57 (1H, м), 2,32 (3H, с), 2,15-2,11 (1H, м), 2,14-2,10 (2H, м), 1,94-1,87 (1H, м), 1,51-1,47 (1H, м), 1,36-1,32 (1H, м).

Приклад 18

[1S-[1α,2β,3β,4α(1S*,2R*)]]-4-[5-[(Метилетил)тіо]-7-[(2-фенілциклопропіл)аміно]-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-циклопентан-1,2,3-триол

Одержували у спосіб прикладу 4, стадія (b) з використанням продукту прикладу 17, стадія (a).

Мас-спектр (APCI) 443 (M+H⁺, 100%)

ЯМР δH (d₆-DMCO) 9,38 (1H, д), 7,31-7,16 (5H, м), 5,11 (1H, д), 5,04-4,96 (1H, м), 4,93-4,91 (1H, м), 4,67-4,63 (1H, м), 3,94-3,92 (1H, м), 3,79 (1H, с), 3,61 (1H, септет), 3,20-3,16 (1H, м), 2,62-2,57 (1H, м), 2,11-2,07 (1H, м), 1,93-1,89, (1H, м), 1,60-1,54 (1H, м), 1,38-1,30 (1H, м), 1,13 (3H, д), 1,07 (3H, д).

Приклад 19

[1S-[1α,2β,3β,4α(1S*,2R*)]]-4-[7-[[2-(4-фторфеніл)циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-циклопентан-1,2,3-триол

а) (1R-цис)-Біс (1,1 -діметилетил)-4-гідрокси-2-циклопентані-лімідодикарбонат

До суспензії промитого ефіром гідриду натрію (60% дисперсія в маслі; 0,31г) в ТГФ (30мл) додавали біс (1,1-диметилетиловий) складний ефір імідодикарбонової кислоти (1,84г). Суміш перемішували при 40°C протягом 1 години. Потім до суміші при температурі доквілля додавали (1S-цис)-4-ацетокси-2-циклопентен-1-ол (0,5г) і тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) (0,185г). Реакційну суміш перемішували протягом 24 годин, потім очищали (SiO₂, етилацетат:гексан 1:9 в якості елюенту), одержуючи зазначену у підзаголовку сполуку у вигляді безбарвного твердого продукту (0,9г).

ЯМР δH (d₆-DMCO) 1,43 (18H, с), 1,61 (1H, ддд, J=12,3, 7,7, 6,4 Гц), 2,54 (1H, дт, J=12,6, 7,4 Гц), 4,51-4,57 (1H, м), 4,86 (1H, тк, J=8,0, 1,8 Гц), 4,91 (1, д, J=5,4 Гц), 5,71-5,77 (2H, м).

б) Біс(1,1-диметилетиловий) ефір [1R-[1α,2β,3β,4α)]-2,3,4-тригідрокси-циклопентенілімідодикарбонової кислоти

Зазначену у підзаголовку сполуку одержували у спосіб прикладу 12, стадія (f) з використанням продукту стадії (a).

ЯМР δH (d₆-DMCO) 1,44 (18H, с), 1,46-1,60 (1H, м), 1,97-2,05 (1H, м), 3,55-3,58 (1H, м), 3,66-3,73 (1H, м), 4,11-4,21 (2H, м), 4,54 (1H, д, J=4,8 Гц), 4,56 (1H, д, J=5,9 Гц), 4,82 (1H, д, J=4,6 Гц).

с) [1S-[1 α ,2 β ,3 β ,4 α]-4-[[6-Хлор-5-нітро-2-(пропілтіо)піримідин-4-іл] аміно]-2-циклопентан-1,2,3-триол
Суміш продукту стадії (b) (0,68г), метанолу (10мл) і соляної кислоти (2М, 5мл) перемішували протягом 24 годин, а потім концентрували при пониженому тиску. До залишку додавали ТГФ (10мл) і N,N-діізопропілетиламін (1,78мл), а потім 4,6-дихлор-5-нітро-2-(пропілтіо)піримідин (одержаний, як описано в WO 9703084) (0,82г). Суміш нагрівали при кипінні із зворотним холодильником протягом 20 годин, потім охолоджували і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали (SiO₂, етилацетат: гексан 7:3 в якості елюенту), одержуючи зазначену у підзаголовку сполуку у вигляді жовтого твердого продукту (0,47г).

Мас-спектр (APCI) 365/367 (M+H⁺, 100%)

d) [1S-[1 α , 2 β , 3 β , 4 α]-4-[[5-Аміно-6-хлор-2-(пропілтіо)піримідин-4-іл] аміно]-2-циклопентан-1,2,3-триол

Зазначену в заголовку сполуку одержували у спосіб приладу 12, стадія (b) з використанням продукту стадії

(с) Мас-спектр (APCI) 335/337 (M+H⁺, 100%)

e) [1S-[1 α ,2 β ,3 β ,4 α]-4-[7-Хлор-5-(пропілтіо)-3Н-1,2,3-три-азоло [4,5-d] піримідин-3-іл] -циклопентан-1,2,3-триол

Зазначену у підзаголовку сполуку одержували у спосіб прикладу 12, стадія (с) з використанням продукту стадії (d)

Мас-спектр (APCI) 346/348 (M+H⁺), 318 (100%)

f) [3aS-[1(E), 3a α , 6a, 7a β]-1-[3-(4-Фторфеніл)-1-оксо-2-пропеніл]-гексагідро-8,8-днети-л-3Н-3a, 6-метано-2,1-бензизотіазол-2,2-діоксид

Суміш 3-(4-фторфеніл)-2-пропенової кислоти (3,0г) і тіонілхлориду (5,0мл) перемішували при 70°C протягом 1 години, потім реакційну суміш концентрували при пониженому тиску. Залишок двічі азеотропно відганяли з дихлорметаном, потім розчиняли в толуолі (10мл). Розчин [3aS-(3a α ,6a,7a β)]-гексагідро-8,8-диметил-3Н-3a,6-метано-2,1-бензизотіазол-2,2-діоксиду (3,89г) в толуолі (40мл) додавали до суспензії гідриду натрію (60% дисперсія в маслі, 0,99г) в толуолі (40мл) і суміш перемішували протягом 30 хвилин. Потім до реакційної суміші додавали описаний вище розчин і одержану суспензію перемішували протягом 16 годин. Додавали воду (200мл), органічну частину збирали, а водну частину екстрагували дихлорметаном (3x100мл). Органічні шари об'єднували, сушили і концентрували. Перекристалізація (етанол) давала зазначену у підзаголовку сполуку у вигляді безбарвних голок (5,92г).

Мас-спектр (APCI) 364 (M+H⁺, 100%)

g) [3aS-[1(1S*,2S*), 3a α ,6a,7a β]-1-[[2-(4-Фторфеніл) циклопропіл]карбоніл]-гексагідро-8,8-диметил-3Н-3a, 6-метано-2,1-бензизотіазол-2,2-діоксид

До розчину продукту стадії f) (5,90г) і ацетату паладію (II) (18мг) в дихлорметані (350мл) при 0°C додавали розчин діазометану (2,9г) в діетиловому ефірі (150мл) (одержаного, як описано в довіднику Вогеля (Vogel) з практичної органічної хімії, п'яте видання, Longman scientific and technical, p.432) і реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 5 годин. Додавали оцтову кислоту і потім реакційну суміш промивали насиченим розчином бікарбонату натрію (200мл) та органіку фільтрували крізь шар діоксиду кремнію. Після концентрування у вакуумі залишок перекристалізовували (етанол), одержуючи зазначену у підзаголовку сполуку у вигляді безбарвних голок (3,81г).

Мас-спектр (APCI) 378 (M+H⁺, 100%)

h) (1R-транс)-2-(4-фторфеніл)-циклопропанкарбонова кислота

Суспензію продукту стадії d) (3,74г) і моногідрату гідиду літію (4,11г) в тетрагідрофурані (100мл) і воді (3мл) перемішували при 50°C протягом 24 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і залишок розчиняли у воді (100мл), підислювали 2н HCl і екстрагували дихлорметаном (3x75мл).

Органічну фазу сушили і концентрували. Очистка (SiO₂, ізогексан:діетиловий ефір 2:1 в якості елюенту) давала зазначену у підзаголовку сполуку у вигляді безбарвного твердого продукту (1,78г).

Мас-спектр (APCI) 179 (M+H⁺, 100%)

i) (1R-транс)-2-(4-фторфеніл) циклопропанамін

До розчину продукту стадії h) (2,6г) і триетиламіну (2,7мл) в суміші ацетон/вода (10:1, 33мл) при 0°C додавали етилхлорформіат (2,0мл) протягом 5 хвилин. Розчин витримували при 0°C протягом 0,5 години перед доданням азиду натрію (1,52г) у воді (6мл). Ще через годину додавали воду (350мл) і реакційну суміш екстрагували толуолом (3x100мл). Органічні екстракти об'єднували і сушили, потім нагрівали при кипінні із зворотним холодильником протягом 2 годин за захисним екраном. Після охолодження розчину додавали 6н HCl (50мл) і суміш нагрівали при кипінні із зворотним холодильником протягом 3 годин. Додавали воду (150мл) і водну фазу підлугували 2н NaOH (водн.), потім екстрагували дихлорметаном (3x100мл). Органічну фазу сушили і концентрували, одержуючи зазначену у підзаголовку сполуку у вигляді безбарвного масла (1,31г).

ЯМР δ H (CDCl₃) 0,88-0,95 (1H, м), 0,99-1,06 (1H, м), 1,81-1,87 (1H, м), 2,47-2,52 (1H, м), 6,90-7,00 (4H, м)

j) [1S-[1 α ,2 β ,3 β ,4 α (1S*,2R*)]-4-[7-[[2-(4-фторфеніл)циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піри-мідин-3-іл] -циклопентан-1, 2,3-триол

Зазначену в заголовку сполуку одержували у спосіб прикладу 12, стадія (e) з використанням продуктів стадії (e) і стадії (i).

Мас-спектр (APCI) 461 (M+H⁺, 100%)

ЯМР δ H (d₆-DMCO) 0,99 (3H, т, J=7,2 Гц), 1,29-2,15 (6H, м), 2,55-2,63 (1H, м), 2,81-3,15 (2H, м), 3,14-3,33 (1H, м), 3,78 (1H, уш. с), 3,93 (1H, уш. с), 4,66 (1H, уш. с), 4,92-5,12 (4H, м), 7,11-7,26 (4H, м), 9,33 (1H, д, J=4,2 Гц).

Приклад 20

[1S-[1 α ,2 β ,3 β ,4 α (1S*,2R*)]-4-[7-[[2-(4-меаюксифеніл)циклопропіл] аміно]-5-(пропілтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d] піримідин-3-іл] -циклопентан-1,2,3-триола [1R-(транс)-2-(4-Метоксифеніл) циклопропанкарбонова кислота

До розчину димеру дихлор(п-цимен)рутенію (II) (250мг) і 2,6-біс[(4S)ізопропіл-2-оксазолін-2-іл]піридину (240мг) в дихлорметані (150мл) при кімнатній температурі додавали 4-вініланізол (25г). До даного розчину

протягом 6 годин додавали етилдiазоацетат (5,0г). Розчин витримували при кiмнатнiй температурi протягом 18 годин, потiм розбавляли iзогексаном (200мл) i пропускали крiзь шар дiоксиду кремнiю (50г), використовуючи ще 250мл сумiшi 1:1 iзогексан/дихлорметан. Фiльтрат концентрували i залишок розчиняли в метанолi (100мл), додавали LiOH (4г) у водi (10мл), потiм сумiш нагрiвали при кипiннi iз зворотним холодильником протягом 4 годин. Одержаний розчин концентрували, одержуючи безбарвний твердий продукт, який промивали сумiшшю дiетиловий ефiр/iзогексан 1:1 (100мл). Потiм твердий продукт розтирали з 2н HCl i осад фiльтрували, одержуючи зазначену у пiдзаголовку сполуку (5,06г).

Мас-спектр (APCI) 191 (M-H⁺, 100%)

b) [1R-(транс)]-2-(4-Метоксифенiл) циклопропанамiн, [R- (R*, R*)]-2,3-дигiдроксибутандiоат (1:1)

Амiн одержували згiдно з способом прикладу 19, стадiя i) з використанням продукту стадiї а). Амiн розчиняли в етанолi (5мл) та додавали розчин L-винної кислоти (0,75г) в етанолi (5мл). Через 20 хвилин твердий продукт збирали i перекристалiзовували (iзопропанол/вода 3:1), одержуючи зазначену у пiдзаголовку сполуку у виглядi безбарвних голок. Т.пл. 192-3°C.

ЯМР δ H (d₆-DMCO) 7,05 (2H, д), 6,85 (2H, д), 3,91 (2H, с), 3,71 (3H, с), 2,70-2,60 (1H, м), 2,15-2,07 (1H, м), 1,22-1,08 (1H, м), 1,03 (1H, дд).

c) [1S-[1 α ,2 β ,3 β ,4 α (1S*,2R*)]]-4-[7-[[2-(4-метоксифенiл)циклопропiл]амiно]-5-(пропiлтио)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]пiримiдин-3-iл]-циклопентан-1,2,3-триол

Зазначену в заголовку сполуку одержували у спiсiб прикладу 12, стадiя (е) з використанням продуктiв стадiї (b) i продукту прикладу 19, стадiя (е).

Мас-спектр (APCI) 473 (M+H⁺, 100%)

ЯМР δ H (d₆-DMCO) 0,83 (3H, т, J=7,2 Гц), 1,20-2,25 (6H,м), 2,50-2,60 (1H, м), 2,81-3,04 (2H, м), 3,06-3,17 (1H, м),

3,33 (3H, с), 3,73 (1H, уш. с), 3,91-3,98 (1H, м), 4,60-4,70 (1H, м), 4,90-5,13 (4H, м), 6,86 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,14 (2H, д, J=8,7 Гц), 9,30 (1H, д, J=4,2 Гц).

Приклад 21

[1S-[1 α ,2 β ,3 β ,4 α (1S*,2R*)]]-4-[7-[[2-(4-Метилфенiл)циклопропiл] амiно]-5-(пропiлтио)-3H-1,2,3-триазоло [4,5-d]пiримiдин-3-iл]-циклопентан-1,2,3-триол

a) [1R-(транс)]-2-(4-метилфенiл) циклопропанкарбонова кислота

Одержували згiдно з способом прикладу 20, стадiя а) з використанням 4-метил-1-етенiлбензолу.

Мас-спектр (APCI) 175 (M-H⁺, 100%)

b) [1R-(транс)]-2-(4-Метилфенiл) циклопропанамiн, [R- (R*, R*)]-2,3-дигiдроксибутандiоат (1:1)

Одержували у спiсiб прикладу 20, стадiя b) з використанням продукту стадiї а).

ЯМР δ H (d₆-DMCO) 7,08 (2H, д), 7,00 (2H, д), 3,98 (2H, с), 2,75-2,65 (1H, м), 2,50 (3H, с), 2,30-2,20 (1H, м), 1,30-1,22 (1H, м), 1,09 (1H, дд)

c) [1S-[1 α ,2 β ,3 β ,4 α (1S*,2R*)]]-4-[7-[[2-(4-метилфенiл)циклопропiл]амiно]-5-(пропiлтио)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]пiримiдин-3-iл]-циклопентан-1,2,3-триол

Зазначену в заголовку сполуку одержували у спiсiб прикладу 11, стадiя (а) з використанням продуктiв стадiї (b) i продукту прикладу 19, стадiя (е).

Мас-спектр (APCI) 457 (M+H⁺, 100%)

ЯМР δ H (d₆-DMCO) 0,99 (3H, т, J=7,2 Гц), 1,30-1,40 (1H, м), 1,45-1,54 (1H, м), 1,50 i 1,70 (2H, секстет, J=7,2 Гц), 1,87-1,94 (1H, м), 2,07-2,12 (1H, м), 2,27 (3H, с), 2,54-2,61 (1H, м), 2,83-2,99 (2H, м), 3,15-3,17 (1H, м), 3,78 (1H, уш. с), 3,93 (1H, уш. с), 4,66-4,67 (1H, м), 4,91-5,11 (4H, м), 7,09 (4H, уш. с), 9,35 (1H, уш. с).

Приклад 22

[1S-[1 α ,2 β ,3 β ,4 α (1S*,2R*)]]-4-[7-[[2-(4-Хлорфенiл)циклопропiл]амiно]-5-(пропiлтио)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]пiримiдин-3-iл]-циклопентан-1,2,3-триол

a) [1R-[1 α (S*),2 β]]-N-[2-(4-хлорфенiл)циклопропiл]-2-метокси-2-фенiлацетамiд i [1S-[1 α (R*),2 β]]-N-[2-(4-хлорфенiл)циклопропiл]-2-метокс-2-фенiлацетамiд

До розчину (S)- α -метоксифенiлоцтової кислоти (2,00г) в дихлорметанi (100мл)/DMF (10мл) додавали оксалiлхлорид (4,00мл). Реакцiйну сумiш перемiшували при кiмнатнiй температурi протягом 4 годин, потiм концентрували i залишок азеотропно вiдганяли з дихлорметаном (3x10мл). Одержане масло переносили в дихлорметан (4мл) i обробляли розчином 2-(4-хлорфенiл)циклопропiламину (одержаного, як описано С. Kaiser et al., J. Med. Pharm. Вiи., 1962, 5, 1243) (1,86г) в пiридинi (8мл). Реакцiйну сумiш перемiшували при кiмнатнiй температурi протягом 30 хвилин, потiм розподiляли мiж дихлорметаном (500мл) i водою (500мл). Органiчну фазу сушили, концентрували i залишок очищали (SiO₂, iзогексан:етилаце-тат:оцтова кислота 66:33:1), одержуючи [1S-[1 α (R*),2 β]]-N-[2-(4-хлорфенiл)циклопропiл]-2-метокси-2-фенiлацетамiд (1,23г).

Мас-спектр (APCI, негативна iонiзацiя) 314 (M-H⁺, 100%)

Подальше елювання з колонки давало [1R-[1 α (S*),2 β]]-N-[2-(4-хлорфенiл)циклопропiл]-2-метокси-2-фенiлацетамiд (1,40г).

Мас-спектр (APCI, негативна iонiзацiя) 314 (M-H⁺, 100%)

b) (1R-траис)-2-(4-Хлорфенiл)циклопропанамiн

Розчин[1R-[1 α (S*),2 β]]-N-[2-(4-хлорфенiл)циклопропiл]-2-метокси-2-фенiлацетамiду (1,10г) (одержаного, як описано в стадiї (а)) в 1,4-дiоксанi (20мл), що мiстить 5М HCl (водн.) (40мл) нагрiвали при кипiннi iз зворотним холодильником протягом 18 годин. Реакцiйну сумiш концентрували i залишок розподiляли мiж водою i дiетиловим ефiром. Водну фазу обробляли 2М водним розчином гiдроксиду натрiю (100мл), потiм екстрагували дiетиловим ефiром (2x100мл). Органiчну фазу концентрували, одержуючи зазначену у пiдзаголовку сполуку (0,55г). Оптичне обертання -138,3° (с=0,2 метанол).

c) [1S-[1 α ,2 β ,3 β ,4 α (1S*,2R*)]]-4-[7-[[2-(4-Хлорфенiл)циклопропiл] амiно]-5-(пропiлтио)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]пiримiдин-3-iл]-циклопентан-1,2,3-триол

Зазначену в заголовку сполуку одержували у спiсiб прикладу 12, стадiя (е) з використанням продуктiв стадiї (b) i прикладу 19, стадiя (е).

Мас-спектр (APCI) 477/479 (M+H⁺, 100%)
ЯМР δH (d₆-ДМСО) 0,99 (3H, т, J=7,2 Гц), 1,30-1,40 (1H, м), 1,48 і 1,68 (2H, секстет, J=7,2 Гц), 1,52-1,60 (1H, м),

1,87-1,94 (1H, м), 2,10-2,15 (1H, М), 2,50-2,60 (1H, м), 2,76-3,15 (2H, м), 3,13-3,21 (1H, м), 3,73 (1H, уш. с), 3,93 (1H, уш. с), 4,60-4,68 (1H, м), 4,89-5,11 (4H, м), 7,22 (2H, д, J=8,4 Гц), 7,33 (2H, д, J=8,4 Гц), 9,35 (1H, уш. с)

Приклад 23

2-[[[1S-[1α,2β,3β,4α(1S*,2R*)]]-2,3-Дигідрокси-4-[7-[2-фенілциклопропіл)аміно]-5-(пропілтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-циклопентил]окси]ацетамід

а) [3aR-(3α,4α,6α (1R*,2S*), 6α)]-6-[7-[N-[(2,4-Диметоксифеніл)метил-(2-фенілциклопропіл)аміно]-5-(пропілтіо)-3Н-1,2,3-триазоло [4,5-d] піримідин-3-іл] -тетрагідро-2,2-диметил-4Н-циклопента-1,3-діоксол-4-ол

До розчину продукту прикладу 12, стадія (f) (4,50г) в ацетоні (100мл) додавали 2,2-диметоксипропан (12,60мл) і п-толуолсульфонову кислоту (2,34г) і реакційну суміш перемішували протягом 1 години. Очистка (SiO₂, етилацетат:ізогексан 2:7 в якості елюенту) приводила до зазначеної у підзаголовку сполуки (4,34г).

Мас-спектр (APCI) 633 (M+H⁺, 100%)

б) 1,1-Диметилетилловий ефір 2-[[[3aR-(3α, 4α, 6α, 6α(1R*,2S*))]-6-[7-[N-(2,4-Диметоксифеніл) метил-(2-фенілциклопропіл) аміно]-5-(пропілтіо)-3Н-1,2,3-триазоло [4,5-d]піримідин-3-іл]-тетрагідро-2,2-диметил-4Н-циклопента-1,3-діоксол-4-іл]окси] оцтової кислоти

До розчину продукту стадії (а) (0,40г) в толуолі (3,00мл) додавали 5М NaOH (3,00мл) і бромід тетрабутиламонію (31мг). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин, потім додавали диметилсульфоксид (0,18мл) і 1,1-диметилетил-2-бромацетат і перемішування продовжували ще 4 години. Толуоловий шар відділяли і концентрували. Очистка (SiO₂, етилацетат: ізогексан 1:3 в якості елюенту) приводила до зазначеної у заголовку сполуки (0,41г).

Мас-спектр (APCI) 747 (M+H⁺, 100%)

с) 2-[[[1S-[1α,2β,3β,4α(1S*,2R*)1]-2,3-Дигідрокси-4-[6-[7-(2-фенілциклопропіл) аміно]-5-(пропілтіо)-3Н-1,2,3-триазоло [4,5-d] піримідин-3-іл]-циклопент-1-іл] окси] оцтова кислота

Зазначену у підзаголовку сполуку одержували згідно з способом прикладу 2, стадія (b).

Мас-спектр (APCI) 501 (M+H⁺, 100%)

д) 2-[[[1S-[1α,2β,3β,4α(1S*,2R*)]]-2,3-Дигідрокси-4-[7-[2-фенілциклопропіл) аміно]-5-(пропілтіо)-3Н-1,2,3-триазоло [4,5-d] піримідин-3-іл]-циклопентил] окси] ацетамід

Одержували у спосіб прикладу 16 з використанням продукту стадії (с). Очистка (ВЕРХ, Novapak® C18 колонка, 0,1%-ний водний ацетат амонію:ацетонітрил, 63:37) давала зазначену в заголовку сполуку (0,04г).

Мас-спектр (APCI) 501 (M+H⁺, 100%)

ЯМР δH (d₆-ДМСО) 9,35 (1H, д), 7,33-7,16 (7H, м), 5,20 (2H, уш. м), 5,00-4,90 (1H, кв), 4,55 (1H, м), 4,05 (1H, уш. с), 3,85 (2H, с), 3,80 (1H, м), 3,20 (1H, уш. м), 3,15 (1H, м), 3,00-2,90 (1H, м), 1,91 (1H, м), 1,51 (3H, м), 1,31 (1H, м), 0,81 (3H, т).

Приклад 24

[1S-[1α,2β,3β,4α(1S*,2R*)]]-4-[7-[2-(3-Метоксифеніл)циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3Н-1,2,3-триазоло [4,5-d] піримідин-3-іл]-циклопентан-1,2,3-отриол

а) Гідрохлорид [3aR-(3α,4β,6β,6αβ)]-6-аміно-тетрагідро-2,2-диметил-4Н-циклопента-1,3-діоксол-4-олу

Продукт прикладу 19, стадія (b) (17,37 г) в 6М HCl (100мл) і метанолі (500мл) перемішували протягом 18 годин. Суміш упарювали, а потім азеотропно відганяли з толуолом (4x200мл), одержуючи безбарвний порошок (8,67г). Цей твердий продукт суспендували в ацетоні (250мл), що містить 2,2-диметоксипропан (25мл) і концентровану HCl (0,2мл), потім нагрівали при кипінні із зворотним холодильником протягом 2 годин. Суміш охолоджували, упарювали і азеотропно відганяли з толуолом (3x200мл). Залишок розчиняли в 20%-ній оцтовій кислоті і перемішували протягом 2 годин. Суміш упарювали і азеотропно відганяли з толуолом (4x200мл), одержуючи зазначену у підзаголовку сполуку (10,1г).

Мас-спектр (APCI) 174 (M+H⁺, 100%)

б) [3aR-(3α,4α 6α,6α)]-6-[[6-хлор-5-нітро-2-(пропілтіо)-пхримхдин-4-іл]аміно]-тетрагідро-2,2-диметил-4Н-циклопента-1,3-діоксол-4-ол

Розчин продукту стадії (а) (10,0г) і N,N-діізопропіле-тиламіну (35мл) в ТГФ (600мл) перемішували протягом 1 години. Суміш фільтрували і розчин додавали протягом 1 години до розчину 4,6-дихлор-5-нітро-2-(пропілтіо)-піримідину (одержаного, як описано в W09703084), (25,57г) в ТГФ (1000мл) і перемішували ще 2 години. Об'єм розчинника зменшували у вакуумі і додавали етилацетат (1000мл). Суміш промивали водою і органічні шари сушили (MgSO₄), упарювали і очищали (SiO₂, ізогексан-етилацетат в якості елюенту), одержуючи зазначену у підзаголовку сполуку (14,22г).

Мас-спектр (APCI) 405 (M+H⁺, 100%)

с) [3aR-(3α,4α,6α,6α)]-6-[[5-аміно-6-хлор-2-пропілтіопіримідин-4-іл]аміно]-тетрагідро-2,2-диметил-4Н-циклопента-1,3-діоксол-4-ол

Зазначену у підзаголовку сполуку одержували у спосіб прикладу 12, стадія (b) з використанням продукту стадії (b).

Мас-спектр (APCI) 375 (M+H⁺, 100%)

д) [3aR-(3α,4α,6α,6α)]-6-[[7-Хлор-5-(пропілтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-тетрагідро-2,2-диметил-4Н-циклопента-1,3-діоксол-4-ол

Зазначену у підзаголовку сполуку одержували у спосіб прикладу 12, стадія (с) з використанням продукту стадії (с). Мас-спектр (APCI) 386 (M+H⁺, 100%)

е) Гідрохлорид (1R-транс)-2-(3-метоксифеніл)циклопропанаміну

Зазначену у підзаголовку сполуку одержували згідно з способом прикладу 19, стадія (i) з використанням (1R-транс)-2-(3-метоксифеніл)-циклопропанкарбонової кислоти (одержаної, як описано Vallgaard et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans., 1, 1994, 461-70). Продукт перенесли в 2н HCl і сушили виморожуванням, одержуючи гідрохлоридну сіль.

Мас-спектр (APCI) 164 (M+H⁺, 100%)
f) [1S-[1α,2β,3β,4α(1S*,2R*)]]-4-[7-[[2-(3-Метоксифеніл)циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-циклопентан-1,2,3-триол

До суспензії продукту стадії (d) (0,40г) і стадії (e) (0,28г) в дихлорметані (20мл) додавали N,N-діізопропілети-ламін (0,89мл), одержаний розчин потім перемішували при кімнатній температурі протягом 7 годин. Реакційну суміш концентрували і залишок переносили в суміш метанол (45мл)/2N HCl (5мл), потім цей розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш концентрували і залишок розподіляли між водою (50мл) і дихлорметаном (50мл), органічну частину сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували. Продукт очищали (ВЕРХ, Novapak® C18 колонка, 0,1%-ний водний ацетат амонію:ацетонітрил, 50:50), одержуючи заачену в заголовку сполуку (0,44г).

Мас-спектр (APCI) 473 (M+H⁺, 100%)

ЯМР δH (d₆-DMCO) 9,39 (1H, д, J=4,0 Гц), 7,23-6,81 (4H, м), 5,17-4,97 (4H, м), 4,74-4,69 (1H, м), 4,00 (1H, уш. с), 3,84 (1H, уш. с), 3,79 (3H, уш. с), 3,29-3,26 (1H, м), 3,06-2,87 (2H, м), 2,69-2,61 (1H, м), 2,19-2,14 (1H, м), 2,00-1,94 (1H, м), 1,76-1,51 (3H, м), 1,42-1,29 (1H, м), 0,87 і 1,05 (3H, т, J=7,6 Гц).

Приклад 25

[1S-[1α,2β,3β,4α(1S*,2R*)]]-4-[7-[[2-(3-метилфеніл)циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-циклопентан-1,2,3-триол

a) (1R-транс)-2-(3-Метилфеніл) циклопропанкарбонова кислота

Одержували згідно з способом прикладу 20, стадія a) з використанням 1-етеніл-3-метилбензолу.

Мас-спектр (APCI) 175 (M-H⁺, 100%)

b) (1R-транс)-2-(3-Метилфеніл) циклопропанамін, [R-(R*,R*)]-2,3-дигідроксибутандіоат (1:1)

Одержували згідно з способом прикладу 20, стадія b) з використанням продукту стадії a).

ЯМР δH (d₆-DMCO) 7,17 (1H, т), 6,98 (1H, д), 6,93-6,89 (2H, м), 3,93 (2H, с), 2,70-2,66 (1H, м), 2,27 (3H, с), 2,13-2,08 (1H, м), 1,24-1,19 (1H, м), 1,19-1,09 (1H, м)

c) [1S-[1α,2β,3β,4α(1S*,2R*)]]-4-[7-[[2-(3-Метилфеніл)циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-циклопентан-1,2,3-триол

Зазначену в заголовку сполуку одержували у спосіб прикладу 24, стадія (f) з використанням продуктів стадії (b) і прикладу 24, стадія (d).

Мас-спектр (APCI) 473 (M+n\ 100%)

ЯМР δH (d₆-DMCO) 9,33 (1H, с), 7,19-7,14 (1H, м), 7,04-6,96 (3H, м), 5,12-5,10 (1H, м), 5,03-4,97 (1H, м), 4,94-4,92 (1H, м), 4,92-4,90 (1H, м), 4,69-4,64 (1H, м), 3,94-3,92 (1H, м), 3,78 (1H, с), 3,20-3,17 (1H, м), 2,97-2,85 (2H, м), 2,62-2,58 (1H, м), 2,29 (3H, с), 2,05-2,10 (1H, м), 1,97-1,83 (1H, м), 1,54-1,47 (2H, м), 0,84-0,79 (3H, т).

Приклад 26

[1S-[1α,2β,3β,4α(1S*,2R*)]]-4-[7-[[2-(3-Хлорфеніл)циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-циклопентан-1,2,3-триол

a) [3aS-[1(E), 3aα, 6α, 7aβ]]-1-[3-(3-Хлорфеніл)-1-оксо-2-пропеніл]гексагідро-8,8-диметил-3H-3a,6-метало-2,1-бензизо-триазол-2,2-діоксид

Зазначену у підзаголовку сполуку одержували у спосіб прикладу 19, стадія (f) з використанням 3-(3-хлорфеніл)-2-пропенової кислоти.

Мас-спектр (APCI) 382/380 (M+H⁺), 153 (100%)

b) [3aS-[1 (1S*,2S*), 3aα, 6α, 7aβ]]-1-[[2- (3-Хлорфеніл) циклопропіл] карбоніл] -гексагідро-8,8-длметил-3H-3a, 6-метано-2,1-бензлзотриазол-2,2-діоксид

Зазначену у підзаголовку сполуку одержували у спосіб прикладу 19, стадія (d) з використанням продукту стадії (a).

Мас-спектр (APCI) 396/394 (M+H⁺), 411 (100%)

c) (1R-транс)-2-(3-Хлорфеніл)циклопропанкарбонова кислота

Зазначену у підзаголовку сполуку одержували згідно з способом прикладу 19, стадія h) з використанням продукту стадії (b).

Мас-спектр (APCI) 195/197 (M-H⁺, 195 (100%)

d) (1R-транс)-2-(3-Хлорфеніл) циклопропанамін, [R- (R*, R*)]-2,3-дигідроксибутандіоат (1:1)

Зазначену у підзаголовку сполуку одержували згідно з способом прикладу 20, стадія b) з використанням продукту стадії c).

ЯМР δH (d₆-DMCO) 1,13-1,23 (2H, м), 2,10-2,20 (1H, м), 2,70-2,74 (1H, м), 3,95 (2H, с), 7,08-7,32 (4H, м)

e) [1S-[1α,2β,3β, 4α (1S*,2R*)]]-4-[7-[[2-(3-хлорфеніл)циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-циклопентан-1,2,3-триол

Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно з способом прикладу 24, стадія (f) з використанням продуктів стадії (d) і прикладу 24, стадія (d).

Мас-спектр (APCI) 477/479 (M+H⁺), 477 (100%)

ЯМР δH (d₆-DMCO) 7,33-7,15 (4H, м), 5,00-4,93 (1H, м), 4,68-4,65 (1H, м), 3,94 (1H, уш. с), 3,79 (1H, уш. с), 3,20 (1H, уш. с), 2,97-2,79 (2H, м), 2,64-2,56 (1H, м), 2,26-2,13 (1H, м), 1,92-1,88 (1H, м), 1,70-1,40 (4H, м), 0,98 (3H, т, J=7,2 Гц)

Приклад 27

[1S-[1α,2β,3β,4α(1S*,2R*)]]-4-[7-[[2-(3-нітрофеніл)циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-циклопентан-1,2,3-триол

c) (1R-транс)-2- (3-Нітрофеніл) циклопропанкарбонова кислота

Одержували у спосіб прикладу 20, стадія a) з використанням 3-нітrostиrolу.

Мас-спектр (APCI) 206 (M-H⁺, 100%)

d) (1R-транс)-2-(3-Нітрофеніл) циклопропіламін, [R-(R*,R*)]-2,3-дигідроксибутандіоат (1:1)

Одержували згідно з способом прикладу 20, стадія (b) з використанням продукту стадії a).

ЯМР δ H (d_6 -ДМСО) 8,06-7,98 (2H, м), 7,62-7,53 (2H, м), 4,00 (2H, с), 2,84-2,77 (1H, м), 2,41-2,34 (1H, м), 1,41-1,32 (1H, м), 1,32-1,23 (1H, м)

с) [3aR-(3aa,4a,6a (1R*,2S*), 6aa)]-6-[7-[2-[(3-Нітрофеніл) циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d] піримідин-3-іл] -тетрагідро-2,2-диметил-4H-циклопентан-1,3-діоксол-4-ол

Одержували у спосіб прикладу 1, стадія (а) з використанням продукту стадії (b) і продукту прикладу 24, стадія (b).

д) [1S-[1 α ,2 β ,3 β ,4 α (1S*,2R*)]]-4-[7-[2-(3-Нітрофеніл)циклопропіл] аміно]-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d] піримідин-3-іл] -циклопентан-1,2,3-триол

Одержували у спосіб прикладу 1, стадія (b) з використанням продукту стадії (с). Т. пл. 112-4°C.

Мас-спектр (APCI) 488 (M+H⁺, 100%)

ЯМР δ H (d_6 -ДМСО) 9,43 (1H, д), 8,08-8,01 (2H, м), 7,70-7,56 (1H, м), 5,13-4,87 (4H, м), 4,69-4,60 (1H, м), 3,97-3,76 (2H, м), 3,31-3,04 (1H, м), 2,93-2,77 (2H, м), 2,54-2,51 (1H, м), 2,38-2,28 (1H, м), 1,97-1,88 (2H, м), 1,63-1,38 (3H, м), 0,76 (3H, т).

Приклад 28

[1S-[1 α ,2 β ,3 β ,4 α (1S*,2R*)]]-4-[7-[2-(4-Феноксифеніл)циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-циклопентан-1,2,3-триол

а) (1R-транс)-2-(4-феноксифеніл)циклопропанкарбонова кислота

Одержували у спосіб прикладу 20, стадія (а) з використанням 1-етеніл-4-феноксibenзолу.

б) (1R-транс)-2-(4-Феноксифеніл)циклопропанамін, [R-(R*, R*)]-2,3-дигідроксибутандіоат (1:1)

Одержували згідно з способом прикладу 20, стадія (b) з використанням продукту стадії а).

с) [1S-[1 α ,2 β ,3 β , 4 α (1S*,2R*)]]-4-[7-[2-(4-Феноксифеніл) циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d] піримідин-3-іл] -циклопентан-1,2,3-триол

Одержували у спосіб прикладу 24, стадія (f) з використанням продукту стадії (b) і продукту прикладу 24, стадія (d).

Мас-спектр (APCI) 534 (M+H⁺, 100%)

ЯМР δ H (d_6 -ДМСО) 9,35 (1H, д), 7,41-7,35 (2H, м), 7,25-7,22 (2H, м), 7,14-7,09 (1H, м), 6,99-6,94 (4H, м), 5,12-5,11 (1H, м), 5,04-5,01 (1H, м), 4,94-4,91 (2H, м), 4,67-4,64 (1H, м), 3,94-3,92 (1H, м), 3,80 (1H, с), 3,20-3,17 (1H, м), 2,99-2,87 (2H, с), 2,62-2,57 (1H, м), 2,19-2,10 (1H, м), 1,99-1,90 (1H, м), 1,56-1,49 (2H, м), 1,32-1,30 (1H, м), 0,85 (3H, т)

Приклад 29

[1S-[1 α ,2 β ,3 β ,4 α (1S*,2R*)]]-4-[7-[2-(3-Феноксифеніл)циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-циклопентан-1,2,3-триола 1-Етеніл-3-феноксibenзол

Суспензію броміду трифенілметилфосфонію (25,23г) і трет-бутоксиду калію (1М розчин в тетрагідрофурані) (75,67мл) перемішували при 0°C протягом 0,5 години. До суміші додавали 3-феноксibenзальдегід (10,0г) в ТГФ (10мл) і реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 4 годин. Додавали розчин хлориду амонію і суміш екстрагували діетиловим ефіром. Органічні екстракти об'єднували, промивали водою, сушили і концентрували. Очистка (SiO₂, ізогексан:етилацетат 4:1 в якості елюенту) давала зазначену в заголовку сполуку (7,12г).

ЯМР δ H (CDCl₃) 7,78-7,65 (1H, м), 7,58-7,41 (1H, м), 7,36-7,26 (3H, м), 7,16-7,06 (2H, м), 7,04-7,00 (2H, м), 6,92-6,88 (1H, м), 6,72-6,62 (1H, м), 5,75 (1H, д), 5,27 (1H, м).

б) (1R-транс) -2-(3-(Феноксифеніл)циклопропанкарбонова кислота

Одержували у спосіб прикладу 20, стадія а) з використанням продукту стадії (а).

Мас-спектр (APCI) 253 (M-H⁺, 100%)

с) (1R-транс)-2-(3-феноксифеніл) циклопропанамін, [R-(R*, R*)]-2,3-дигідроксибутандіоат (1:1)

Одержували у спосіб прикладу 20, стадія b) з використанням продукту стадії (b).

ЯМР δ H (d_6 -ДМСО) 7,42-7,36 (2H, м), 7,31-7,25 (1H, м), 7,16-7,11 (1H, м), 7,00-6,96 (2H, м), 6,90-6,88 (1H, м), 6,81-6,77 (2H, м), 3,94 (2H, с), 2,71-2,66 (1H, м), 2,14-2,11 (1H, м), 1,26-1,20 (1H, м), 1,15-1,11 (1H, м).

д) [1S-[1 α ,2 β ,3 β ,4 α (1S*,2R*)]]-4-[1-[2-(3-Феноксифеніл)циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-циклопентан-1,2,3-триол

Одержували у спосіб прикладу 24, стадія (f) з використанням продукту стадії (с) і продукту прикладу 24, стадія (d).

Мас-спектр (APCI) 534 (M+H⁺, 100%)

ЯМР δ H (d_6 -ДМСО) 9,35 (1H, д), 7,41-7,36 (2H, м), 7,32-7,27 (1H, т), 7,15-7,10 (1H, м), 7,01-6,95 (3H, м), 6,90 (1H, м), 6,82-6,79 (1H, м), 5,12-5,10 (1H, м), 5,03-5,01 (1H, м), 4,93-4,91 (2H, м), 4,68-4,64 (1H, м), 3,94-3,92 (1H, м), 3,78 (1H, с), 3,20 (1H, м), 2,97-2,85 (2H, м), 2,61-2,57 (1H, м), 2,18-2,13 (1H, м), 1,96-1,92 (1H, м), 1,55-1,47 (2H, м), 1,35-1,32 (1H, м), 0,83 (3H, т).

Приклад 30

1S-[1 α ,2 β ,3 β ,4 α (1S*,2R*)]]-4-[7-[2-(3-Амінофеніл)циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-циклопентан-1,2,3-триол

Суспензію 5% паладію на вугіллі (40мг) і продукту прикладу 27. Стадія (d) (114мг) в етанолі (10мл) перемішували під тиском двох атмосфер водню протягом 20 годин. Суміш фільтрували і очищали (SiO₂, ізогексан:ацетон 1:1 в якості елюту), одержуючи зазначену в заголовку сполуку (71мг).

Мас-спектр (APCI) 458 (M+H⁺, 100%)

ЯМР δ H (d_6 -ДМСО) 9,27 (1H, д), 6,91 (1H, т), 6,39-6,29 (3H, м), 5,16-5,07 (1H, м), 5,06-4,88 (5H, м), 4,70-4,59 (1H, м), 3,95-3,90 (1H, м), 3,84-3,75 (1H, м), 3,21-2,83 (3H, м), 2,64-2,53 (1H, м), 2,02-1,87 (2H, м), 1,72-1,11 (4H, м), 0,86 (3H, т).

Приклад 31

[1S-(1 α ,2 α ,3 β ,5 β)]-3-[7-(Бутиламіно)-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-5-(3-гідроксипропокси)-циклопентан-1,2-діол

а) N-Бутил- (2,4-диметоксифеніл)метамамін

Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно з способом прикладу 12, стадія (d) з використанням бутиламіну.

ЯМР δ H (CDCl₃) 0,90 (3H, т, J=7,2 Гц), 1,33 (2H, секстет, J=7,2 Гц), 1,48 (2H, м), 2,57 (2H, м), 3,71 (2H, м), 3,80 (3H, с), 3,81 (3H, с), 6,41-6,46 (2H, м), 7,12 (1H, д, J=8,1 Гц).

b) (1S-цис)-[4-[7-[N-Бутил-[(2,4-диметоксифеніл)метил]аміно]-5-(пропілтіо)-3E-1,2,3-триазоло [4,5-d]піримідин-3-іл] -2-циклопентен-1-ол

Зазначену у підзаголовку сполуку одержували у спосіб прикладу 12, стадія (e) з використанням продуктів стадії (a) і прикладу 12, стадії с).

Мас-спектр (APCI) 499 (M+H⁺, 100%)

c) [3aR-(3a α ,4 α ,6 α ,6a α)]-6-[7-[N-бутил-[(2,4-диметоксифеніл)метил]аміно]-5-(пропілтіо) -3H-1,2,3-триазоло[4,5-d] піримідин-3-іл]-тетрагідро-2,2-диметил-4H-циклопента-1,3-діоксол-4-ол

Зазначену у підзаголовку сполуку одержували у спосіб прикладу 15, стадія (c) з використанням продукту стадії (b). Мас-спектр (APCI) 573 (M+H⁺, 100%)

d) [3aS- (3a α ,4 α ,6 α ,6a α)]-N-Бутил-N-[(2,4-диметоксифеніл)метил]-3-[[[(тетрагідро-2H-піран-2-іл) окси]пропіл]окси]-2,2-диметил-4H-циклопента-1,3-діоксол-4-іл] -5- (пропілтіо) -3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-7-амін

Зазначену у підзаголовку сполуку одержували у спосіб прикладу 13, стадія (a) з використанням продукту стадії (c) і 2-(3-бромпропокси)-2H-тетрагідропірану, за винятком того, що реакцію проводили протягом 18 годин при температурі кипіння із зворотним холодильником.

Мас-спектр (APCI) 715 (M+H⁺, 100%)

e) [1S- (1 α ,2 α ,3 β ,5 β)]-3-[7-(Бутиламіно)-5- (пропілтіо) -3H-1,2,3-триазоло [4,5-d]піримідин-3-іл]-5-(3-гідроксипропокси)-циклопентан-1,2-діол

Зазначену в заголовку сполуку одержували у спосіб прикладу 2, стадія (b) з використанням продукту стадії (d).

Мас-спектр (APCI) 441 (M+H⁺, 100%)

ЯМР δ H (d₆-DMCO) 0,91 (3H, т, J=7,5 Гц), 0,99 (3H, т, J=7,5 Гц), 1,34 (2H, секстет, J=7,2 Гц), 1,58-1,74 (6H, м), 2,02 (1H, м), 2,62 (1H, м), 3,08 (2H, м), 3,44-3,56 (6H, м), 3,70 (1H, м), 3,91 (1H, м), 4,40 (1H, т, J=5,1 Гц), 4,54-4,59 (1H, м), 4,95 (1H, кв, J=9,0 Гц), 5,03 (1H, д, J=3,9 Гц), 5,10 (1H, д, J=6,3 Гц), 8,97 і 8,60 (1H, т, J=5,4 Гц).

Приклад 32

[1S-[1 α ,2 α ,3 β ,5 β (1S*,2R*)]]-3-(2-Гідроксіетокси)-5-[7-[(2-фенілциклопропіл)аміно]-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-циклопентан-1,2-діол

a) N-[(2,4-Диметоксифеніл)метил]-N-(2-фенілциклопропокси)-3-[3aS-(3a α , 4 α (1S*,2R*), 6 α , 6a α)]-[[[(тетрагідро-2H-піран-2-іл) окси] етил] окси]-2,2-диметил-4H-циклопента-1,3-діоксол-4-іл]-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-7-амін

Зазначену у підзаголовку сполуку одержували у спосіб прикладу 31, стадія (d) з використанням продукту прикладу 23, стадія (a) і 2-(2-брометокси)-2H-тетрагідропіран (одержували згідно з способом K. F. Bernady et al., J. Org. Chem., 1979, 44, 1438).

Мас-спектр (APCI) 761 (M+H⁺, 100%)

b) [1S- [1 α ,2 α ,3 β ,5 β (1S*,2R*)]]-3- (2-Гідроксіетокси) -5-[7-[(2-фенілциклопропіл) аміно]-5-(пропілтіо) -3H-1,2,3-триазоло [4,5-d]піримідин-3-іл] -циклопентан-1,2-діол

Зазначену в заголовку сполуку одержували у спосіб прикладу 2, стадія (b) з використанням продукту стадії (a).

Мас-спектр (APCI) 487 (M+H⁺, 100%)

ЯМР δ H (d₆-DMCO) 9,36 (1H, д, 4,0 Гц), 7,31-7,27 (2H, м), 7,20-7,16 (3H, м), 5,13 (1H, Д, J=6,4 Гц), 5,06 (1H, д, J=4,0 Гц), 4,97 (1H, кв, J=9,2 Гц), 4,63-4,55 (2H, м), 3,94 (1H, ушир.), 3,75 (1H, м), 3,52-3,47 (4H, м), 3,21 (1H, м), 2,96-2,93 (1H, м), 2,85-2,82 (1H, м), 2,58-2,70 (1H, м), 2,13 (1H, м), 2,03 (1H, м), 1,54-1,46 (3H, м), 1,36-1,31 (1H, м), 0,80 (3H, т, J=7,6 Гц).

Приклад 33

[1S-[1 α ,2 α ,3 β ,5 β (1S*,2R*)]]-3-(Гідроксиметил)-5-[7-[[2-(4-метоксифеніл)циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-циклопентан-1,2-діол

a) [3aR- (3a α , 4 α , 6 α (1R*,2S*), 6a α)]-Тетрагідро-6-[7-[[2-(4-метоксифеніл)циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо) -3H-1,2,3-триазоло [4,5-d] піримідин-3-іл] -2,2-диметил-4H-циклопента-1,3-діоксол-4-метанол

Одержували у спосіб прикладу 1, стадія a) з використанням продукту прикладу 20, стадія (b).

Мас-спектр (APCI) 527 (M+H⁺, 100%)

b) [1S-[1 α ,2 α ,3 β ,5 β (1S*,2R*)]]-3-(Гідроксиметил)-5-[7-[[2-(4-метоксифеніл) циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло [4,5-d]піримідин-3-іл]-циклопентан-1,2-діол

Одержували у спосіб прикладу 1, стадія b) з використанням продукту стадії (a).

Мас-спектр (APCI) 487 (M+H⁺, 100%)

ЯМР δ H (d₆-DMCO) 9,28 (1H, д), 7,14 (4H, д), 6,85 (2H, д), 5,00-4,95 (2H, м) 4,75-4,68 (2H, м), 4,47-4,40 (1H, м), 3,88 (1H, кв), 3,73 (3H, с), 3,50-3,40 (2H, м), 3,13-2,80 (3H, м), 2,27-2,02 (3H, м), 1,90-1,77 (1H, м), 1,60-1,40 (3H, м), 1,28-1,20 (1H, м), 0,85 (3H, т).

Приклад 34

[1R-[1 α ,2 α ,3 β (1R*,2S*),5 β]]-3-[7-[[2-(4-Хлорфеніл)циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-5-(гідроксиметил)-циклопентан-1,2-діол

a) [3aR- (3a α ,4 α ,6 α (1R*,2S*),6a α)]-6-[7-[[2- (4-Хлорфеніл)циклопропіл] аміно] -5- (пропілтіо) -3H-1,2,3-триазоло [4,5-d] піримідин-3-іл] -тетрагідро-2,2-диметил-4H-циклопента-1,3-діоксол-4-метанол

Одержували у спосіб прикладу 1, стадія a) з використанням продукту прикладу 22, стадія b) і 1,4-діоксану в якості розчинника.

Мас-спектр (APCI) 531 (M+H⁺, 100%)

ЯМР δ H (CDCl₃) 7,31-7,13 (4H, м), 5,28-5,15 (2H, м), 4,72-4,69 (1H, м), 3,82-3,65 (2H, т), 3,06-3,01 (2H, м), 2,62-2,45 (2H, м), 2,45-2,28 (1H, м), 2,21-2,07 (1H, м), 2,01-2,00 (1H, м), 1,68-1,60 (1H, м), 1,58 (3H, с), 1,40-1,35 (2H, м), 1,33 (3H, с), 0,94 (3H, т).

б) [1R-[1a,2a,3b(1R*,2S*),5b]]-3-[7-[[2-(4-Хлорфеніл)циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-5- (гідроксиметил)-циклопентан-1,2-діол

Одержували у спосіб прикладу 1, стадія б) з використанням продукту стадії б).

Мас-спектр (APCI) 491 (M+H⁺, 100%)

ЯМР δ H (d₆-DMCO) 9,33 (1H, д), 7,35-7,21 (4H, дд), 5,00-4,95 (2H, м), 4,73-4,70 (2H, м), 4,43-4,40 (1H, м), 3,88-3,87 (1H, м), 3,45 (2H, м), 3,15-3,05 (1H, м), 3,00-2,80 (2H, м), 2,27-2,00 (1H, м), 2,17-2,00 (2H, м), 1,90-1,80 (1H, м), 1,60-1,40 (4H, м), 1,40-1,30 (1H, м), 0,82 (3H, т).

Приклад 35

[1R-[1a,2a,3b(1S*,2R*),5b]]-3-[7-[[2-(3-Хлорфеніл)циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-5-(гідроксиметил)-циклопентан-1,2-діол

а) [3aR-(3aа,4a,6a(1R*,2S*), 6aа)]-6-[7-[[2-(3-Хлорфеніл)циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d] піримідин-3-іл]-тетрагідро-2,2-диметил-4H-ісхлорпента-1,3-діоксол-4-метанол

Одержували у спосіб прикладу 1, стадія а) з використанням продукту прикладу 26, стадія d) і 1,4-діоксану в якості розчинника.

Мас-спектр (APCI) 531 (M+H⁺, 100%)

б) [1R-[1a,2a,3b(1S*,2R*),5b]]-3-[7-[[2-(3-хлорфеніл)циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-5- (гідроксиметил)-циклопентан-1,2-діол

Одержували у спосіб прикладу 1, стадія б) з використанням продукту стадії а).

Мас-спектр (APCI) 491 (M+H⁺, 100%)

ЯМР δ H (d₆-fMCO) 9,34 (1H, д), 7,28-7,10 (4H, м), 5,05-4,93 (2H, м), 4,78-4,71 (2H, м), 4,48-4,40 (1H, м), 3,86-3,80 (1H, м), 4,50-4,40 (2H, м), 3,24-3,18 (1H, м), 3,00-2,80 (2H, м), 2,34-2,21 (1H, м), 2,20-2,00 (2H, м), 1,90-1,80 (1H, м), 1,60-1,38 (4H, м), 0,82 (3H, т).

Приклад 36

[1S-[1a,2a,3b,5b(1S*,2R*)]]-3-(Метоксиметил)-5-[7-[(2-фенілциклопропіл)аміно]-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-циклопентан-1,2-діол

а) [3aR-(3aа,4a,6a(1R*,2S*), 6aа)]-6-[7-[(2,4-Диметоксифеніл) метил-(2-фенілциклопропіл)аміно]-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло [4,5-d] піримідин-3-іл]-тетрагідро-2,2-диметил-4H-циклопента-1,3-діоксол-4-метанол

Одержували у спосіб прикладу 1, стадія а) з використанням продукту прикладу 12, стадія d).

Мас-спектр (APCI) 647 (M+H⁺, 100%)

б) [3aS-(3aа,4a(1S*,2R*),6a,6aа)]-N-[(2,4-Диметоксифеніл) метил]-3-[6- метоксиметил)-2,2-диметил-тетрагідро-4H-циклопента-1,3-діоксолан-4-іл]-N-(2-фенілциклопропіл) -5- (пропілтіо) -3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-7-амін

До розчину продукту стадії (а) (0,26г) і метилйодиду (0,15мл) в N,N-диметилформаміді (1,5мл) додавали гідрид натрію (31мг, 60% в маслі) і одержану суміш перемішували 2 години. Додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом, екстракти промивали водою, сушили, концентрували і очищали (SiO₂, етилизогексан: ацетон, 4:1 в якості елюенту), одержуючи зазначену в заголовку сполуку (0,12г).

Мас-спектр (APCI) 661 (M+H⁺, 100%)

с) [1S-[1a,2a,3b,5b(1S*,2R*)]]-3-(Метоксиметил)-5-[7-[(2-фенілциклопропіл)аміно]-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло [4,5-d] піримідин-3-іл]-циклопентан-1,2-діол

Одержували у спосіб прикладу 2, стадія б) з використанням продукту стадії б). Т. пл. 149-150°C.

Мас-спектр (APCI) 471 (M+H⁺, 100%)

ЯМР δ H (d₆-DMCO) 9,33 (1H, д), 7,20 (5H, м), 5,02 (1H, м), 4,81 (1H, м), 4,41 (1H, м), 3,85 (1H, м), 3,40 (2H, м), 3,28 (3H, м), 3,20 (1H, м), 2,90 (2H, м), 2,25 (2H, м), 2,13 (1H, м), 1,86 (2H, м), 1,52 (2H, м), 1,49-1,32 (2H, м), 0,83 (3H, т, J=7 Гц).

Приклад 37

[1S-[1a,2a,3b,5b(1S*,2R*)]]-3-(Гідроксиметил)-5-[5-(метилтіо)-7-[(2-фенілциклопропіл)аміно]-3H-1,2,3-триазоло [4,5-d]піримідин-3-іл]-циклопентан-1,2-діол

а) [1S- [1a,2a,3b,5b (1S*,2R*)]]-3-(Гідроксиметил)-5-[7-[(2-фенілциклопропіл)аміно]-5- (пропілсульфоніл)-3H-1,2,3-триазоло [4,5-d] піримідин-3-іл]-циклопентан-1,2-діол

Одержували у спосіб прикладу 4, стадія (а) з використанням продукту прикладу 1, стадія (b).

Мас-спектр (APCI) 489 (M+H⁺, 100%)

б) [1S-[1a,2a,3b,5b (1S*,2R*)]]-3-(Гідроксиметил)-5-[5-(метилтіо)-7-[(2-фенілциклопропіл)аміно]-3H-1,2,3-триазоло [4,5-d] піримідин-3-іл]-циклопентан-1,2-діол

Одержували у спосіб прикладу 17, стадія (b) з використанням продукту стадії (а).

Мас-спектр (APCI) 429 (M+H⁺, 100%)

ЯМР δ H (d₆-DMCO) 9,33 (1H, д), 7,31-7,15 (5H, м), 5,03-4,97 (2H, м), 4,74-4,71 (2H, м), 4,47-4,40 (1H, м), 3,91-3,878 (1H, м), 3,51-3,46 (2H, м), 3,19-3,18 (1H, м), 2,33 (3H, с), 2,29-2,24 (1H, м), 2,14-2,10 (2H, м), 1,92-1,80 (1H, м), 1,51-1,47 (1H, м), 1,35-1,32 (1H, м).

Приклад 38

[1S-[1a,2a,3b,5b(1S*,2R*)]]-3-(Гідроксиметил)-5-[7-[(2-фенілциклопропіл)аміно] -5-[(і-метилетил)тіо] -3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-циклопентан-1,2-діол

Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно з способом прикладу 4, стадія б) з використанням продукту прикладу 37, стадія а) і 1-метилетантіолу.

Мас-спектр (APCI) 457 (M+H⁺, 100%)

ЯМР δ H (d_6 -ДМСО) 9,35 (1H, c), 7,26-7,19 (5H, м), 5,00-4,97 (2H, м), 4,72 (2H, c), 4,41 (1H, c), 3,87 (1H, c), 3,60-3,64 (1H, м), 3,47 (2H, c), 3,17 (1H, c), 2,23-2,27 (1H, м), 2,09 (2H, c), 1,83-1,85 (1H, м), 1,53-1,55 (1H, м), 1,23-1,36 (1H, м), 1,15 (3H, д), 1,09 (3H, д).

Приклад 39

[1S-[1 α ,2 α ,3 β ,5 β (1S*,2R*)]]-3-(Гідроксиметил)-5-[7-[(2-фенілциклопропіл)аміно]-5-(проп-2-енілітіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-циклопентан-1,2-діол а) [1S-[1 α ,2 α ,3 β ,5 β (1S*,2R*)]]-3-(Гідроксиметил)-5-[7-[(2-фенілциклопропіл) аміно]-5-(проп-2-енілітіо)-3H-1,2,3-триазоло [4,5-d]піримідин-3-іл] -циклопентан-1,2-діол
Зазначену у підзаголовку сполуку одержували згідно з способом прикладу 4, стадія б) з використанням продукту прикладу 37, стадія а) і 2-пропен-1-тіолу. Мас-спектр (APCI) 455 (M+H⁺, 100%)

ЯМР δ H (d_6 -ДМСО) 9,00 (1H, c), 7,30-7,16 (5H, м), 5,95-5,80 (1H, м), 5,22 (1H, д), 5,04-4,98 (2H, м), 4,67 (1H, д), 4,47-4,38 (3H, м), 3,91 (1H, кв), 3,75-3,65 (2H, м), 3,55-3,48 (2H, м), 2,30-2,12 (3H, м), 1,93-1,86 (1H, м), 1,50-1,45 (1H, м), 1,34-1,28 (1H, м).

Приклад 40

[1S-[1 α ,2 α ,3 β ,5 β (1S*,2R*)]]-3-(Гідроксиметил)-5-[5-(4-метилфенілітіо)-7-[(2-фенілциклопропіл)аміно]-3H-1,2,3-ігіразоло [4,5-d] піримідин-3-іл] -циклопентан-1,2-діол

Одержували згідно з способом прикладу 4, стадія б) з використанням продукту прикладу 37, стадія (а) і п-тіокрезолу.

Мас-спектр (APCI) 505 (M+H⁺, 100%)

ЯМР δ H (d_6 -ДМСО) 9,28 (1H, д), 7,48-7,44 (2H, м), 7,32-7,11 (7H, м), 4,94-4,88 (2H, м), 4,64-4,60 (2H, м), 4,32-4,27 (1H, м), 3,30-3,20 (2H, м), 3,13-3,10 (1H, м), 2,34 (3H, c), 2,22-2,15 (2H, м), 2,02-1,98 (1H, м), 1,70-1,60 (1H, м), 1,42-1,38 (1H, м), 1,20-1,15 (1H, м).

Приклад 41

[1S-[1 α ,2 α ,3 β ,5 β (1S*,2R*)]]-3-(Гідроксиметил)-5- [7-[[2- (4-метилфеніл)циклопропіл]аміно]-5-(пропілітіо)-3H-1,2,3-

триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-циклопентан-1,2-діол

а) [3aR-[3a α , 4 α , 6 α (1R*,2S*), 6a α]-Тетрагідро-2,2-диметил-6-[7-[[2-(4-метилфеніл)циклопропіл]аміно]-5-(пропілітіо) -3H-1,2,3-триазоло [4,5-d]піримідин-3-іл] -4H-циклопента-1,3-діоксол-4-метанол

Одержували у спосіб прикладу 1, стадія (а) з використанням продукту прикладу 21, стадія (b) і 1,4-діоксану в якості розчинника.

Мас-спектр (APCI) 511 (M+H⁺, 100%)

б) [1S-[1 α ,2 α ,3 β , 5 β (1S*,2R*)]]-3-(Гідроксиметил)-5-[7-[[2-(4-метилфеніл) циклопропіл]аміно]-5-(пропілітіо)-3H-1,2,3-триазоло [4,5-d] піримідин-3-іл] -циклопентан-1,2-діол

Одержували у спосіб прикладу 1, стадія (b) з використанням продукту стадії (а).

Мас-спектр (APCI) 471 (M+H⁺, 100%)

ЯМР δ H (d_6 -ДМСО) 9,30 (1H, д), 7,09 (4H, c), 5,03-4,92 (2H, м), 4,71 (2H, c), 4,42-4,36 (1H, м) , 3,84 (1H, c), 3,56-3,41 (2H, м), 3,20-3,10 (1H, м) , 3,00-2,80 (2H, м), 2,27 (3H, c), 2,25-2,20 (1H, м), 2,15-2,05 (2H, м), 1,89-1,81 (1H, м), 1,60-1,40 (3H, м), 1,28 (1H, дд), 0,84 (3H, т)

Приклад 42

[1S-[1 α ,2 α ,3 β ,5 β (1S*,2R*)]]-3-(1-гідроксіетил)-5-[7-[(2-фенілциклопропіл)аміно]-5-(пропілітіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл] -циклопентан-1,2-діол

До розчину продукту прикладу 8 (2,10г) в метанолі (100мл) додавали боргідрид натрію (0,50г). Суміш перемішували протягом 1 години, потім виливали у воду (300мл). Суміш екстрагували діетиловим ефіром, промивали водою, сушили і концентрували. Очистка (BEPX, Chiralpak AD, ізогексан:етанол, 8:2 в якості елюенту) приводила до зазначеної у заголовку сполуки (0,16г). Стереохімію вторинного спирту визначали у спосіб, описаний B. Trost et al., J. Org. Chem. , 1986, 51, 2370.

Мас-спектр (APCI) 471 (M+H⁺, 100%)

ЯМР δ H (d_6 -ДМСО) 9,31 (1H, д), 7,31-7,15 (5H, м), 4,91 (2H, м), 4,62 (1H, д), 4,57 (1H, д), 4,37 (1H, м), 3,84 (1H, м), 3,74 (1H, м), 3,18 (1H, м), 2,96-2,81 (2H, м), 2,11 (3H, м), 1,96 (1H, м), 1,54 (3H, м), 1,35 (1H, м) , 1,01 (3H, д), 0,79 (H, т)

Приклад 43

[1S-[1 α ,2 α ,3 β (S*),5 β (1S*,2R*)]]-3-(1-гідроксіетил)-5-[7-[(2-фенілциклопропіл)аміно]-5-(пропілітіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-циклопентан-1,2-діол

Одержували у спосіб прикладу 42, подальше елюювання (BEPX, Chiralpak AD, ізогексан:етанол, 8:2 в якості елюенту) давала зазначену в заголовку сполуку (0,18г). Стереохімію вторинного спирту визначали у спосіб, описаний B. Trost et al., J. Org. Chem., 1986, 51, 2370.

Мас-спектр (APCI) 471 (M+H⁺, 100%)

ЯМР δ H (d_6 -ДМСО) 9,33 (1H, д), 7,30-7,16 (5H, м), 4,95 (2H, м), 4,68 (1H, д), 4,62 (1H, д), 4,37 (1H, м), 4,02 (1H, м), 3,62 (1H, м), 3,21 (1H, м), 2,96-2,82 (2H, м), 2,13 (2H, м), 1,89 (2H, м), 1,48 (3H, м), 1,33 (1H, д), 1,15 (3H, д), 0,82 (3H, т).

Приклад 44

[1R-[1 α ,2 α ,3 β (1R*,2S*),5 β]]-3-[5-(Етилтіо)-7-[[2-фенілциклопропіл]аміно]-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-5-(гідроксиметил)-циклопентан-1,2-діол

а) [3aR-[3a α , 4 α , 6 α (1R*,2S*), 6a α] 6-[5-(Етилтіо)-7-[[2-фенілциклопропіл] аміно] -3H-1,2,3-триазоло [4,5-d] піримідин-3-іл]-тетрагідро-2,2-диметил-4H-циклопента-1,3-діоксол-4-метанол

Одержували у спосіб прикладу 4, стадія (b) з використанням продукту прикладу 37, стадія (а) і етан тіолу

Мас-спектр (APCI) 483 (M+H⁺, 100%)

б) [1R-[1 α ,2 α ,3 β (1R*,2S*),5 β]]-3-[5-(Етилтіо)-7-[[2-фенілциклопропіл] аміно] -3H-1,2,3-триазоло [4,5-d] піримідин-3-іл] -5-(гідроксиметил) -циклопентан-1,2-діол

Одержували згідно з способом прикладу 1, стадія (b) з використанням продукту стадії (а).

Мас-спектр (APCI) 443 (M+H⁺, 100%)

ЯМР δ H (d_6 -ДМСО) 9,34 (1H, д), 7,31-7,15 (5H, м), 5,01-4,97 (2H, м), 4,73-4,70 (2H, м), 4,45-4,41 (1H, м), 3,88 (1H, кв), 3,51-3,45 (2H, м), 3,21-3,17 (1H, м), 2,90-2,86 (2H, м), 2,28-2,23 (1H, м), 2,11-2,08 (2H, м), 1,90-1,82 (1H, м), 1,54-1,51 (1H, м), 1,35-1,30 (1H, м), 1,09 (3H, т).

Приклад 45

[1R-[1 α ,2 α ,3 β (1R*,2S*),5 β]]-3-[7-[[2-[(1,1'-Біфеніл)-4-іл]циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-5-(гідроксиметил)-циклопентан-1,2-діол

а) (1R-транс)-2-[(1,1'-Біфеніл)-4-іл]циклопропанкарбонова кислота

Одержували у спосіб прикладу 20, стадія (а) з використанням 1-етеніл-4-фенілбензолу.

ЯМР δ H (CDCl) 7,50-7,30 (7H, м), 7,19 (2H, д), 2,70-2,60 (1H, м), 1,99-1,93 (1H, м), 1,75-1,68 (1H, м), 1,47-1,41 (1H, м).

б) (1R-транс)-2-[(1,1'-Біфеніл)-4-іл]циклопропанамін, [R-(R*, R*)]-2,3-дигідроксибутандіоат (1:1)

Одержували у спосіб прикладу 20, стадія (б) з використанням продукту стадії (а).

Мас-спектр (APCI) 210 (M+H⁺, 100%)

с) [3aR-[3a α ,4 α ,6 α (1R*,2S*), 6a α]-6-[7-[[2-[(1,1'-Біфеніл)-4-іл]циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-тетрагідро-2,2-диметил-4H-циклопента-1,3-діоксол-4-метанол

Одержували у спосіб прикладу 1, стадія (а) з використанням продукту стадії (б) і 1,4-діоксану в якості розчинника. Мас-спектр (APCI) 573 (M+H⁺, 100%)

д) [1R-[1 α ,2 α ,3 β (1R*,2S*),5 β]]-3-[7-[[2-[(1,1'-Біфеніл)-4-іл]циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-5-(гідроксиметил)-циклопентан-1,2-діол

Одержували згідно з способом прикладу 1, стадія (б) з використанням продукту стадії (с).

Мас-спектр (APCI) 433 (M+H⁺, 100%)

ЯМР δ H (d_6 -ДМСО) 9,38 (1H, д), 7,64 (2H, д), 7,59 (2H, д), 7,46 (2H, т), 7,33 (1H, т), 7,27 (2H, д), 5,10-5,00 (2H, м), 4,78 (2H, м), 4,47-4,40 (1H, м), 3,92-3,83 (1H, м), 3,50-3,40 (2H, м), 3,27-3,20 (1H, м), 3,00-2,80 (2H, м), 2,35-2,04 (3H, м), 1,89-1,80 (1H, м), 1,70-1,39 (4H, м), 0,79 (3H, т).

Приклад 46

[1R-[1 α ,2 α ,3 β ,5 β]]-3-[7-(Бутиламіно)-5-(циклопентилтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-5-(гідроксиметил)-циклопентан-1,2-діол

Одержували згідно з способом прикладу 4, стадія (б) з використанням продукту прикладу 4, стадія (а) і циклопентан-тіолу, з подальшим застосуванням способу прикладу 2, стадія (б). Т. пл. 187-8°C.

Мас-спектр (APCI) 437 (M+H⁺, 100%)

ЯМР δ H (d_6 -ДМСО) 8,96 (1H, т), 4,98-4,96 (2H, дд), 4,73-4,69 (2H, м), 4,46-4,39 (1H, м), 3,90-3,85 (1H, м), 3,47 (1H, уш. с), 3,52-3,43 (4H, м), 2,25-1,28 (17H, м), 0,91 (3H, т).

Приклад 47

[1S-[1 α ,2 α ,3 β ,5 β (1S*,2R*)]]-3-(Гідроксиметил)-5-[7-[[2-(4-фенілциклопропіл)аміно]-5-[4-(трифторметил)-фенілтіо]-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-циклопентан-1,2-діол

Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно з способом прикладу 4, стадія (б) з використанням продукту прикладу 37, стадія (а) і 4-(трифторметил)тіофенолу. Т. пл. 100 - 102°C.

Мас-спектр (APCI) 559 (M+H⁺, 100%)

ЯМР δ H (d_6 -ДМСО) 9,44 (1H, д), 7,83 (2H, д), 7,61 (2H, д), 7,29-7,08 (5H, м), 4,90 (2H, м), 4,62 (2H, м), 4,32 (1H, м), 3,75 (1H, м), 3,39-3,27 (2H, м), 3,06 (1H, м), 2,21 (2H, м), 2,01 (1H, м), 1,72 (1H, м), 1,40 (1H, м), 1,19 (1H, м).

Приклад 48

[1S-[1 α ,2 α ,3 β ,5 β (1S*,2R*)]]-3-(Гідроксиметил)-5-[7-[[2-(4-феноксифеніл)циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-циклопентан-1,2-діол

а) [1R-(1 α ,2 α ,3 β ,5 β)]-3-[7-хлор-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-5-(гідроксиметил)-циклопентан-1,2-діол

Розчин [3aR-[3a α ,4 α ,6 α ,6a α]]-6-[7-хлор-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-тетрагідро-2,2-диметил-4H-циклопента-1,3-діоксол-4-метанолу (0,50г) в ацетонітрилі (20мл) перемішували з іонообмінною смолою Dowex® 50WX8-200 (H⁺-форма) (0,49г) при 60°C протягом 7 годин, а потім протягом ночі при кімнатній температурі. Смола вилучали фільтруванням і фільтрат концентрували. Сирий продукт очищали хроматографією (SiO₂, етилацетат в якості елюенту), одержуючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді безбарвного твердого продукту (0,31г).

Мас-спектр (APCI) 360 (M+H⁺, 100%)

б) [1S-[1 α ,2 α ,3 β ,5 β (1S*,2R*)]]-3-(Гідроксиметил)-5-[7-[[2-(4-феноксифеніл)циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-циклопентан-1,2-діол

Одержували у спосіб прикладу 1, стадія (а) з використанням продукту стадії (а), продукту прикладу 28, стадія (б) і ацетонітрилу в якості розчинника.

Мас-спектр (APCI) 549 (M+H⁺, 100%)

ЯМР δ H (d_6 -ДМСО) 9,33 (1H, д), 7,42-7,34 (2H, м), 7,27-7,17 (2H, м), 7,12 (1H, т), 7,01-6,92 (4H, м), 5,06-4,95 (2H, м), 4,75-4,68 (2H, м), 4,48-4,38 (1H, м), 3,91-3,85 (1H, м), 3,56-3,40 (2H, м), 3,21-3,13 (1H, м), 3,05-2,83 (2H, м), 2,32-2,19 (1H, м), 2,18-2,03 (2H, м), 1,91-1,79 (1H, м), 1,61-1,46 (3H, м), 1,36-1,26 (1H, м), 0,85 (3H, т).

Приклад 49

[1R-[1 α ,2 α ,3 β (1S*,2R*),5 β]]-3-[7-[[2-(2-Хлорфеніл)циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-5-(гідроксиметил)-циклопентан-1,2-діол

а) (1R-транс)-2-(2-хлорфеніл)-циклопропанкарбонова кислота

Одержували у спосіб прикладу 20, стадія (а) з використанням 2-хлор-1-етеніл-бензолу.

Мас-спектр (APCI) 195 (M-H, 100%)

б) (1R-транс)-2-(2-хлорфеніл)циклопропанамін, [R-(R*, R*)]-2,3-дигідроксибутандіоат (1:1)

Одержували у спосіб прикладу 20, стадія (б) з використанням продукту стадії (а).

Мас-спектр (APCI) 166 (M+H⁺, 100%)

с) [3aR- [3aa,4a,6a(1R*,2S*),6aa]-6-[7-[[2-(2-хлорфеніл) циклопропіл]аміно] -5-(пропілтіо) -3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл] -тетрагідро-2,2-диметил-4H-циклопента-1,3-діоксол-4-метанол
Одержували у спосіб прикладу 1, стадія (а) з використану стадії (b) і 1,4-діоксану в якості розчинника.
Мас-спектр (APCI) 531 (M+H⁺, 100%)

d) [1R-[1α,2α,3β(1S*,2R*),5β]]-3-[7-[[2-(2-Хлорфеніл)циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл] -5- (гідроксиметил) -циклопентан-1,2-діол
Одержували у спосіб прикладу 1, стадія (b) з використанням продукту стадії (с).
Мас-спектр (APCI) 471 (M+H⁺, 100%)
ЯМР δH (d6-DMCO) 9,38 (1H, д), 7,43 (1H, д), 7,30-7,22 (3H, м), 5,03-4,95 (2H, м), 4,75-4,70 (2H, м), 4,45-4,38 (1H, м), 3,91-3,82 (1H, м), 3,52-3,40 (2H, м), 3,00-2,80 (2H, м), 2,60-2,40 (3H, м), 2,13-2,02 (1H, м), 1,93-1,81 (1H, м), 1,70-1,35 (4H, м), 0,80 (3H, т).

Приклад 50
[1S-[1α,2α,3β,5β(1S*,2R*)]]-3-(2-гідроксіетоксиметил)-5-[7-[(2-фенілциклопропіл)аміно]-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-циклопентан-1,2-діол
а) 3aR-[3aa,4a,6a(1R*,2S*),6aa]-N-[(2,4-Диметоксифеніл)метил]-3-[6-[[2-[(1,1-диметилетил) диметилсиліл] окси]етоксиметил]-тетрагідро-2,2-диметил-4H-циклопента-1,3-діоксол-4-іл]-N-(2-фенілциклопропіл)-5-(пропілтіо) -3H-1,2,3-триазоло[4,5-d] піримідин-7-амін
До розчину продукту прикладу 36, стадії (b) (333мг) в толуолі (3мл) додавали гідрид натрію (35мг, 60% дисперсія в маслі) і (2-брометокси)-трет-бутилдиметилсилан (0,2мл) і реакційну суміш нагрівали при 65°C протягом 6 годин, потім при 100°C протягом 16 годин. Додавали додатково гідрид натрію (35мг) і силан (0,2мл) та суміш нагрівали протягом 6 годин. Додавали розчин хлориду амонію і суміш екстрагували етилацетатом. Органічні екстракти сушили, концентрували і очищали (SiO₂, бензин: діетиловий ефір 2:1 і бензин: етилацетат 4:1 в якості елюенту), одержуючи зазначену в заголовку сполуку (77мг).
ЯМР δH (CDCl₃) 7,27-7,12 (6H, м), 6,40-6,28 (2H, м), 5,37-5,17 (3H, м), 3,79 (1H, м), 3,78-3,73 (5H, м), 3,6-3,51 (7H, м), 3,1-2,95 (2H, м), 2,6-2,1 (2H, м), 1,68-1,61 (2H, м), 1,59-1,57 (6H, м), 1,48-1,41 (1H, м), 1,30-1,21 (5H, м), 0,94 (3H, т), 0,86 (9H, с), 0,06 (6H, с).

b) [1S- [1α,2α,3β,5β(1S*,2R*)]]-3-(2-гідроксіетоксиметил)-5-[7-[(2-фенілциклопропіл)аміно]-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло [4,5-d]піримідин-3-іл]-циклопентан-1,2-діол
Одержували згідно з способом прикладу 2, стадія (b) з використанням продукту стадії (а). Очистка (BEPX, Novapak® C18 колонка, 0,1%-ний водний ацетат амонію:ацетонітрил, ізо-кратичне елюювання 35% MeCN протягом 30 хвилин) давала зазначену в заголовку сполуку (33мг).
Мас-спектр (APCI) 501 (M+H⁺, 100%)
ЯМР δH (d₆-DMCO) 9,35 (1H, с), 7,38-7,05 (5H, м), 5,09-4,92 (2H, м), 4,81 (1H, д), 4,63-4,54 (1H, м), 4,47-4,38 (1H, м), 3,90-3,84 (1H, м), 3,6-3,3 (8H, м), 3,24-3,16 (1H, м), 3,01-2,79 (2H, м), 2,35-2,08 (3H, м), 1,90-1,78 (1H, м), 1,56-1,44 (2H, м), 1,37-1,27 (1H, м), 0,80 (3H, т).

Приклад 51
[1R-[1α,2β,3β,4α(1R*,2S*)]]-3-Гідрокси-2-метокси-4-[7-[(2-фенілциклопропіл)аміно]-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-циклопентанметанол
а) [1R-[1α,2α,3b (1R*,2S*) ,5b]]-3-[7-[N-(2,4-Диметоксифенілметил) - (2-фенілциклопропіл) аміно] -5-(пропілтіо) -3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл] -5- (гідроксиметил) -циклопентан-1,2-діол
Розчин продукту прикладу 36, стадія (а) (1,39г) в трифтороцтовій кислоті (1,5мл)/метанолі (15мл) перемішували протягом двох днів. Додавали етилацетат і суміш концентрували. Додавали розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Органічні екстракти сушили, концентрували і очищали (SiO₂, бензин:ацетон 1:1 в якості елюенту), одержуючи зазначену в заголовку сполуку (1,11г). Мас-спектр (APCI) 607 (M+H⁺, 100%)

(b) [1S-[1α,2α,3β,5β(1S*,2R*)]]-5-[7-[N- (2,4-Диметоксифенілметил) - [(2-фенілциклопропіл) аміно] -5-(пропілтіо) -3H-1,2,3-триазоло [4,5-d]піримідин-3-іл] -3- [[[(1,1 -диметилетил) дифенілсиліл] окси] метил] -циклопентан-1,2-діол
Розчин продукту стадії (а) (1,11г) , імідазолу (417мг) і трет-бутилхлордифенілсилану (0,75мл) в сухому ДМФ (4мл) перемішували протягом 18 годин. Додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Органічні екстракти сушили, концентрували і очищали (SiO₂, бензин:ацетон 3:1 в якості елюенту), одержуючи зазначену в заголовку сполуку (1,16г).
ЯМР δH (CDCl₃) 7,70-7,04 (16H, м), 6,44-6,30 (2H, м), 5,83-5,63 (2H, м), 5,45-5,31 (1H, м), 5,04-4,78 (1H, м), 4,50-4,40 (1H, м), 4,32-4,27 (1H, м), 3,86-3,52 (8H, м), 3,13-2,63 (4H, м), 2,53-2,17 (3H, м), 1,79-1,40 (4H, м), 1,01 (9H, с), 0,97 (3H, т).

(с) [1S- [1α, 2α, 3β, 5β(1S*,2R*)]]-5-[7-[N-(2,4-диметоксифенілметил)-[(2-фенілциклопропіл) аміно]]-5-(пропілтіо) -3H-1,2,3-триазоло [4,5-d] піримідин-3-іл]-3-[[[(1,1-диметилетил) дифенілсиліл] окси] метил]-2-метокси-циклопентанол
До розчину діолу зі стадії (b) (1,23г) і метилйодиду (0,13мл) в ДМФ (4мл) додавали, гідрид натрію (65,3мг) і суміш перемішували протягом 4 годин. Додавали розчин хлориду амонію і суміш екстрагували етилацетатом. Органічні екстракти сушили, концентрували і очищали (SiO₂/ бензин:ацетон 4:1 і бензин:етилацетат 2:1 в якості елюенту), одержуючи зазначену в заголовку сполуку (676мг) у вигляді суміші 1:2,5 з регіо-ізомерною сполукою [1R-[1α,2α,3β,5β(1S*,2R*)]]-5-[7-[N- (2,4-Диметоксифенілметил) - [(2-фенілциклопропіл) аміно] -5-(пропілтіо) -3H-1,2,3-триазоло [4,5-d]піримідин-3-іл] -5- [[[(1,1 -диметилетил) дифенілсиліл] окси] метил] -2-метокси-циклопентанолом.
ЯМР δH (CDCl₃) 7,5-7,0 (16H, м), 6,43-6,31 (2H, м), 5,84-4,60 (4H, м), 4,35-4,27 (1H, м), 3,82-3,12 (11H, м), 3,15-2,85 (2H, м), 2,64-2,58 (1H, м), 2,53-1,97 (2H, м), 1,77-1,22 (5H, м), 1,01 (9H, с), 0,97 (3H, т).

(d) [1R-[1α,2β,3β,4α(1R*,2S*)]]-3-Гідрокси-2-метокси-4-[7-[(2-фенілциклопропіл)аміно]-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-циклопентанметанол

Розчин суміші сполук зі стадії (с) (676мг) в трифтороцтовій кислоті:воді (9:1) (3мл) перемішували протягом 20 годин. Розчинник вилучали у вакуумі і залишок розчиняли в ТГФ (1мл) і обробляли фторидом тетрабутиламонію в ТГФ (2мл, 1М розчин) і перемішували протягом 4 годин. Розчинник вилучали у вакуумі і залишок очищали (SiO₂, бензин:ацетон 2:1, дих-лорметан:метанол 29:1 і бензин:етилацетат 1:2 в якості елюентів), одержуючи дві фракції:

Фракція 1, 161мг, [1R-[1α,2β,3β,4α(1R*,2S*)]]-3-гідрокси-2-метокси-4-[7-[(2-фенілциклопропіл)аміно]-5-(пропілтіо)]-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-циклопентанметанол.

Фракція 2, 330мг, [1R-[1α,2β,3β,4α(1R*,2S*)]]-2-гідрокси-3-метокси-4-[7-[(2-фенілциклопропіл)аміно]-5-(пропілтіо)]-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-циклопентанметанол; додатково очищений в прикладі 52.

Додаткова очистка фракції 1 (ВЕРХ, Novapak® С18 колонка, 0,1%-ний водний ацетат амонію:ацетонітрил, ізократичне елюювання 45% MeCN протягом 40 хвилин) давала зазначену в заголовку сполуку (58,9мг).

Мас-спектр (APCI) 471 (M+H⁺, 100%)

ЯМР δH (d₆-ДМСО) 9,33 (1H, уш. с), 7,34-7,13 (5H, м), 5,10-4,69 (3H, м), 4,60-4,49 (1H, м), 3,68-2,79 (6H, м), 3,37 (3H, с), 2,32-2,07 (3H, м), 1,92-1,80 (1H, м), 1,60-1,47 (3H, м), 1,38-1,28 (1H, м), 0,80 (3H, т).

Приклад 52

[1R-[1α,2β,3β,4α(1R*,2S*)]]-2-Гідрокси-3-метокси-4-[7-[(2-фенілциклопропіл)аміно]-5-(пропілтіо)]-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-

d] піримідин-3-іл]-циклопентанметанол

Очистка фракції 2 прикладу 51 (ВЕРХ, Novapak® С18 колонка, 0,1%-ний водний ацетат амонію:ацетонітрил, ізократичне елюювання 45% MeCN протягом 40 хвилин) давала зазначену в заголовку сполуку (133,5мг).

Мас-спектр (APCI) 471 (M+H⁺, 100%)

ЯМР δH (d₆-ДМСО) 9,35 (1H, с), 7,34-7,13 (5H, м), 5,14 (1H, кв), 4,79 (1H, с), 4,23-4,05 (2H, м), 3,57-3,25 (5H, м), 3,25-3,18 (1H, м), 3,04-2,79 (2H, м), 2,37-2,06 (3H, м), 1,92-1,80 (1H, м), 1,60-1,47 (3H, м), 1,38-1,28 (1H, м), 0,83 (3H, т).

Приклад 53

[1S-[1α,2α,3β(E),5β(1S*,2R*)]]-3-(3-Гідрокси-пропі-1-еніл)-5-[7-[(2-фенілциклопропіл)аміно]-5-(пропілтіо)]-3Н-1,2,3-триазоло [4,5-d] піримідин-3-іл]-циклопентан-1,2-діол

а) метиловий ефір 3-[[[3aR-[3αα,4α(E),6α(1R*,2S*),6αα]-6-[7-[(циклопропіл)аміно]-5-(пропілтіо)]-3Н-1,2,3-триазоло [4,5-d]піримідин-3-іл]-тетрагідро-2,2-диметил-4Н-циклопента-1,3-діоксол-4-іл]-2-пропенової кислоти Розчин продукту прикладу 1, стадія (а) (1,6г) в диметил-сульфоксиді (15мл) обробляли піридином (0,25г), потім трифтороцтовою кислотою (0,18г). До цієї суміші додавали 1,3-дициклогексилкарбодіімід (1,99г). Після перемішування протягом 5 годин реакційну суміш обробляли метил(трифенілфо-сфоранілден)ацетатом (1,72г) і потім перемішували додатково протягом 18 годин. Суміш виливали в етилацетат (300мл) і обробляли щавлевою кислотою (1,59г). Після перемішування протягом 30 хвилин суміш фільтрували і етилацетатний розчин промивали розбавленим водним бікарбонатом натрію, а потім розбавленим водним сольовим розчином, потім сушили і концентрували. Очистка (SiO₂, етилацетат: ізогексан 1:4 в якості елюенту) давала зазначену в заголовку сполуку (1,5г). Мас-спектр (APCI) 551 (M+H⁺, 100%)

б) метиловий ефір 3-[[[1R-[1α(E),2β,3β,4α(1R*,2S*)]]-2,3-дигідрокси-4-[7-[(2-фенілциклопропіл)аміно]-5-(пропілтіо)]-3Н-1,2,3-триазоло [4,5-d]піримідин-3-іл]-циклопентил]-2-пропенової кислоти

Одержували згідно з способом прикладу 2, стадія (b) з використанням продукту стадії (а).

Мас-спектр (APCI) 511 (M+H⁺, 100%)

с) [1S-[1α,2α,3β(E),5β (1S*,2R*)]]-3-(3-Гідроксипроп-1-еніл)-5-[7-[(2-фенілциклопропіл)аміно]-5-(пропілтіо)]-3Н-1,2,3-триазоло [4,5-d] піримідин-3-іл]-циклопентан-1,2-діол

Розчин продукту стадії (b) (0,7г) в тетрагідрофурані (25мл) при -78°C обробляли DIBAL-H® (1,5М розчин в толуолі, 8,2мл). Суміш потім перемішували при 0°C протягом 1 години перед тим, як гасити її метанолом (1мл), а потім виливали в розбавлений водний гідроксид натрію (50мл). Цю суміш екстрагували етилацетатом (200мл), екстракт сушили і концентрували. Очистка (SiO₂, етилацетат в якості елюенту) давала зазначену в заголовку сполуку (0,2г).

Мас-спектр (APCI) 483 (M+H⁺, 100%)

ЯМР δH (d₆-ДМСО) 9,34 (1H, д), 7,31-7,15 (5H, м), 5,80-5,70 (1H, м), 5,66-5,58 (1H, м), 5,09 (1H, д), 4,98 (1H, кв), 4,88 (1H, д), 4,67 (1H, т), 4,33 (1H, кв), 3,93 (2H, т), 3,84 (1H, кв), 3,22-3,18 (1H, м), 3,00-2,80 (2H, м), 2,65-2,60 (1H, м), 2,42-2,38 (1H, м), 2,15-2,10 (1H, м), 2,00-1,85 (1H, м), 1,55-1,47 (3H, м), 1,35-1,30 (1H, м), 0,85-0,80 (3H, м).

Приклад 54

[1S-[1α,2α,3β,5β(1S*,2R*)]]-3-(3-гідроксипропіл)-5-[7-[(2-фенілциклопропіл)аміно]-5-(пропілтіо)]-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-циклопентан-1,2-діол

Розчин продукту прикладу 53, стадія (с) (0,2г) і триізопропілбензолсульфонілгідрозиду (0,3г) в тетрагідрофурані (10мл) нагрівали при 70 °C протягом 4 годин. Суміш потім очищали (SiO₂, етилацетат в якості елюенту), одержуючи зазначену в заголовку сполуку (0,13г).

Мас-спектр (APCI) 485 (M+H⁺, 100%)

ЯМР δH (d₆-ДМСО) 9,32 (1H, д), 7,31-7,15 (5H, м), 5,00-4,95 (2H, м), 4,71 (1H, д), 4,42-4,36 (2H, м), 3,73 (1H, кв), 3,41 (2H, кв), 3,20-3,17 (1H, м), 2,97-2,83 (2H, м), 2,37-2,33 (1H, м), 2,13-2,11 (1H, м), 1,95-1,85 (1H, м), 1,77-1,31 (9H, м), 0,83 (3H, т).

Приклад 55

1-[[[1S-[1α,2β,3β,4α(1S*,2R*)]]-2,3-Дигідрокси-4-[7-[(2-фенілциклопропіл)аміно]-5-(пропілтіо)]-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-циклопентил]-2-меаюксетанон

До розчину діазокетону, одержаного, як описано в прикладі 8 (0,60г) в метанолі (50мл), додавали ефіру трехфтористого бору (1,0мл) і розчин нагрівали при 50°C протягом 1 години. Реакційну суміш екстрагували

етилацетатом і екстракти промивали водою, потім сушили і концентрували. Очистка (SiO_2 , етилацетат:дихлорметан 2:3 в якості елюенту) приводила до зазначеної у заголовку сполуки (0,16г).

Мас-спектр (APCI) 485 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%)

ЯМР δH (d_6 -ДМСО) 9,36 (1H, д), 7,31-7,16 (5H, м), 5,25 (2H, м), 4,99 (1H, м), 4,30 (1H, м), 4,24 (2H, м), 4,13 (1H, м), 3,21 (3H, с), 3,19 (1H, м), 3,13 (1H, м), 2,96-2,83 (2H, м), 2,35 (2H, м), 2,14 (1H, м), 1,51 (3H, м), 1,34 (1H, м), 0,81 (3H, т).

Приклад 56

[1S-(1 α ,2 β ,3 β ,5 β)]-3-(Гідроксиметил)-5-[7-[(транс)-2-(3,4-метилendioксифеніл)циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5- d]піримідин-3-іл]-циклопентан-1,2-діол

а) [3aR-[3a α ,4 α , 6 α , 6a α]-Тетрагідро-2,2-диметил-6-[7-[(транс)-2-(3,4-метилendioксифеніл)циклопропіл]аміно] -5-(пропілтіо) -3Н-1,2,3-триазоло [4,5- d] піримідин-3-іл] -4Н-циклопента-1,3-діоксол-4-метанол

Одержували згідно з способом прикладу 1, стадія (а) з використанням гідрохлориду (транс)-2-(3,4-метилendioксифеніл)циклопропанаміну

Мас-спектр (APCI) 541 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%)

б) [1S-(1 α ,2 α ,3 β ,5 β)]-3-Гідроксиметил-5-[7-[(транс)-2-(3,4-метилendioксифеніл) циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо) -3Н-1,2,3-триазоло [4,5- d]піримідин-3-іл] -циклопентан-1,2-діол

Одержували у спосіб прикладу 1, стадія (б) з використанням продукту стадії (а).

Мас-спектр (APCI) 501 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%)

ЯМР δH (d_6 -ДМСО) 9,28 (1H, д), 6,84-6,80 (2H, м), 6,71-6,69 (1H, м), 5,96 (2H, с), 5,01-4,97 (2H, м), 4,73-4,71 (2H, м), 4,44-4,40 (1H, м), 3,87 (1H, кв), 3,51-3,44 (2H, м), 3,10-3,07 (1H, м), 3,00-2,90 (2H, м), 2,27-2,23 (1H, м), 2,08-2,05 (2H, м), 1,86-1,83 (1H, м), 1,59-1,53 (2H, м), 1,45-1,42 (1H, м), 1,29-1,24 (1H, м), 0,86 (3H, т).

Приклад 57

[1S-(1 α ,2 α ,3 β ,5 β (1S*,2R*))]-3-(Гідроксиметил)-5-[7-[2-(3-метоксифеніл)циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5- d]піримідин-3-іл]-циклопентан-1,2-діол

а) [3aR-[3a α , 4 α , 6 α (1R*,2S*), 6a α]-Тетрагідро-6-[7-[2-(3-метоксифеніл)циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3Н-1,2,3-триазоло [4,5- d] піримідин-3-іл] -2,2-диметил-4Н-циклопента-1,3-діоксол-4-метанол

Одержували згідно з способом прикладу 1, стадія (а) з використанням продукту прикладу 24, стадія (е).

Мас-спектр (APCI) 527 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%)

б) [1S-(1 α ,2 α , 3 β ,5 β (1S*,2R*))]-3-(Гідроксиметил) -5-[7-[2-(3-метоксифеніл) циклопропіл] аміно] -5-(пропілтіо) -3Н-1,2, 3-триазоло [4,5- d] піримідин-3-іл] -циклопентан-1,2-діол

Розчин продукту стадії (б) (0,29г) в 80%-ній водній оцтовій кислоті (10мл) нагрівали при 80°C протягом 1 години. Розчин концентрували у вакуумі і очищали хроматографією (SiO_2 , метанол:дихлорметан, 5:95 в якості елюенту), одержуючи сирий продукт. Подальша очистка (ВЕРХ, Novapak® С18 колонка, 0,1%-ний водний ацетат амонію:ацетонітрил, ізократичне елюювання 45% MeCN протягом 15 хвилин) приводила до зазначеної у заголовку сполуки у вигляді безбарвного твердого продукту (0,19г),

Мас-спектр (APCI) 487 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%)

ЯМР δH (d_6 -ДМСО) 9,32 (1H, д), 7,19 (1H, т), 6,78-6,72 (3H, м), 5,04-4,95 (2H, м), 4,75-4,69 (2H, м), 4,47-4,38 (1H, м), 3,91-3,84 (1H, м), 3,75 (3H, с), 3,55-3,41 (2H, м), 3,24-3,17 (1H, м), 3,01-2,92 (1H, м), 2,90-2,81 (1H, м), 2,31-2,19 (1H, м), 2,14-2,04 (2H, м), 1,90-1,79 (1H, м), 1,59-1,45 (3H, м), 1,37-1,30 (1H, м), 0,83 (3H, т).

Приклад 58

1S-[1 α ,2 α ,3 β ,5 β (1S*,2R*))]-3-(Гідроксиметил)-5-[7-[2-(4-гідроксифеніл)циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5- d]піримідин-3-іл]-циклопентан-1,2-діол

а) Гідробромід (1R-транс)-2-(4-гідроксифеніл)циклопропанаміну

Розчин вільної основи продукту прикладу 20, стадія (б) (300мг) в 47%-ній водній бромводневій кислоті (9мл) нагрівали при 100°C протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрували і залишок азеотропно відганяли з толуолом (3х30мл). Залишок поглинали етанолом (30мл) і продукт осаджували повільним додаванням діетилового ефіру (100мл), одержуючи зазначену в заголовку сполуку (290мг).

ЯМР δH (D_2O) 6,98 (2H, м), 6,74 (2H, м), 2,68 (1H, м), 2,25 (1H, м), 1,25 (1H, м), 1,14 (1H, м).

б) [3aR-[3a α ,4 α ,6 α (1R*,2S*),6a α]-Тетрагідро-6-[7-[2-(4-гідроксифеніл)циклопропіл] аміно] -5-(пропілтіо)-3Н-1,2,3-триазоло [4,5- d]піримідин-3-іл] -2,2-диметил- 4Н-циклопента-1,3-діоксол-4-метанол

Одержували згідно з способом прикладу 1, стадія (а) з використанням продукту стадії (а) і тетрагідрофурану в якості розчинника.

Мас-спектр (APCI) 513 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%)

с) [1S-[1 α ,2 α ,3 β ,5 β (1S*,2R*)]]-3-(Гідроксиметил)-5-[7-[2-(4-гідроксифеніл) циклопропіл] аміно]-5-(пропілтіо) -3Н-1, 2,3-триазоло [4,5- d] піримідин-3-іл] -циклопентан-1,2-дхол

Одержували у спосіб прикладу 57, стадія (б), використовуючи продукт стадії (б).

Мас-спектр (APCI) 473 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%)

ЯМР δH (d_6 -ДМСО) 9,25 (1H, д), 7,05 (2H, дд), 6,69 (2H, дд), 6,62 (4H, м), 5,00 (1H, м), 4,41 (1H, м), 3,87 (1H, м), 3,45 (2H, м), 3,05 (1H, м), 2,95 (2H, м), 2,27 (1H, м), 2,06 (2H, м), 1,86 (1H, м), 1,54 (2H, м), 1,39 (1H, м), 1,20 (1H, м), 0,87 (3H, т).

Приклад 59

[1S-(1 α ,2 α ,3 β ,5 β (1S*,2R*))]-3-(Гідроксиметил)-5-[7-[2-(3-метилфеніл) циклопропіл] аміно] -5-(пропілтіо) -3Н-1,2,3-триазоло[4,5- d]піримідин-3-іл]-циклопентан-1,2-діол

а) [3aR-[3a α ,4 α , 6 α (1R*,2S*),6a α]-Тетрагідро-6-[7-[2-(3-метилфеніл)циклопропіл]аміно] -5-(пропілтіо) -3Н-1,2,3-траа-

зола [4, 5- d]піримідин-3-іл] -2,2-диметил-4Н-циклопента-1,3-діоксол-4-метанол

Одержували згідно з способом прикладу 1, стадія (а) з використанням продукту прикладу 25, стадія (б).

Мас-спектр (APCI) 511 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%)

б) [1S-[1 α ,2 α ,3 β ,5 β (1S*,2R*)]]-3-(Гідроксиметил)-5-[7-[[2-(3-метилфеніл)циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо) -3Н-1,2,3-триазоло [4,5-d]піримідин-3-іл]-циклопентан-1,2-діол
Одержували у спосіб прикладу 57, стадія (b), використовуючи продукт стадії (a).
Мас-спектр (APCI) 471 (M+H⁺, 100%)
ЯМР δ H (d₆-ДМСО) 9,31 (1H, д), 7,17 (1H, т), 7,07-6,93 (3H, м), 5,06-4,94 (2H, м), 4,76-4,68 (2H, м), 4,48-4,38 (1H, м), 3,91-3,81 (1H, м), 3,56-3,40 (2H, м), 3,21-3,13 (1H, м), 3,03-2,81 (2H, м), 2,29 (3H, с), 2,27-2,18 (1H, м), 2,16-2,02 (2H, м), 1,92-1,78 (1H, м), 1,60-1,43 (3H, м), 1,37-1,26 (1H, м), 0,84 (3H, т).
Приклад 60
[1S-[1 α ,2 α ,3 β ,5 β (1S*,2R*)]]-3-(Гідроксиметил)-5-[7-[[2-(3-феноксифеніл)циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-циклопентан-1,2-діол
а) [3aR-[3 $\alpha\alpha$,4 α , 6 α (1R*,2S*),6 $\alpha\alpha$]-Тетрагідро-2,2-диметил-6-[7-[[2-(3-феноксифеніл) циклопропіл] аміно]-5-(пропілтіо) -3Н-1,2,3-триазоло [4,5-d] піримідин-3-іл] -4Н-циклопента-1,3-діоксол-4-метанол
Одержували згідно з способом прикладу 1, стадія (a) з використанням продукту прикладу 29, стадія (c).
Мас-спектр (APCI) 589 (M+H⁺, 100%)
б) [1S-[1 α ,2 α ,3 β ,5 β (1S*,2R*)]]-3-(Гідроксиметил)-5-[7-[[2-(3-феноксифеніл)циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-циклопентан-1,2-діол
Одержували у спосіб прикладу 57, стадія (b) , використовуючи продукт стадії (a).
Мас-спектр (APCI) 549 (M+H⁺, 100%)
ЯМР δ H (d₆-ДМСО) 9,32 (1H, д), 7,41-7,38 (2H, м), 7,30 (1H, т), 7,01-6,96 (3H, м), 6,95 (1H, с), 6,80 (1H, дд), 5,01-4,96 (2H, м), 4,73-4,70 (2H, м), 4,45-4,38 (1H, м), 3,51-3,45 (2H, м), 3,20-3,18 (1H, м), 3,03-2,81 (2H, м), 2,31-2,22 (1H, м), 2,15-2,06 (2H, м), 1,89-1,91 (1H, м), 1,56-1,49 (3H, м), 1,33-1,30 (1H, м), 0,84 (3H, т).
Приклад 61
[1R-[1 α ,2 α ,3 β (1R*,2S*),5 β]]-3-[7-[[2-(4-фторфеніл)циклопропіл] аміно]-5-(пропілтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл] -5- (гідроксиметил) -циклопентан-1,2-діол
а) [3aR-[3 $\alpha\alpha$,4 α ,6 α (1R*,2S*),6 $\alpha\alpha$]-[7-[[2-(4-фторфеніл)циклопропіл]аміно] -5- (пропілтіо) -3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл] -тетрагідро-2,2-диметил-4Н-циклопента-1,3-діоксол-4-метанол
Одержували згідно з способом прикладу 1, стадія (a) з використанням продукту прикладу 19, стадія (i).
Мас-спектр (APCI) 515 (M+H⁺, 100%)
б) [1R-[1 α ,2 α ,3 β (1R*,2S*),5 β]] -3- [7-[[2- (4-фторфеніл)-циклопропіл] аміно]-5-(пропілтіо) -3Н-1,2,3-триазоло [4,5-d]піримідин-3-іл] -5- (гідроксиметил) -циклопентан-1,2-діол
Одержували у спосіб прикладу 57, стадія (b) , використовуючи продукт стадії (a).
Мас-спектр (APCI) 475 (M+H⁺, 100%)
ЯМР δ H (d₆-ДМСО) 9,33 (1H, д), 7,29-7,17 (2H, м), 7,17-7,07 (2H, м), 5,05-4,95 (2H, м), 4,76-4,68 (2H, м), 4,48-4,38 (1H, м), 3,92-3,84 (1H, м), 3,55-3,41 (2H, м), 3,18-3,05 (1H, м), 3,01-2,81 (2H, м), 2,31-2,19 (1H, м), 2,18-2,04 (2H, м), 1,91-1,79 (1H, м), 1,58-1,46 (3H, м), 1,36-1,28 (1H, м), 0,83 (3H, т).
Приклад 62
[1S-[1 α ,2 α ,3 β ,5 β (1S*,2R*)]]-3-(Гідроксиметил)-5-[7-[[2- (3-нітрофеніл)циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3Н-1,2,3-триазоло [4,5-d] піримідин-3-іл]-циклопентан-1,2-діол
а) [3aR-[3 $\alpha\alpha$,4 α ,6 α (1R*,2S*),6 $\alpha\alpha$]-Тетрагідро-2,2-диметил-6-[7-[[2-(3-нітрофеніл) циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо) 3Н-1,2,3-триазоло [4,5-d] піримідин-3-іл] -4Н-циклопента-1,3-діоксол-4-метанол
Одержували у спосіб прикладу 1, стадія (a) з використанням продукту прикладу 27, стадія (b).
Мас-спектр (APCI) 542 (M+H⁺, 100%)
б) [1S-[1 α ,2 α ,3 β ,5 β (1S*,2R*)]]-3-(Гідроксиметил)-5-[7-[[2-(3-нітрофеніл)циклопропіл]аміно]-5- (пропілтіо) -3Н-1,2,3-триазоло [4,5-d] піримідин-3-іл] -циклопентан-1,2-діол
Одержували у спосіб прикладу 57, стадія (b), використовуючи продукт стадії (a).
Мас-спектр (APCI) 502 (M+H⁺, 100%)
ЯМР δ H (d₆-ДМСО) 8,10-8,00 (2H, м), 7,71-7,55 (2H, м), 5,06-4,92 (2H, м), 4,82-4,64 (2H, ушир.) 4,47-4,37 (1H, м), 3,91-3,83 (1H, м), 3,55-3,41 (2H, м), 3,28-3,20 (1H, м), 2,97-2,72 (2H, м), 2,37-2,17 (2H, м), 2,16-2,03 (1H, м), 1,92-1,77 (1H, м), 1,74-1,60 (1H, м), 1,59-1,39 (3H, м), 0,78 (3H, т).
Приклад 63
[1R-[1 α ,2 α ,3 β ,5 β (1S*,2R*)]]-3-[7-[[2-(3-амінофеніл)циклопропіл] аміно] -5- (пропілтіо) -3Н-1,2 ,3-триазоло [4,5-d] піримідин-3-іл] -5- (гідроксиметил) -циклопентан-1,2-діол
Одержували у спосіб прикладу 30, використовуючи продукт прикладу 62.
Мас-спектр (APCI) 472 (M+H⁺, 100%)
НМР δ H (d₆-ДМСО) 6,91 (1H, т), 6,42-6,29 (3H, м), 5,07-4,86 (1H, м), 4,49-4,38 (1H, м), 3,91-3,85 (1H, м), 3,56-3,40 (2H, м), 3,23-3,15 (1H, м), 3,14-2,84 (2H, м), 2,32-2,18 (1H, м), 2,17-2,05 (1H, м), 2,05-1,96 (1H, м), 1,91-1,78 (1H, м), 1,64-1,50 (2H, м), 1,46-1,36 (1H, м), 1,25-1,13 (1H, м), 0,87 (H, т).
Приклад 64
[1S-[1 α ,2 β ,3 β ,4 α (1S*,2R*)]]-4-[7-[[2-(3,5-Диметоксибензил)циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл] -циклопентан-1,2,3-триол
а) 3- (3,5-Диметоксибензил) -2-пропенова кислота
До розчину 3,5-диметоксибензальдегіду (12,5г) в піридині (20мл) додавали малонову кислоту (8,61г) і піперидин (1мл). Одержаний розчин нагрівали при 100°C протягом 16 годин, охолоджували до кімнатної температури, виливали на лід і підкислювали, використовуючи концентровану HCl. Одержаний осад збирали, екстрагували розчином бікарбонату натрію і промивали ізогексаном. Водну фазу підкислювали, використовуючи концентровану HCl, одержуючи білий осад, який відфільтровували, промивали водою та сушили, одержуючи зазначену в заголовку сполуку (11,07г).
Мас-спектр (APCI) 207 (M-H⁺, 100%)
б) [3aS-[1(E),3 $\alpha\alpha$,6 α , 7 $\alpha\beta$]]-1-[3-(3,5-Диметоксибензил)-1-оксо-2-пропеніл] -гексагідро-8,8-диметил-3Н-3а, 6-метано-2,1-бензизотіазол-2,2-діоксид

Зазначену у підзаголовку сполуку одержували згідно з способом прикладу 19, стадія (f), використовуючи продукт стадії (a).

Мас-спектр (APCI) 406 (M+H⁺, 100%)

c) [3aS- [1(1S*,2S*) ,3aα,6α,7aβ]]-1-[[2-(3,5-Диметоксифеніл) циклопропіл] карбоніл] -гексагідро-8,8-диметил-3Н-3а, 6-метано-2,1-бензизотіазол-2,2-діоксид

Зазначену у підзаголовку сполуку одержували згідно з способом прикладу 19, стадія (d), використовуючи продукт стадії (b).

Мас-спектр (APCI) 418 (M+H⁺, 100%)

d) (1R-транс) -2- (3,5-Диметоксифеніл) циклопропанкарбонова кислота

Зазначену у підзаголовку сполуку одержували згідно з способом прикладу 19, стадія (h), використовуючи продукт стадії (c).

Мас-спектр (APCI) 221 (M+H⁺, 100%)

e) [1R-транс] -2-(3,5-Диметоксифеніл) циклопропанамін, [R-(R*,R*)]-2,3-дигідроксибутандіоат (1:1)

Зазначену у підзаголовку сполуку одержували у спосіб прикладу 20, стадія (b), використовуючи продукт стадії d)

ЯМР δН (d₆-ДМСО) 6,32-6,31 (1H, м), 6,26-6,25 (2H, м), 3,92 (2H, c), 3,71 (6H, c), 2,73-2,66 (2H, м), 2,10-2,03 (1H, м), 1,23-1,08 (2H, м).

f) [1S-[1α,2β,3β,4α(1S*,2R*)]]-4-[7-[[2-(3,5-Диметоксифеніл)циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл] -циклопентан-1,2,3-триол

Зазначену в заголовку сполуку одержували у спосіб прикладу 24, стадія (f) , використовуючи продукт стадії e) і продукт прикладу 24, стадія (d).

Мас-спектр (APCI) 503 (M+H⁺, 100%)

ЯМР δН (d₆-ДМСО) 6,35-6,30 (3H, м), 5,10 (1H, уш. c), 5,00-4,91 (3H, м), 4,67-4,63 (1H, м), 3,93 (1H, c), 3,78-3,77 (1H, м), 3,73 (6H, c), 3,22-3,17 (1H, м), 3,01-2,84 (2H, м), 2,62-2,61 (1H, м), 2,08-2,05 (1H, м), 1,91-1,87 (1H, м), 1,53-1,46 (2H, м), 1,35-1,32 (1H, м), 0,85-0,80 (3H, c).

Приклад 65

[1S-[1α,2α,3β,5b(1S*,2R*)]]-3-[(2-гідрокси-2,2-диметил)етокси]-5-[7-[(2-фенілциклопропіл)аміно]-5-(пропілтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-циклопентан-1,2-діол

a) 2-[[[3aR-[3aα,4α (1R*,2S*), 6α, 6aα]]-6-[7-[N-[(2,4-Диметоксифеніл) метил]-2-(фенілциклопропіл)аміно]-5-(пропілтіо) -3Н-1,2,3-триазоло [4,5-d] піримідин-3-іл] -тетрагідро-2,2-диметил-4Н-циклопента-1,3-діоксол-4-іл]окси-1,1-ди-метил-етанол

До розчину продукту прикладу 23, стадія (b) (1,15г) в тетрагідрофурані (25мл) при 0°C додавали метилмагнійбромід (0,45мл, 3М розчин в ТГФ). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години, потім гасили реакцію 10%-ним розчином хлориду амонію і реакційну суміш розподіляли між етилацетатом і водою. Органічну фазу відділяли, сушили і концентрували. Очистка (SiO₂, етилацетат:гексан 1:3 в якості елюенту) давала зазначену в заголовку сполуку (0,80г).

Мас-спектр (APCI) 705 (M+H⁺, 100%)

b) [1S-[1α,2α,3β,5b (1S*,2R*)]]-3-[(2-гідрокси-2,2-диметил)-етокси]-5-[7-[(2-фенілциклопропіл)аміно]-5-(пропілтіо) -3Н-1,2,3-триазоло [4,5-d] піримідин-3-іл] -іщклопентан-1,2-діол

Зазначену в заголовку сполуку одержували у спосіб прикладу 2, стадія (b), використовуючи продукт стадії (a).

Мас-спектр (APCI) 705 (M+H⁺, 100%)

НМР δН (d₆-ДМСО) 9,35 (1H, т, J=4,5 Гц), 7,31-7,27 (2H, м), 7,21-7,15 (3H, м), 5,13 (1H, д, J=6,3 Гц), 5,05 (1H, д, J=3,9 Гц), 4,98 (1H, кв, 7 = 9,0 Гц) 4,63-4,56 (1H, м), 3,94 (1H, c), 3,74 (1H, c), 3,27 (1H, д, J=8,7 Гц), 3,21 (1H, д, J=9,0 Гц), 3,21 (1H, м), 2,97-2,81 (2H, м), 2,63 (1H, м), 2,13 (1H, м), 2,04 (1H, м), 1,52 (2H, м), 1,48 (1H, м), 1,34 (1H, м), 1,10 (3H, c), 1,09 (3H, c), 0,81 (3H, т, J=7,5 Гц).

Приклад 66

[1S-[1α,2α,3β,5β(1S*,2R*)]]-3-(Гідроксиметил)-5-[7-[[2-[4-(1-метилетилокси)феніл]циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-циклопентан-1,2-діол

a) 1-Етеніл-4-(1-метилетокси)бензол

Одержували у спосіб прикладу 29, стадія (a), використовуючи 4-(1-метилетокси)-бензальдегід.

Мас-спектр (EI) 162 (M⁺, 100%)

b) (IR-ωpHc) -2- [4- (1-Метилетокси) феніл]циклопропанкарбоно-ва кислота

Одержували у спосіб прикладу 20, стадія (a) з використанням продукту стадії (a).

Мас-спектр (APCI) 219 (M+H⁺, 100%)

c) (1R-транс)-2-[4-(1-метилетокси) феніл]циклопропанамін

Одержували згідно з способом прикладу 19, стадія (i) з використанням продукту стадії (b).

ЯМР δН (de-ДМСО) 7,00 (2H, д), 6,76 (2H, д), 4,51 (1H, септет), 2,30-2,25 (1H, м), 1,67-1,61 (1H, м), 1,21 (6H, д), 0,85-0,75 (2H, м).

d) [3aR-[3aα,4α,6α(1R*,2S*),6aα]-Тетрагідро-2,2-диметил-6-[7-112- [4-(1-метилетокси) феніл]циклопропіл]аміно] -5-(пропілтіо) -3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл] -4Е-циклопента-1,3-діоксол-4-метанол

Одержували згідно з способом прикладу 1, стадія (a) з використанням продукту стадії (c).

Мас-спектр (APCI) 219 (M+H⁺, 100%)

e) [1S- [1α,2α, 3β, 5β (1S*,2R*)]]-3-(Гідроксиметил)-5-[7-[[2-[4-(1-метилетилокси)феніл]циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо) -3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл] -циклопентан-1,2-діол

Одержували у спосіб прикладу 57, стадія (b) з використанням продукту стадії (d).

ЯМР δН (d₆-fIМCO) 9,28 (1H, д), 7,11 (2H, д), 6,83 (2H, м), 5,01-4,97 (2H, м), 4,74-4,70 (2H, м), 4,55 (1H, септет), 4,46-4,39 (1H, м), 3,89-3,85 (1H, м), 3,51-3,45 (2H, м), 3,14-3,07 (1H, м), 3,03-2,82 (2H, м), 2,30-2,20 (1H, м), 2,09-2,06 (2H, м), 1,89-1,79 (1H, м), 1,59-1,49 (1H, м), 1,47-1,41 (1H, м), 1,24 (7H, м), 0, 99 (3H, т).

Приклад 67

[1S-[1a,2a,3b,5b(1S*,2R*)]]-3-(3-Гідроксипропокси)-5-[7-[(2-фенілциклопропіл)аміно]-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-циклопентан-1,2-діол

а) [3aS-[3aα, 4α (1S*,2R*), 6α, 6aα]-N[2, 4- (Диметоксифеніл)метил]-3- [2,2-диметил-6-[[3- (тетрагідро-2H-піран-2-іл)-окси]пропіл]окси] -4H-циклопента-1,3-діоксол-4-іл]-N-(2-фенілциклопропіл)-5-(пропілтіо) -3H-1,2,3-триазоло[4,5-d] піримідин-7-амін

Зазначену у підзаголовку сполуку одержували у спосіб прикладу 31, стадія (d) з використанням продукту прикладу 23, стадія (a) і 2-(3-бромпропокси)-2H-тетрагідропірану.

Мас-спектр (APCI) 775 (M+H⁺, 100%)

б) [1S-[1a,2a,3b,5b(1S*,2R*)]]-3-(3-Гідроксипропокси)-5-[7-[(2-фенілциклопропіл)аміно]-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d] піримідин-3-іл]-циклопентан-1,2-діол

Зазначену у підзаголовку сполуку одержували у спосіб прикладу 2, стадія (b) з використанням продукту стадії (a).

Мас-спектр (APCI) 501 (M+H⁺, 100%)

ЯМР δH (d₆-DMCO) 9,34 (1H, д, J=4,0 Гц), 7,32-7,25 (2H, м), 7,22-7,15 (3H, м), 5,11 (1H, д, J=3,3 Гц), 5,04 (1H, д, J=3,8 Гц), 4,97 (1H, кв, J=9, 1 Гц), 4,62-4,52 (1H, м), 4,40 (1H, т, 5,2 Гц), 3,95-3,92 (1H, м), 3,75-3,66 (1H, м), 3,59-3,41 (4H, м), 3,25-3,14 (1H, м), 3,13-2,78 (2H, м), 2,70-2,55 (1H, м), 2,30-1,95 (2H, м), 1,73-1,61 (2H, м), 1,57-1,28 (4H, м), 0,82 (3H, т, J=7,5 Гц).

Приклад 68

[1S-[1a,2β, 3β, 4α (1S*,2R*)]]-4-[7-[2-(3,4-Дифторфеніл)циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-циклопентан-1,2,3-триол

а) [3aS-[1(E), 3aα,6α,7aβ]]-1-[3-(3,4-Дифторфеніл)-1-оксо-2-пропеніл]-гексагідро-8,8-диметил-3H-3a, 6-метано-2,1-бен-зизотіазол-2,2-діоксид

Зазначену у підзаголовку сполуку одержували згідно з способом прикладу 19, стадія (f), використовуючи 3-(3,4-дифторфеніл)-2-пропену кислоту.

Мас-спектр (APCI) 382 (M+H⁺, 100%)

б) [3aS-[1 (1S*,2S*), 3aα, 6a,7ab]]-1-[[2-(3,4-Дифторфеніл)циклопропіл]карбоніл]-гексагідро-8,8-диметил-3H-3a, 6-метано-2,1-бензизотіазол-2,2-діоксид

Зазначену у підзаголовку сполуку одержували у спосіб прикладу 19, стадія (d) з використанням продукту стадії (a).

Мас-спектр (APCI) 396 (M+H⁺, 100%)

с) (1R-транс)-2-(3,4-Дифторфеніл)циклопропанкарбонова кислота.

Зазначену у підзаголовку сполуку одержували згідно з способом прикладу 19, стадія (h), використовуючи продукт стадії (b).

ЯМР δH (CDCl₃) 7,68 (1H, дд, J=10,0, J=8,5 Гц), 7,46-7,31 (2H, м), 3,12-3,03 (1H, м), 2,37 (1H, дт, J=8,5, J=4,4 Гц), 2,17 (1H, дт, J=9,2, J=4,8 Гц), 1,86 (1H, ддд, J=8,5, J=6,9, J=5,2 Гц).

д) (1R-транс)-2-(3,4-Дифторфеніл)циклопропанамін, [R-(R*,R*)]-2,3-дигідроксибутандіоат (1:1)

Зазначену у підзаголовку сполуку одержували у спосіб прикладу 20, стадія (b), використовуючи продукт стадії с).

Мас-спектр (APCI) 170 (M+H⁺, 100%)

е) [1S-[1α,2β,3β,4α(1S*,2R*)]]-4-[7-[[2-(3,4-дифторфеніл)циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-циклопентан-1,2,3-триол

Зазначену в заголовку сполуку одержували у спосіб прикладу 24, стадія (f), використовуючи продукт стадії d) і прикладу 24, стадія (d).

Мас-спектр (APCI) 479 (M+H⁺, 100%)

ЯМР δH (d₆-DMCO) 9,36 (1H, д, J=4,2 Гц), 7,40-7,22 (2H, м), 7,10-7,00 (1H, м), 5,13-4,90 (4H, м), 4,68-4,60 (1H, м), 3,97-3,90 (1H, м), 3,82-3,76 (1H, м), 3,20-2,80 (3H, м), 2,62-2,50 (1H, м), 2,32-2,04 (1H, м), 1,96-1,83 (1H, м), 1,75-1,36 (4H, м), 0,82 (3H, т, J=7,5 Гц).

Приклад 69

[1R-[1α,2α,3β,(1S*,2R*)5β]]-3-[7-[[2-(3,4-Дифторфеніл)циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-5-(гідроксиметил)-циклопентан-1,2-діол

а) [3aR-[3aα, 4α, 6α (1R*,2S*), 6aα]-6-[7-[[2-(3,4-Дифторфеніл)циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d] піримідин-3-іл]-тетрагідро-2,2-диметил-4H-циклопента-1,3-діоксол-4-метанол

Одержували згідно з способом прикладу 1, стадія (a) з використанням продукту прикладу 68, стадія (a).

Мас-спектр (APCI) 533 (M+H⁺, 100%)

б) [1R-[1α,2α,3β,(1S*,2R*)5β]]-3-[7-[[2-(3,4-Дифторфеніл)циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-5-(гідроксиметил)-циклопентан-1,2-діол

Одержували у спосіб прикладу 57, стадія (b) з використанням продукту стадії (a).

ЯМР δH (d₆-DMCO) 9,36 (1H, д), 7,39-7,27 (2H, м), 7,10-7,05 (1H, м), 5,05-4,95 (2H, м), 4,74-4,71 (2H, м), 4,46-4,39 (1H, м), 3,90-3,86 (1H, м), 3,53-3,41 (2H, м), 3,18-3,12 (1H, м), 3,00-2,81 (2H, м), 2,31-2,21 (1H, м), 2,16-2,06 (2H, м), 1,90-1,79 (1H, м), 1,58-1,46 (3H, м), 1,41-1,34 (1H, м), 0,83 (3H, т).

Приклад 70

[1S-[1α,2β,3β,4α(1S*,2R*)]]-4-[7-[[2-(3,5-Дифторфеніл)циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-циклопентан-1,2,3-триол

а) [3aS-[1 (E), 3aα, 6α, 7aβ]]-1-[3-(3,5-Дифторфеніл)-1-оксо-2-пропеніл]-гексагідро-8,8-диметил-3H-3a, 6-метано-2,1-бен-зизотіазол-2,2-діоксид

Зазначену у підзаголовку сполуку одержували згідно з способом прикладу 19, стадія (f), використовуючи 3-(3,5-дифторфеніл)-2-пропену кислоту.

Мас-спектр (APCI) 382 (M+H⁺, 100%)

b) [3aS-[1 (1S*,2S*) ,3aa, 6a, 7ab]]-1-[[2- (3,5-дифторфеніл) циклопропіл]карбоніл] -гексагідро-8,8-диметил-3Н-3а, 6-метано-2,1-бензизотіазол-2,2-діоксид
Зазначену у підзаголовку сполуку одержували у спосіб прикладу 19, стадія (g) з використанням продукту стадії (a).
Мас-спектр (APCI) 396 (M+H⁺, 100%)

c) (1R-транс)-2-(3,5-Дифторфеніл)циклопропанкарбонова кислота
Зазначену у підзаголовку сполуку одержували згідно з способом прикладу 19, стадія (h) , використовуючи продукт стадії (b).
Мас-спектр (APCI) 197 (M+H⁺, 100%)

d) (1R-транс) -2- (3,5-Дифторфеніл) циклопропанамін, [R- (R*, R*)] -2,3-дигідроксибутандіоат (1:1)
Зазначену в заголовку сполуку одержували у спосіб прикладу 20, стадія (b), використовуючи продукт стадії c).

ЯМР δH (d₆-ДМСО) 7,00-6,84 (3H, м) , 3,98 (2H, c) , 2,75-2,69 (1H, м), 2,16-2,10 (1H, м), 1,28-1,15 (2H, м).

e) [1S-[1α,2β,3β,4α(1S*,2R*)]]-4-[7-[[2-(3,5-Дифторфеніл)-циклопропіл]аміно]-5- (пропілтіо) -3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d] піримідин-3-іл] -циклопентан-1,2,3-триол
Зазначену у підзаголовку сполуку одержували у спосіб прикладу 24, стадія (f), використовуючи продукти стадії d) і прикладу 24, стадія (d).
Мас-спектр (APCI) 479 (M+H⁺, 100%)
ЯМР δH (d₆-ДМСО) 9,38 (1H, д, J=4,2 Гц), 7,01-6,95 (3H, м), 5,11-4,91 (4H, м), 4,68-4,64 (1H, м), 3,94-3,91 (1H, м), 3,77 (1H, уш. c), 3,20-2,80 (3H, м) , 2,65-2,55 (1H, м) , 2,20-2,10 (1H, м), 1,95-1,85 (1H, м) , 1,63-1,43 (4H, м) , 0,81 (3H, т, J=7,5 Гц).

Приклад 71
[1S-[1α,2β,3β,4α(1S*,2R*)]]-4-[7-[[2-[[1,1'-Біфеніл]-3-іл]циклопропіл] аміно] -5- (пропілтіо) -3Н-1,2,3-триазоло [4,5-d]піримідин-3-іл]-циклопентан-1,2,3-триол

a) [3aS-[1 (E),3aa, 6a, 7aβ]]-1-[3-[[1,1'-Біфеніл]-3-іл]-1-оксо-2-пропеніл] -гексагідро-8,8-диметил-3Н-3а, 6-метано-2,1-бензизотіазол-2,2-діоксид
Зазначену у підзаголовку сполуку одержували згідно з способом прикладу 19, стадія (f), використовуючи 3-(3,5-дифторфеніл)-2-пропенову кислоту.
Мас-спектр (APCI) 422 (M+H⁺, 100%)

b) [3aS-[1(1S*,2S*),3aa, 6a, 7ab]]-1- [[2- [[1,1' -Біфеніл] -3-іл] -циклопропіл] карбоніл] -гексагідро-8,8-диметил-3Н-3а, 6-метано-2,1-бензизотіазол-2,2-діоксид
Зазначену у підзаголовку сполуку одержували у спосіб прикладу 19, стадія (g) з використанням продукту стадії (a).
Мас-спектр (APCI) 436 (M+H⁺, 100%)

c) (1R-транс) -2- [[1,1' -Біфеніл] -3-іл] -циклопропанкарбонова кислота
Зазначену у підзаголовку сполуку одержували згідно з способом прикладу 19, стадія (h) , використовуючи продукт стадії (b).
Мас-спектр (APCI) 237 (M+H⁺, 100%)

d) [1R- (транс)] -2- [[1,1' -Біфеніл] -3-іл] -циклопропанамін, [R- (R*, R*)] -2,3-дигідроксибутандіоат (1:1)
Зазначену у підзаголовку сполуку одержували у спосіб прикладу 20, стадія (b), використовуючи продукт стадії c).
Мас-спектр (APCI) 210 (M+H⁺, 100%)

e) [1S-[1α,2β,3β,4α(1S*,2R*)]] 4- [7- [2- [[1,1' -Біфеніл] -3-іл] -циклопропіл]аміно] -5- (пропілтіо) -3Н-1,2,3-триазоло [4,5-d]піримідин-3-іл] -циклопентан-1,2,3-триол
Зазначену в заголовку сполуку одержували у спосіб прикладу 24, стадія (f) , використовуючи продукти стадії d) і прикладу 24, стадія (d) .
Мас-спектр (APCI) 519 (M+H⁺, 100%)
ЯМР δH (d₆-ДМСО) 9,37 (1H, д, J=4,2 Гц), 7,70-7,18 (9H, м), 5,12-4,91 (4H, м), 4,67-4,64 (1H, м), 3,94-3,93 (1H, м), 3,78 (1H, уш. c), 3,28-2,80 (3H, м) , 2,62-2,50 (1H, м), 2,25-2,15 (1H, м), 1,95-1,85 (1H, м) , 1,59-1,41 (4H, м) , 0,75 (3H, т, J=7,5 Гц).

Приклад 72
[1R-[1α,2α,3β(1R*,2S*),5β]]-3-[7-[[2-[[1,1'-Біфеніл]-3-іл]циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-5-(гідроксиметил)-циклопентан-1,2-діол

a) [3aR- [3aa, 4α, 6α (1R*,2S*), 6aα]-6- [7-[[2- [[1,1'-Біфеніл]-3-іл]-циклопропіл] аміно] -5-(пропілтіо) -3Н-1,2,3-триазоло [4,5-d] піримідин-3-іл] -тетрагідро-2,2-диметил-4Н-циклопента-1,3діоксол-4-метанол
Одержували згідно з способом прикладу 1, стадія (a) з використанням продукту прикладу 71, стадія (d).
Мас-спектр (APCI) 573 (M+H⁺, 100%)

b) [1R-[1α,2α,3β(1R*,2S*),5β]]-3-[7-[[2-[[1,1'-Біфеніл]-3-іл]циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо) -3Н-1,2,3-триазоло-[4,5-d]піримідин-3-іл] -5- (гідроксиметил) -циклопентан-1,2-діол
Одержували у спосіб прикладу 57, стадія (b) з використанням продукту стадії (a).
Мас-спектр (APCI) 533 (M+H⁺, 100%)
ЯМР δH (d₆-ДМСО) 9,35 (1H, д), 7,68 (2H, дд) , 7,49-7,44 (4H, м), 7,41-7,33 (2H, м) , 7,19 (1H, д) , 6,80 (1H, дд), 5,05-4,95 (2H, м), 4,74-4,71 (2H, м) , 4,46-4,39 (1H, м), 3,90-3,87 (1H, м) , 3,51-3,45 (2H, м) , 3,27-3,20 (1H, м), 3,00-2,77 (2H, м) , 2,30-2,17 (2H, м) , 2,12-2,04 (1H, м) , 1,90-1,79 (1H, м), 1,60-1,53 (1H, м) , 1,50-1,41 (3H, м) , 0,77 (3H, т).

Приклад 73
N-Етил-[[[1S-[1α,2β,3β,4α(1S*,2R*)]]-2,3-дигідрокси-4-[7-[(2-фенілциклопропіл)аміно] -5- (пропілтіо) -3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-циклопентил]окси]-ацетамід

a) [1S-[1α,4α(1S*,2R*)]]-2-[[4-[7-[(2-Фенілциклопропіл) аміно]-5- (пропілтіо) -3Н-1,2,3-триазоло [4,5-d] піримідин-3-іл]-2-циклопентеніл]окси]-оцтова кислота

Зазначену у підзаголовку сполуку одержували у спосіб прикладу 2, стадія (b), використовуючи продукт прикладу 13, стадія (a).

Мас-спектр (APCI) 467 (M+H⁺, 100%)

b) N-Етил-2-[[1S- [1α, 4α (1S*,2R*)]]-4-[7-[(2-фенілциклопро-лil) аміно] -5- (пропілтіо) -3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-2-циклопентеніл]окси]-ацетамід

Зазначену у підзаголовку сполуку одержували у спосіб прикладу 16, з використанням продукту стадії (a) і 40%-ного водного етиламіну.

Мас-спектр (APCI) 494 (M+H⁺, 100%)

c) N-Етил- [[1S- [1α,2β, 3β, 4α (1S*,2R*)]]-2,3-дигідрокси-4-[7- [(2-фенілциклопропіл) аміно] -5- (пропілтіо) -3Н-1,2,3-триазоло [4,5-d] піримідин-3-іл] -циклопентил] окси] -ацетамід

Зазначену в заголовку сполуку одержували у спосіб прикладу 12, стадія (f) з використанням продукту стадії (b).

Мас-спектр (APCI) 528 (M+H⁺, 100%)

ЯМР δН (d₆-DMCO) 9,36 (1Н, м), 7,75-7,68 (1Н, м), 7,31-7,26 (2Н, м), 7,21-7,15 (3Н, м), 5,23-5,18 (2Н, м), 5,00-4,92 (1Н, м), 4,60-4,53 (1Н, м), 4,05-4,01 (1Н, м), 3,93-3,78 (3Н, м), 3,24-3,08 (3Н, м), 2,98-2,90 (1Н, м), 2,87-2,79 (1Н, м), 2,69-2,61 (1Н, м), 2,30-2,06 (2Н, м), 1,72-1,29 (4Н, м), 1,04 (3Н, т, J=7,1 Гц), 0,80 (3Н, т, J=7,2 Гц).

Приклад 74

[1S-[1α,2β,3β,4α(1S*,2R*)]]-4-[7-[2-(3-Метокси-4-метилфеніл) циклопропіл] аміно]-5- (пропілтіо) -3Н-1,2,3-триазоло [4,5-d] піримідин-3-іл] -циклопентан-1,2,3-триол

a) 3-(3-Метокси-4-метилфеніл)-2-пропенова кислота

Зазначену у підзаголовку сполуку одержували згідно з способом прикладу 64, стадія (a), використовуючи (3-метокси-4-метил)бензальдегід.

Мас-спектр (APCI) 191 (M-H⁺, 100%)

b) [3aS- [1 (E), 3aa,6a,7aβ] -Гексагідро-1-[3- (3-метокси-4-метилфеніл) -1-оксо-2-пропеніл] -8,8-диметил-3Н-3a, 6-метано-2,1-бензизотіазол-2,2-діоксид

Зазначену у підзаголовку сполуку одержували згідно з способом прикладу 19, стадія (f), використовуючи продукт стадії (a).

Мас-спектр (APCI) 390 (M+H⁺, 100%)

c) [3aS-[1(1S*,2S*), 3aa,6a,7ab]] -Гексагідро-1- [[2- (3-метокси-4-метилфеніл) циклопропіл] карбоніл] -8,8-диметил-3Н-3a, 6-метано-2,1-бензизотіазол-2,2-діоксид

Зазначену в заголовку сполуку одержували у спосіб прикладу 19, стадія (g) з використанням продукту стадії (b).

Мас-спектр (APCI) 404 (M+H⁺, 100%)

d) (1R-транс) -2- (3-Метокси-4-метилфеніл) -циклопропанкарбонова кислота

Зазначену в підзаголовку сполуку одержували згідно з способом прикладу 19, стадія (h) , використовуючи продукт стадії (c).

ЯМР δН (CDCl₃) 7,04 (1Н, д, J=7,3 Гц), 6,60 (1Н, с), 6,59 (1Н, д, J=7,3 Гц), 3,82 (3Н, с), 2,63-2,55 (1Н, м), 2,18 (3Н, с), 1,89 (1Н, ддд, J=9,2, J=5,2, J=4,2 Гц), 1,64 (1Н, дт, J=9,4, J=4,6 Гц), 1,40 (1Н, ддд, J=11,3, J=6,7, J=4,6 Гц).

e) [1R- (транс)] -2- (3-Метокси-4-метилфеніл) -циклопропанамін, [R- (R*,R*)] -2,3-дигідроксибутандіоат (1:1)

Зазначену у підзаголовку сполуку одержували у спосіб прикладу 20, стадія (b), використовуючи продукт стадії (d). Мас-спектр (APCI) 178 (M+H⁺, 100%)

f) [1S-[1α,2β,3β,4α (1S*,2R*)]] -4-[7-[2-(3-Метокси-4-метилфеніл)циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3Н-1,2,3-триазоло [4,5-d]піримідин-3-іл] -циклопентан-1,2,3-триол

Зазначену в заголовку сполуку одержували у спосіб прикладу 24, стадія (f) , використовуючи продукти стадії (e) і прикладу 24, стадії (d).

Мас-спектр (APCI) 487 (M+H⁺, 100%)

ЯМР δН (d₆-DMCO) 9,31 (1Н, д, J=4,2 Гц), 7,03 (1Н, д, J=7,7 Гц), 6,77 (1Н, м), 6,64 (1Н, дд, J=7,7, J=1,2 Гц), 5,12-4,89 (4Н, м), 4,70-4,62 (1Н, м), 3,97-3,89 (1Н, м), 3,80 (3Н, с), 3,81-3,76 (1Н, м), 3,22-2,80 (3Н, м), 2,64-2,53 (1Н, м), 2,10 (3Н, с), 2,27-2,06 (1Н, м), 1,96-1,87 (1Н, м), 1,73-1,27 (4Н, м), 0,82 (3Н, т, J=7,5 Гц).

Приклад 75

[1R-[1a,2a,3p(1R*,2S*),5β]]-3-[7-[[2- (4-N,N-диметиламінофеніл)циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-5-гідроксиметил-циклопентан-і,2-діол а) [3aS-[1(E), 3aa, 6a, 7aβ]]-1-[3 (4-N,N-диметиламінофеніл)-1і-оксо-2-проленіл] -гексагідро-8,8-диметил-3Н-3a, 6-метано-2,1-бензизотіазол-2,2-діоксид

Одержували згідно з способом прикладу 19, стадія (f) , використовуючи (E)-3-(4-N,N-диметиламінофеніл)-2-пропеноілхлорид (одержаний у спосіб K. Venkataraman et al., Tetrahedron Lett., 1979, 32, 3037).

Мас-спектр (APCI) 389 (M+H⁺, 100%)

b) [3aS-[1(1S*,2S*),3aa,6a,7ab]]-1-[2-(4-N,N-диметиламінофеніл)-цклопропіл]карбоніл] -гексагідро-8,8-диметил-3Н-3a, 6-метано-2,1-бензизотіазол-2,2-діоксид

Одержували у спосіб прикладу 19, стадія (g) з використанням продукту стадії (a).

Мас-спектр (APCI) 403 (M+H⁺, 100%)

c) (1R-транс) -2- (4-N,N-Диметиламінофеніл) -циклопропанкарбонова кислота

Одержували у спосіб прикладу 19, стадія (h), використовуючи продукт стадії (b).

Мас-спектр (APCI) 206 (M+H⁺ 100%)

d) (1R-транс) -2- (4-N,N-Диметиламінофеніл) -циклопропанамін, [R- (R*,R*)] -2,3-дигідроксибутандіоат (1:1)

Одержували у спосіб прикладу 20, стадія (b), використовуючи продукт стадії (c).

ЯМР δН (d₆-DMCO) 6,95 (2Н, д), 6,64 (2Н, д), 3,91 (2Н, с), 2,84 (6Н, с), 2,61-2,56 (1Н, м), 2,12-2,05 (1Н, м), 1,21-1,14 (1Н, м), 1,06-0,98 (1Н, м).

е) 3aR-[3aα, 4α, 6α(1R*,2S*), 6aα]-6-[7-[[2-(4-N,N-диметиламінофеніл)-циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-тетрагідро-2,2-диметил-4H-циклопента-1,3-діоксол-4-метанол
Одержували згідно з способом прикладу 1, стадія (а) з використанням продукту стадії (d).

Мас-спектр (APCI) 540 (M+H⁺, 100%)

ф) [1R-[1α,2α,3β(1R*,2S*),5β]]-3-[7-[[2-(4-N,N-Диметиламінофеніл)циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-5-гідроксиметил-циклопентан-1,2-діол

Одержували у спосіб прикладу 1, Стадія (b), використовуючи продукт стадії (e).

Мас-спектр (APCI) 500 (M+H⁺, 100%)

ЯМР δH (d₆-ДМСО) 9,25 (1H, д), 7,04 (2H, д), 6,67 (2H, д), 5,01-4,96 (2H, м), 4,73-4,70 (2H, м), 4,46-4,41 (1H, м), 3,88 (1H, кв), 3,51-3,44 (2H, м), 3,10-2,90 (3H, м), 2,85 (6H, с), 2,27-2,23 (1H, м), 2,08-2,01 (2H, м), 1,87-1,82 (1H, м), 1,60-1,53 (2H, м), 1,40-1,37 (1H, м), 1,21-1,18 (1H, м), 0,86 (3H, т).

Приклад 76

[1R-[1α,2α,3β(1R*,2S*),5β]]-3-[7-[[2-(3-фтор-4-метоксифеніл)-циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-5-(гідроксиметил)-циклопентан-1,2-діол

а) [3aS-[1(E),3aα,6α,7aβ]]-1-[3-(3-фтор-4-метоксифеніл)-1-оксо-2-пропенхл]-гексагідро-8,8-диметил-3H-3a,6-метано-2,1-бензизотіазол-2,2-діоксид

Одержували у спосіб прикладу 19, стадія (f), використовуючи (E)-3-(3-фтор-4-метоксифеніл)-2-пропенуову кислоту. Мас-спектр (APCI) 394 (M+H⁺, 100%)

б) [3aS-[1(1S*,2S*),3aα,6α,7aβ]]-1-[[2-(3-фтор-4-метоксифеніл)-циклопропіл]карбоніл]-гексагідро-8,8-диметил-3H-3a,6-метано-2,1-бензизотіазол-2,2-діоксид

Одержували у спосіб прикладу 19, стадія (g) з використанням продукту стадії (a).

Мас-спектр (APCI) 408 (M+H⁺, 100%)

с) (1R-транс)-2-(3-фтор-4-метоксифеніл)-циклопропанкарбонова кислота

Одержували у спосіб прикладу 19, Стадія (h), використовуючи продукт стадії (b).

ЯМР δH (CDCl₃) 6,91-6,81 (3H, м), 3,87 (3H, с), 2,58-2,51 (1H, м), 1,86-1,80 (1H, м), 1,66-1,60 (1H, м), 1,37-1,25 (1H, м).

д) [1R-(транс)]-2-(3-Фтор-4-метоксифеніл)-циклопропанамін, [R-(R*,R*)]-2,3-дигідроксибутандіоат (1:1)

Одержували у спосіб прикладу 20, стадія (b), використовуючи продукт стадії (c)

ЯМР δH (d₆-ДМСО) 7,08-6,91 (3H, м), 3,93 (2H, с), 3,79 (3H, с), 2,67-2,62 (1H, м), 2,14-2,08 (1H, м), 1,23-1,17 (1H, м), 1,11-1,05 (1H, м).

е) 3aR-[3aα, 4α, 6α(1R*,2S*), 6aα]-6-[7-[[2-(3-Фтор-4-метокси-феніл)-циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-тетрагідро-2,2-диметил-4H-циклопента-1,3-діоксол-4-метанол

Одержували згідно з способом прикладу 1, стадія (а) з використанням продукту стадії (d).

Мас-спектр (APCI) 545 (M+H⁺, 100%)

ф) [1R-[1α,2α,3β(1R*,2S*),5β]]-3-[7-[[2-(3-Фтор-4-метокси-феніл)циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-5-(гідроксиметил)-циклопентан-1,2-діол

Одержували у спосіб прикладу 1, стадія (b), використовуючи продукт стадії (e).

Мас-спектр (APCI) 505 (M+H⁺, 100%)

ЯМР δH (d₆-ДМСО) 9,30 (1H, д), 7,11-6,98 (3H, м), 5,04-4,97 (2H, м), 4,73-4,70 (2H, м), 4,46-4,39 (1H, м), 3,89-3,86 (1H, м), 3,81 (3H, с), 3,51-3,45 (2H, м), 3,11-3,09 (1H, м), 3,00-2,85 (2H, м), 2,27-2,20 (1H, м), 2,09-2,06 (2H, м), 1,90-1,83 (1H, м), 1,57-1,47 (3H, м), 1,33-1,27 (1H, м), 0,84 (3H, т).

Приклад 77

[1R-[1α,2α,3β,5β(1S*,2R*)]]-3-(Гідроксиметил)-5-[7-[[2-(4-метокси-3-метилфеніл)циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-циклопентан-1,2-діол

а) [3aS-[1(E),3aα,6α,7aβ]]-1-[3-(4-метокси-3-метилфеніл)-1-оксо-2-пропеніл]-гексагідро-8,8-диметил-3H-3a,6-метано-2,1-бензизотіазол-2,2-діоксид

Одержували у спосіб прикладу 19, стадія (f) з використанням (E)-3-(4-метокси-3-метилфеніл)-2-пропенуової кислоти. Мас-спектр (APCI) 390 (M+H⁺, 100%)

б) [3aS-[1(1S*,2S*),3aα,6α,7aβ]]-1-[[2-(4-Метокси-3-метил-феніл)-циклопропіл]карбоніл]-гексагідро-8,8-диметил-3H-3a,6-метано-2,1-бензизотіазол-2,2-діоксид

Одержували у спосіб прикладу 19, стадія (g) з використанням продукту стадії (a).

Мас-спектр (APCI) 404 (M+H⁺, 100%)

с) (1R-транс)-2-(4-Метокси-3-метилфеніл)-циклопропанкарбонова кислота

Одержували у спосіб прикладу 19, стадія (h), використовуючи продукт стадії (b).

ЯМР δH (CDCl₃) 6,94-6,89 (2H, м), 6,74 (1H, д), 3,81 (3H, с), 2,57-2,51 (1H, м), 2,19 (3H, с), 1,85-1,79 (1H, м), 1,63-1,57 (1H, м), 1,38-1,32 (1H, м).

д) (1R-тракс)-2-(4-метокси-3-метилфеніл)-циклопропанамін, [R-(R*,R*)]-2,3-дигідроксибутандіоат (1:1)

Одержували у спосіб прикладу 20, стадія (b), використовуючи продукт стадії (c).

ЯМР δH (d₆-ДМСО) 6,93-6,90 (2H, м), 6,83-6,80 (1H, м), 3,92 (2H, с), 3,74 (3H, с), 2,64-2,59 (1H, м), 2,13-2,07 (4H, м), 1,22-1,16 (1H, м), 1,08-1,01 (1H, м).

е) 3aR-[3aα, 4α, 6α(1R*,2S*), 6aα]-6-[7-[[2-(4-Метокси-3-метилфеніл)-циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-тетрагідро-2,2-диметил-4H-циклопента-1,3-діоксол-4-метанол

Одержували згідно з способом прикладу 1, стадія (а) з використанням продукту стадії (d).

Мас-спектр (APCI) 541 (M+H⁺, 100%)

ф) [1R-[1α,2α,3β,5β(1S*,2R*)]]-3-(Гідроксиметил)-5-[7-[[2-(4-метокси-3-метилфеніл)циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-циклопентан-1,2-діол

Одержували у спосіб прикладу 1, стадія (b), використовуючи продукт стадії (e).

Мас-спектр (APCI) 501 (M+H⁺, 100%)

ЯМР δH (d₆-ДМСО) 9,27 (1H, д), 7,04-6,98 (2H, м), 6,83 (1H, д), 5,01-4,97 (2H, м), 4,73-4,71 (2H, м), 4,46-4,42 (1H, м), 3,88 (1H, кв), 3,75 (3H, с), 3,51-3,45 (2H, м), 3,09-3,06 (1H, м), 3,02-2,99 (1H, м), 2,91-2,88 (1H, м),

2,27-2,24 (1H, м), 2,14 (3H, с), 2,13-2,03 (2H, м), 1,90-1,81 (1H, м), 1,59-1,53 (2H, м)3, 1,43-1,41 (1H, м)3, 1,25-1,22 (1H, м), 0,85 (3H, т).

Приклад 78

[1R-[1a,2a,3b(1R*,2S*),5b]]-3-[7-[[2-(3,4-Дихлорфеніл)циклопропіл]аміно] -5- (пропілтіо) -3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-5-(гідроксиметил)-циклопентан-1,2-діол

а) [3aS-[1(E),3aα, 6α, 7aβ]]-1-[3-(3,4-Дихлорфеніл) -1-оксо-2-пропеніл] -гексагідро-8,8-диметил-3Н-3а, 6-метано-2,1-бензизотіазол-2,2-діоксид

Одержували у спосіб прикладу 19, стадія (f) з використанням (E)-3-(3,4-дихлорфеніл)-2-пропенової кислоти.

Т. пл. 198-200°C

Мас-спектр (APCI) 414 (M+H⁺, 100%)

б) [3aS-[1(1S*,2S*),3aα, 6α, 7aβ]]-1-[[2-(3,4-Дихлорфеніл) -циклопропіл]карбоніл] -гексагідро-8,8-диметил-3Н-3а, 6-метано-2,1-бензизотіазол-2,2-діоксид

Одержували у спосіб прикладу 19, стадія (g) з використанням продукту стадії (а).

Т. пл. 162-163°C.

Мас-спектр (APCI) 429 (M+H⁺, 100%)

с) (1R-транс) -2- (3,4-Дихлорфеніл) -циклопропанкарбонова кислота

Одержували у спосіб прикладу 19, стадія (h), використовуючи продукт стадії (b).

ЯМР δH (CDCl₃) 7,40-7,30 (2H, м), 7,20 (1H, д), 6,96-6,93 (1H, дд), 2,57-2,51 (1H, м), 1,92-1,85 (1H, м), 1,71-1,65 (1H, м), 1,41-1,34 (1H, м).

д) (1R-транс) -2- (3,4-Дихлорфеніл) -циклопропанамін, [R- (R*, R*)]-2,3-дигідроксибутандіоат (1:1)

Одержували у спосіб прикладу 20, стадія (b), використовуючи продукт стадії (c).

ЯМР δH (d₆-DMCO) 7,53-7,51 (1H, д), 7,41-7,40 (1H, д), 7,14-7,11 (1H, дд) 3,77 (2H, с), 2,73-2,68 (1H, м), 2,16-2,10 (1H, м), 1,27-1,14 (2H, м).

е) 3aR- [3aα, 4α, 6α (1R*,2S*), 6aα] -6-[7-[[2- (3,4-Дихлорфеніл) -циклопропіл]аміно] -тетрагідро-2,2-диметил-6- (пропілтіо) -3Н-1,2,3-тріазоло [4,5-d] піримідин-3-іл] -4Н-циклопента-1,3-діоксол-4-метанол

Одержували згідно з способом прикладу 1, стадія (а) з використанням продукту стадії (d).

Мас-спектр (APCI) 565 (M+H⁺, 100%)

ЯМР δH (COCl₂) 7,40-7,33 (2H, м), 7,20-7,01 (1H, м), 5,21-5,15 (2H, м), 4,73-4,70 (1H, м), 3,80-3,75 (2H, м), 3,20-3,00 (3H, м), 2,61-2,34 (4H, м), 2,21-2,09 (1H, м), 2,03-1,93 (1H, м), 1,75-1,61 (1H, м), 1,58 (3H, с), 1,45-1,35 (2H, м), 1,28 (3H, с), 1,05-0,82 (4H, м).

ф) [1R-[1a,2a,3b(1R*,2S*),5b]]-3-[7-[[2-(3,4-Дихлорфеніл)циклопропіл] аміно] -5-(пропілтіо) -3Н-1,2,3-триазоло [4,5-d] піримідин-3-іл] -5- (гідроксиметил) -циклопентан-1,2-діол

Одержували у спосіб прикладу 1, стадія (b), використовуючи продукт стадії (e).

Мас-спектр (APCI) 526 (M+H⁺, 100%)

ЯМР δH (d₆-DMCO) 9,38-9,36 (1H, д), 7,55-7,52 (2H, м), 7,22-7,19 (1H, дд), 5,01-4,70 (2H, м), 4,72-4,70 (2H, м), 4,42-4,40 (1H, м), 3,90-3,85 (1H, м), 3,50-3,40 (2H, м), 3,20-3,16 (1H, м), 3,02-2,70 (2H, м), 2,71-2,43 (1H, м), 2,14-2,09 (1H, м), 2,18-2,03 (1H, м), 1,90-1,81 (1H, м), 1,90-1,41 (4H, м), 0,80 (3H, т).

Приклад 79

[1S-[1α,2α,3β,5β(1S*,2R*)]]-3-[(2-Аміно)етокси]-5-[7-(2-феніліциклопропіл)аміно]-5-(пропілтіо)-3Н-[1,2,3]-піриазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-циклопентан-1,2-діол

До розчину продукту прикладу 23 (0,50г) в тетрагідрофурані (20мл) додавали диборан (1мл, 1 М розчин в ТГФ)

Реакційну суміш нагрівали при кипінні із зворотним холодильником протягом 1 години, охолоджували і додавали метанол (5мл). Розчинник упарювали і залишок розчиняли в метанолі (25мл)/концентрованій соляній кислоті (0,50мл), потім нагрівали при кипінні із зворотним холодильником протягом 1 години. Розчинник упарювали, залишок очищали (ВЕРХ, Nova-pak® C18 колонка, 0,1%-на водна трифтороцтова кислота:метанол 50:50), одержуючи зазначену в заголовку сполуку (198мг). Мас-спектр (APCI) 486 (M+H⁺, 100%)

ЯМР δH (d₆-DMCO) 9,37 (1H, д, J=4,2 Гц), 7,83 (3H, с), 7,29 (2H, м), 7,16 (3H, м), 4,96 (1H, кв, J=8,7 Гц), 4,57-4,53 (1H, м), 4,00 (1H, м), 3,66 (2H, м), 3,21 (1H, м), 3,03 (2H, м), 3,01-3,92 (2H, м), 2,82 (1H, м), 2,10 (1H, м), 2,05 (1H, м), 1,55-1,44 (3H, м), 1,32 (1H, кв, J=7,8 Гц), 0,80 (3H, т, J=7,5 Гц).

Приклад 80

[1R-[1α,2α,3β(1R*,2S*),5β]] -3-[7- [[2- (3,4-Диметилфеніл)циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл] -5- (гідроксиметил) -циклопентан-1,2-діол

а) 3-(3,4-Диметилфеніл)-проп-2-енова кислота

Одержували у спосіб прикладу 64, стадія (а), використовуючи 3, 4-диметилбензальдегід.

Мас-спектр (APCI) 175 (M+H⁺, 100%)

б) [3aS-[1(E),3aα,6α,7aβ]]-1-[3-(3,4-Диметилфеніл) -1-оксо-2-пропеніл] -гексагідро-8,8-диметил-3Н-3а, 6-метано-2,1-бензизотіазол-2,2-діоксид

Зазначену у підзаголовку сполуку одержували у спосіб прикладу 19, стадія (f) з використанням продукту стадії (а).

Мас-спектр (APCI) 374 (M+H⁺, 100%)

с) [3aS-[1(1S*,2S*),3aα, 6α, 7aβ]]-1-[[2- (3,4-Диметилфеніл) -циклопропіл] -карбоніл] -гексагідро-8,8-диметил-3Н-3а, 6-метано-2,1-бензизотіазол-2,2-діоксид

Зазначену у підзаголовку сполуку одержували у спосіб прикладу 19, стадія (g) з використанням продукту стадії (b).

Мас-спектр (APCI) 388 (M+H⁺, 100%)

д) (1R-транс)-2-(3,4-Диметилфеніл)-циклопропанкарбонова кислота

Зазначену у підзаголовку сполуку одержували у спосіб прикладу 19, стадія (h), використовуючи продукт стадії (c).

Мас-спектр (APCI) 189 (M+H⁺, 100%)

е) (1R-транс) -2- (3,4-Диметилфеніл) -циклопропанамін, [R- (R*, R*)]-2,3-дигідроксибутандіоат (1:1)

Зазначену у підзаголовку сполуку одержували у спосіб прикладу 20, стадія (b), використовуючи продукт стадії (d).

ЯМР δН (d₆-ДМСО) 7,03-7,01 (1H, м) , 6,88 (1H, c) , 6,84-6,81 (1H, м) , 3,92 (2H, c) , 2,67-2,61 (1H, м) , 2,18 (3H, c),

2,16 (3H, c) , 2,13-2,06 (1H, м) , 1,24-1,17 (1H, м) , 1,10-1

03 (1H, м).

ф) [1R-[1α,2α,3β(1R*,2S*),5β]] -3-[7-[[2-(3,4-Диметилфеніл)циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл] -5- (гідроксиметил) -циклопентан-1,2-діол

Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно з способом прикладу 1, стадія (a) з використанням продукту стадії (e), а потім додержуючись способу прикладу 1, стадія (b).

Мас-спектр (APCI) 485 (M+H⁺, 100%)

ЯМР δН (d₆-ДМСО) 9,29-9,28 (1H, д) , 7,04-7,01 (2H, м) , 6,91-6,88 (1H, м) , 5,01 (2H, м) , 4,73-4,70 (2H, м) , 4,43-4,41 (1H, м) , 3,88-3,86 (1H, м) , 3,51-3,45 (2H, м) , 3,13-3,11 (1H, м) , 2,98-2,85 (2H, м) , 2,26-2,21 (1H, м) , 2,20 (3H, c) , 2,17 (3H, c) , 2,08-2,04 (2H, м) , 1,91-1,82 (1H, м) , 1,53-1,42 (2H, м) , 1,27-1,23 (1H, м) , 0,85-0,80 (3H, c).

Приклад 81

[1S-[1α,2β,3β,4α(1S*,2R*)]]-4-[7-[[2-(3,4-Диметилфеніл)-циклопропіл] аміно] -5- (пропілтіо) -3H-1,2,3-триазоло [4,5-d]піримідин-3-іл] -циклопентан-1,2,3-триол

а) 3aR-[3aα,4α,6α(1R*,2S*), 6aα]-6-[7-[2-[(3,4-Диметилфеніл) -циклопропіл]аміно] -5-(пропілтіо) -3H-1,2,3-триазоло [4,5-d]піримідин-3-іл] -тетрагідро-2,2-диметил-4H-циклопента-1,3-діоксол-4-ол

Зазначену у підзаголовку сполуку одержували у спосіб прикладу 1, стадія (a) з використанням продукту прикладу 24, стадії (d) і продукту прикладу 80, стадія (e).

Мас-спектр (APCI) 511 (M+H⁺, 100%)

б) [1S-[1α,2β,3β,4α(1S*,2R*)]]-4-[7-[[2-(3,4-Диметилфеніл)-циклопропіл] аміно] -5- (пропілтіо) -3H-1,2,3-триазоло [4,5-d]піримідин-3-іл] -циклопентан-1,2,3-триол

Зазначену в заголовку сполуку одержували у спосіб прикладу 1, стадія (b) з використанням продукту стадії (a).

Т. пл. 175-176°C

Мас-спектр (APCI) 471 (M+H⁺, 100%)

ЯМР δН (d₆-ДМСО) 9,29 (1H, д) , 7,03-6,87 (3H, м) , 5,09 (1H, д) , 5,02 (1H, д) , 4,95 (1H, д) , 4,90 (1H, д) , 4,68 (1H, м) , 3,93 (1H, м) , 3,77 (1H, м) , 3,13 (1H, м) 3,01-2,81 (2H, м) , 2,61 (1H, м) , 2,19 (3H, c) , 2,16 (3H, c) , 2,06 (1H, м) 1,90 (1H, м) , 1,52-1,42 (2H, м) , 1,43 (1H, м) , 1,26 (1H, м) 0,81 (3H, т).

Приклад 82

[1R-[1α,2α,3β,5β]]-3-[7-[[2-(Циклопропіламіно)-5-[[4-(трифторметил)феніл]тіо]-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-

3-іл]-5-(гідроксиметил)-циклопентан-1,2-діол

а) 3aR-[3aα,4α,6α(1R*,2S*), 6aα]-6-[7- (Циклопропіламіно) -5- (пропілсульфоніл) -3H-1,2,3-триазоло [4,5-d]піримідин-3-іл] -тетрагідро-2,2-диметил-4H-циклопента-1,3-діоксол-4-метанол

Одержували у спосіб прикладу 4, стадія (a) з використанням продукту прикладу 2, стадії (a).

Мас-спектр (APCI) 453 (M+H⁺, 100%)

б) 3aR-[3aα,4α,6α(1R*,2S*), 6aα]-6-[7-(Циклопропіламіно) -5-[[4-(трифторметил) феніл]тіо] -3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл] -тетрагідро-2,2-диметил-4H-циклопента-1,3-діоксол-4-метанол

Одержували у спосіб прикладу 4, стадія (b) з використанням продукту стадії (a) .

Мас-спектр (APCI) 523 (M+H⁺, 100%)

с) [1R-[1α,2α,3β,5β]]-3-[7-[[2-(Циклопропіламіно)-5-[[4-(трифторметил)феніл]тіо]-3H-1,2,3-триазоло [4,5-d]піримідин-3-іл]-5-(гідроксиметил)-циклопентан-1,2-діол

Одержували у спосіб прикладу 1, стадія (b), використовуючи продукт стадії (b).

Мас-спектр (APCI) 483 (M+H⁺, 100%)

ЯМР δН (d₆-ДМСО) 9,23 (1H, д) , 7,90 (2H, д) , 7,70 (2H, д) , 4,95-4,90 (2H, м) , 4,67-4,60 (2H, м) , 4,32-4,30 (1H, м) , 3,72-3,70 (1H, м) , 3,32 (2H, м) , 2,81-2,79 (1H, м) , 2,22-2,16 (1H, м) , 2,05-2,00 (1H, м) , 1,80-1,60 (1H, м) , 1,00-0,60 (2H, м).

Приклад 83

[1S-[1α,2β,3β,4α(1S*,2R*)]]-4-[7-[[2-(3,5-Дихлорфеніл)циклопропіл]аміно] -5- (пропілтіо) -3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл] -циклопентан-1,2,3-триол

а) [3aS- [1(E), 3aα, 6α, 7aβ]] -1-[3- (3,5-Длхлорфеніл) -1-оксо-2-пропеніл]-гексагідро-8,8-диметил-3H-3a,6-метано-2,1-бензизотіазол-2,2-діоксид

Зазначену у підзаголовку сполуку одержували у спосіб прикладу 19, стадія (f) з використанням 3-(3,5-дихлорфеніл)-2-пропенової кислоти.

Мас-спектр (APCI) 414/416/418 (M+H⁺), 153 (100%)

б) [3aS-[1 (1S*,2S*),3aα, 6α, 7aβ]]-1-[[2- (3,5-Дихлорфеніл) циклопропіл]карбоніл] -гексагідро-8,8-диметил-3H-3a, 6-метано-2,1-бензизотіазол-2,2-діоксид

Зазначену у підзаголовку сполуку одержували у спосіб прикладу 19, стадія (g) з використанням продукту стадії (a).

Мас-спектр (APCI) 428/430/432 (M+H⁺) , 364 (100%)

с) (1R-транс) -2- (3,5-Дихлорфеніл) -циклопропанкарбонова кислота

Зазначену у підзаголовку сполуку одержували у спосіб прикладу 19, стадія (h), використовуючи продукт стадії (b).

ЯМР δ H (CDCl₃) 1,26-1,42 (1H, м) , 1,65-1,72 (1H, м) , 1,89-1,95 (1H, м) , 2,51-2,58 (1H, м) , 6,99 (2H, д, J=1,8 Гц), 7,22 (1H, т, J=1,8 Гц).

d) (1R-транс)-2-(3,5-Дихлорфеніл)-циклопропанамін, [R-(R*, R*)]-2,3-дигідроксибутандіоат (1:1)

Зазначену у підзаголовку сполуку одержували у спосіб прикладу 20, стадія (b), використовуючи продукт стадії (c).

ЯМР δ H (d₆-DMCO) 1,19-1,29 (2H, м) , 2,13-2,20 (1H, м) , 2,71-2,81 (1H, м) , 4,00 (2H, с) , 7,22 (2H, д, J=1,8 Гц), 7,40 (1H, т, J=1,8 Гц).

е) [1S-[1 α ,2 β ,3 β ,4 α (1S*,2R*)]]-4-[7-[[2-(3,5-Дихлорфеніл)циклопропіл]аміно] -5- (пропілтіо) -3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл] -циклопентан-1,2,3-триол

Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно з способом прикладу 24, стадія (f), використовуючи продукти стадії (d) і прикладу 24, стадія (d).

Мас-спектр (APCI) 511/513/515 (M+H⁺) , 511 (100%)

ЯМР δ H (d₆-DMCO) 9,39 (1H, д, J=4,2 Гц), 7,40 (1H, т, J=1,8 Гц), 7,30 (2H, д, J=1,8 Гц), 5,11-4,91 (4H, м), 4,68-4,62 (1H, м) , 3,93 (1H, уш. с), 3,78 (1H, уш. с), 3,20 (1H, уш. с), 2,99-2,78 (2H, м), 2,64-2,54 (1H, м), 2,17-2,10 (1H, м) , 1,95-1,85 (1H, м), 1,62-1,45 (4H, м) , 0,81 (3H, т, J=7,2 Гц).

Приклад 84

[1R-[1 α (1S*,2R*) , 2 β ,3 β ,4 α]]-N-[3-[2-[[3-(2,3,4-Тригідроксициклопентил)-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]аміно]циклопропіл]феніл]-метансульфонамід

а) 1,1-Диметилетиловий ефір (1R-транс)-N-[2-(3-нітрофеніл)-циклопропіл]-карбамінової кислоти

Розчин кислоти і прикладу 27, стадія (a) (1,72г), дифенілфосфорилазиду (2,1мл) і триетиламіну (1,4мл) в третбутанолі (15мл) і толуолі (35мл) нагрівали при 85°C протягом 5 годин. Додавали воду і суміш екстрагували ефіром. Органічні шари сушили, упарювали і очищали (SiO₂, бензин:ефір 1:1 в якості елюенту), одержуючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді безбарвного твердого продукту (1,91г).

ЯМР δ H (CDCl₃) 8,03 (1H, д) , 7,98-7,95 (1H, м) , 7,55-7,50 (1H, м), 7,43 (1H, т), 4,83 (1H, с), 2,78-2,75 (1H, м), 2,21-2,12 (1H, м), 1,46 (9H, с), 1,29-1,23 (2H, м).

б) 1,1-Диметилетиловий ефір (1R-транс) -N- [2- (3-амінофеніл) -циклопропіл) -карбамінової кислоти

Суспензію платини на вугіллі (5%, 374мг) і продукту стадії (a) (1,90г) в етанолі (40мл) перемішували під тиском 1,1 атмосфери водню протягом 4 годин. Суміш фільтрували і очищали (SiO₂, ізогексан:ефір 1:3 в якості елюенту), одержуючи зазначену в заголовку сполуку (1,60г).

ЯМР δ H (CDCl₃) 7,04 (1H, т) , 6,53-6,45 (3H, м) , 4,81 (1H, с), 3,61 (2H, с), 2,72-2,70 (1H, м), 1,98-1,91 (1H, м), 1,46 (9H, с), 1,19-1,06 (2H, м).

с) 1,1 -Диметилетиловий ефір (1R-транс) -N- [2- [3- [(метилсульфоніл) аміно] -феніл) циклопропіл) -карбамінової кислоти

Розчин продукту стадії (b) (592мг) , метансульфонілхлориду (0,225мл) і піридину (0,35мл) в дихлорметані (5мл) перемішували протягом 3 годин. Додавали воду і суміш екстрагували дихлорметаном. Органічні шари сушили, упарювали і очищали (SiO₂, ізогексан:ефір 1:3 в якості елюенту), одержуючи зазначену в заголовку сполуку (724мг).

Мас-спектр (APCI) 325 (M-H⁻ 100%)

d) (1S-транс) -N-3- [(2-Аміноциклопропіл) феніл]метансульфонамід, [R- (R*,R*)] -2,3-дигідроксибутандіоат (1:1)

Розчин продукту стадії (c) (722мг) в трифтороцтовій кислоті (3мл) перемішували протягом 3 годин. Розчинник вилучали у вакуумі і залишок підлюговували розчином бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом. Органічні шари сушили і упарювали. Одержаний амін розчиняли в етанолі (10мл) і додавали розчин L-винної кислоти (332мг) в етанолі (20мл). Розчинник вилучали у вакуумі, одержуючи зазначену у підзаголовку сполуку (867мг).

ЯМР δ H (CDCl₃) 7,30-6,81 (4H, м) , 4,05 (2H, с), 2,97 (3H, с), 2,74-2,70 (1H, м) , 2,23-2,18 (1H, м) , 1,34-1,27 (1H, м), 1,17-1,05 (1H, м).

е) [3aS- [3a α , 4 α (1R*,2S*), 6 α , 6a α]] -N- [3- [2- [[3- (2,2-Диметил-6-гідрокситетрагідро-4H-циклопента-1,3-діоксол-4-іл) -5-(пропілтіо) - 3H-1,2,3- триазоло [4,5-d] піримідин -риа] аміно]циклопропіл]феніл]-метансульфонамід

Зазначену у підзаголовку сполуку одержували у спосіб прикладу 1, стадія (a) з використанням продукту стадії (b) та прикладу 24, стадія (d).

Мас-спектр (APCI) 576 (M+H⁺, 100%)

f) [1R-[1 α (1S*,2R*),2 β ,3 β ,4 α]]-N-[3-[2-[[3-(2,3,4-Тригідрокси-циклопентил) -5- (пропілтіо) -3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл] аміно] циклопропіл] феніл] -метансульфонамід

Одержували у спосіб прикладу 1, стадія (b) з використанням продукту стадії (e).

Т. пл. 170-2°C.

Мас-спектр (APCI) 536 (M+H⁺, 100%)

ЯМР δ H (d₆-DMCO) 9,67 (1H, с) , 9,34 (1H, д) , 7,25 (1H, т), 7,06-6,98 (2H, м), 6,92 (1H, д) , 5,11 (1H, д), 5,04-4,98 (1H, м) , 4,94-4,91 (2H, м) , 4,68-4,61 (1H, м) , 3,95-3,90 (1H, м), 3,80-3,75 (1H, м) , 3,24-3,20 (1H, м), 2,98 (3H, с), 2,97-2,85 (2H, м) , 2,62-2,57 (1H, м) , 2,18-2,06 (1H, м) , 1,97-1,87 (1H, м) , 1,54-1,22 (4H, м), 0,82 (3H, т).

Приклад 85

[1S-[1 α ,2 β ,3 β ,4 α (1S*,2R*)]]-4-[7-[[2-(3,4-Диметоксифеніл)циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d] піримідин-3-іл] -циклопентан-1,2,3-триол

а) [3aS-[1 (E),3a α , 6 α , 7a β]]-1-[3- (3,4-Диметоксифеніл) -1-оксо-2-пропеніл] -гексагідро-8,8-диметил-3H-3a,6-метано2,1-бензизотіазол-2,2-діоксид

Зазначену у підзаголовку сполуку одержували у спосіб прикладу 19, стадія (f) з використанням 3-(3,4-диметоксифеніл)-2-пропенової кислоти.

Мас-спектр (APCI) ($M+H^+$), 153 (100%)
b) [3aS-[1(S^* ,2 S^*),3a α ,6 α ,7a β]]-1-[[2-(3,4-Диметоксифеніл) циклопропіл] -карбоніл] -гексагідро-8,8-диметил-3Н-3а, 6-метано-2,1-бензизотіазол-2,2-діоксид

Зазначену у підзаголовку сполуку одержували у спосіб прикладу 19, стадія (д) з використанням продукту стадії (а).

Мас-спектр (APCI) 420 ($M+H^+$, 100%)

с) (1R-транс) -2- (3,4-Диметоксифеніл) -циклопропанкарбонова кислота

Зазначену у підзаголовку сполуку одержували у спосіб прикладу 19, стадія (h), використовуючи продукт стадії (b).

ЯМР δ H (CDCl₃) 1,34-1,41 (1H, м) , 1,60-1,66 (1H, м) , 1,83-1,88 (1H, м), 2,54-2,61 (1H, м) , 3,86 (3H, с), 3,88 (3H, с), 6,65-6,67 (2H, м), 6,79 (1H, д, J=8,7 Гц).

д) (1R-транс)-2- (3,4-Диметоксифеніл) циклопропанамін, [R-(R*,R*)] -2,3-дигідроксибутандіоат (1:1)

Зазначену у підзаголовку сполуку одержували у спосіб прикладу 20, стадія (b), використовуючи продукт стадії (с)

ЯМР δ H (d₆-DMCO) 1,03-1,22 (2H, м) , 2,08-2,14 (1H, м) , 2,63-2,68 (1H, м) , 3,70 (3H, с) , 3,74 (3H, с) , 3,91 (2H, с), 6,23 (1H, дд, J=8,1 Гц, J=1,8 Гц) , 6,70 (1H, д, J=1,8 Гц) , 6,84 (1H, д, J=8,1 Гц).

е) [1S-[1 α ,2 β ,3 β ,4 α (1 S^* ,2 R^*))] -4-[7-[[2-(3,4-Диметоксифеніл)циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл] -циклопентан-1,2,3-триол

Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно з способом прикладу 24, стадія (f), використовуючи продукт стадії (d) і прикладу 24, стадія (d).

Мас-спектр (APCI) 503 ($M+H^+$, 100%)

ЯМР δ H (d₆-DMCO) 9,28 (1H, д, J=4,5 Гц) , 6,86 (1H, д, J=8,4 Гц) , 6,81 (1H, д, J=2,1 Гц) , 6,70 (1H, дд, J=8,4 Гц, J=2,1 Гц) , 5,10-4,90 (4H, м) , 4,68-4,64 (1H, м) , 3,93 (1H, с) , 3,76 (3H, с) , 3,74 (1H, с) , 3,71 (3H, с) , 3,13-3,10 (1H, м) , 3,05-2,82 (2H, м) , 2,65-2,55 (1H, м) , 2,10-2,00 (1H, м) , 1,95-1,85 (1H, м) , 1,56-1,27 (4H, м) , 0,82 (3H, т, J=7,2 Гц).

Приклад 86

[1S-[1 α ,2 β ,3 β ,4 α (1 S^* ,2 R^*))] -4-[7-[[2-(4-Метокси-3-метилфеніл)циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-циклопентан-1,2,3-триол

а) [3aR-[3a α ,4 α ,6 α (1 R^* ,2 S^*),6a α] -Тетрагідро-6-[7-[2-[[4-метокси-3-метилфеніл) циклопропіл]аміно] -5-(пропілтіо) -3Н-1,2,3-триазоло [4,5-d]піримідин-3-іл] -2,2-диметил-4Н-циклопента-1,3-діоксол-4-ол

Зазначену у підзаголовку сполуку одержували у спосіб прикладу 1, стадія (а) з використанням продуктів прикладу 24, стадія (d) і прикладу 77, стадія (d).

Мас-спектр (APCI) 527 ($M+H^+$, 100%)

б) [1S-[1 α ,2 β ,3 β ,4 α (1 S^* ,2 R^*))] -4-[7-[[2-(4-Метокси-3-метилфеніл)циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-циклопентан-1,2,3-триол

Зазначену в заголовку сполуку одержували у спосіб прикладу 1, стадія (b) з використанням продукту стадії (а).

Т. пп. 135-336°C

Мас-спектр (APCI) 487 ($M+H^+$, 100%)

ЯМР δ H (d₆-DMCO) 9,28 (1H, д) , 7,01-6,80 (3H, м) , 5,09 (1H, д) , 5,01 (1H, д) , 4,98 (1H, д) , 4,90 (1H, д) , 4,66 (1H, м) , 3,91 (1H, м) , 3,76 (1H, м) , 3,73 (3H, с) , 3,06 (1H, м) , 3,01-2,81 (2H, м) , 2,58 (1H, м) , 2,12 (3H, с) , 2,02 (1H, м) , 1,88 (1H, м) , 1,56-1,49 (2H, м) , 1,42 (1H, м) , 1,23 (1H, м) , 0,80 (3H, т).

Приклад 87

[1R-[1 α (1 S^* ,2 R^*),2 β ,3 β ,4 α]] -N- [3- [2- [3- (2,3,4-Тригідроксициклопентил) -5- (пропілтіо) -3Н-1,2 ,3-триазоло [4,5-d] піримідин-7-іл]аміно]циклопропіл]феніл]-ацетамід

а) 1,1-Диметилетилловий ефір (1R-транс) -N- [2- (3-ацетамідофеніл) циклопропіл] -карбамінової кислоти

Розчин продукту прикладу 84, стадія (b) (582мг), оцтового ангідриду (0,27мл) і піридину (0,35мл) в дихлорметані (5мл) перемішували протягом 18 годин. Додавали воду і суміш екстрагували дихлорметаном. Органічні шари сушили, упарювали і очищали (SiO₂, ізогексан:ацетон, 2:1 в якості елюенту), одержуючи зазначену у підзаголовку сполуку (703мг).

Мас-спектр (APCI) 325 ($M+H^+$, 100%)

б) (1S-транс) -N-4- [(2-Аміноциклопропіл) феніл]ацетамід, [R-(R*,R*)] -2,3-дигідроксибутандіоат (1:1)

Розчин продукт стадії (а) (703мг) в трифтороцтовій кислоті (3мл) перемішували протягом 3 годин. Розчинник вилучали у вакуумі і залишок підлговували розчином бікарбонату натрію, потім екстрагували етилацетатом. Органічні шари сушили і упарювали. Даний амін розчиняли в етанолі (10мл) і додавали розчин L-винної кислоти (349мг) в етанолі (25мл). Розчинник вилучали у вакуумі, одержуючи зазначену у підзаголовку сполуку (828мг).

ЯМР δ H (d₆-DMCO) 7,45-7,05 (3H, м) , 6,82 (1H, д) , 4,19 (2H, с) , 2,77-2,71 (1H, м) , 2,30-2,23 (1H, м) , 2,03 (3H, с) , 1,39-1,31 (1H, м) , 1,18-1,08 (1H, м).

с) [3aS- [3a α ,4 α (1 R^* ,2 S^*), 6 α , 6a α]] -N- [3-[2- [3- (2,2-Диметил-6-гідрокси-тетрагідро-4Н-циклопента-1,3-діоксол-4-іл) -5-(пропілтіо) -3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]аміно] циклопропіл] феніл] -ацетамід

Одержували у спосіб прикладу 12, стадія (е) з використанням продукту стадії (b).

д) [1R-[1 α (1 S^* ,2 R^*),2 β ,3 β ,4 α]] -N- [3- [2- [3- (2,3,4-Тригідроксициклопентил) -5- (пропілтіо) -3Н-1,2 ,3-триазоло [4,5-d] піримідин-7-іл]аміно]циклопропіл]феніл]-ацетамід

Одержували у спосіб прикладу 1, стадія (b) з використанням продукту стадії (с).

Т. пл. 147-8°C. Мас-спектр (APCI) 500 ($M+H^+$, 100%)

ЯМР δ H (d₆-DMCO) 9,87 (1H, с) , 9,35 (1H, д) , 7,41-7,34 (2H, м) , 7,18 (1H, т) , 6,84 (1H, д) , 5,13-4,91 (4H, м) , 4,66-4,61 (1H, м) , 3,93-3,91 (1H, м) , 3,82-3,75 (1H, м) , 3,23-2,78 (4H, м) , 2,62-2,51 (1H, м) , 2,17-2,08 (1H, м) , 2,02 (3H, с) , 1,97-1,85 (1H, м) , 1,72-1,61 (1H, м) , 1,57-1,09 (3H, м) , 0,80 (3H, т).

Приклад 88

[1S-[1 α ,2 β ,3 β ,4 α (1S*,2R*)]]-4-[7-[[2-(3,4-Дихлорфеніл)циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-циклопентан-1,2,3-триол

а) [3aR-[3 α ,4 α ,6 α (1R*,2S*),6 α]-6-[7-[2-[(3,4-Дихлорфеніл)циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-тетрагідро-2,2-діметил-4Н-циклопента-1,3-діоксол-4-ол

Зазначену в заголовку сполуку одержували у спосіб прикладу 1, стадія (а) з використанням продуктів прикладу 24, стадія (d) і прикладу 78, стадія (d).

Мас-спектр (APCI) 551 (M+H⁺, 100%)

б) [1S-[1 α ,2 β ,3 β ,4 α (1S*,2R*)]]-4-[7-[[2-(3,4-Дихлорфеніл)циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-циклопентан-1,2,3-триол

Одержували у спосіб прикладу 1, стадія (b) з використанням продукту стадії (а).

Т. пл. 140-2°C.

Мас-спектр (APCI) 511 (M+H⁺, 100%)

ЯМР δ Н (d₆-DMCO) 9,4 (1Н, д), 7,54-7,50 (2Н, м), 7,18 (1Н, дд), 5,13-4,91 (4Н, м), 4,68-4,60 (1Н, м), 3,94-3,90 (1Н, м), 3,78-3,75 (1Н, м), 3,18-3,02 (1Н, м), 2,91-2,76 (2Н, м), 2,62-2,51 (1Н, м), 2,17-2,06 (1Н, м), 1,94-1,84 (1Н, м), 1,71-1,37 (3Н, м), 0,79 (3Н, т).

Приклад 89

[1S-[1 α ,2 β ,3 β ,4 α (1S*,2R*)]]-4-[7-[[2-(4-Хлор-3-метилфеніл)циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-циклопентан-1,2,3-триол

а) 3-(4-Хлор-3-метилфеніл)-2-проленова кислота

Зазначену у підзаголовку сполуку одержували у спосіб прикладу 64, стадія (а) з використанням (4-хлор-3-метил)бензальдегіду (одержаного за W09603387).

Мас-спектр (APCI) 191 (M-H⁺, 100%)

б) [3aS-[1 (Е), 3 α ,6 α ,7 $\alpha\beta$]]-1-[3-(4-Хлор-3-метилфеніл)-1-оксо-2-пропеніл]-гексагідро-8,8-диметил-3Н-3а,6-метано-2,1-бензизотіазол-2,2-діоксид

Зазначену у підзаголовку сполуку одержували у спосіб прикладу 19, стадія (f) з використанням продукту стадії (а). Мас-спектр (APCI) 392 (M-H⁺, 100%)

с) [3aS-[1 (1S*,2S*), 3 α , 6 α , 7 $\alpha\beta$]]-1-[[2-(4-Хлор-3-метилфеніл)циклопропіл]-карбоніл]-гексагідро-8,8-диметил-3Н-3а,6-метано-2,1-бензизотіазол-2,2-діоксид

Зазначену у підзаголовку сполуку одержували у спосіб прикладу 19, стадія (d) з використанням продукту стадії (b).

ЯМР δ Н (CDCl₃) 7,22 (1Н, д, J=8,1 Гц), 7,07 (1Н, д, J=1,9 Гц), 6,96 (1Н, дд, J=8,1, J=2,1 Гц), 3,92 (1Н, дд, J=7,5, J=5,0 Гц), 3,51 (1Н, д, J=13,8 Гц), 3,44 (1Н, д, J=13,8 Гц), 2,33 (3Н, с), 2,57-2,47 (2Н, м), 2,20-2,02 (2Н, м), 1,98-1,82 (3Н, м), 1,79-1,73 (1Н, м), 1,44-1,29 (3Н, м), 1,20 (3Н, с), 0,98 (3Н, с).

д) (1R-транс)-2-(4-хлор-3-метилфеніл)циклопропанкарбонова кислота

Зазначену у підзаголовку сполуку одержували у спосіб прикладу 19, стадія (h), використовуючи продукт стадії (c).

ЯМР δ Н (CDCl₃) 7,24 (1Н, д, J=8,3 Гц), 6,97 (1Н, д, J=1,5 Гц), 6,86 (1Н, дд, J=8,1, J=1,9 Гц), 2,54 (1Н, ддд, J=10,6, J=6,7, J=4,2 Гц), 2,34 (3Н, с), 1,86 (1Н, ддд, J=9,2, J=5,2, J=4,2 Гц), 1,65 (1Н, дт, J=9,2, J=4,8 Гц), 1,37 (1Н, ддд, J=11,3, J=6,7, J=4,8 Гц).

е) (1R-транс)-2-(4-Хлор-3-метилфеніл)циклопропанамін, [R-(R*,R*)]-2,3-дкгідроксибутандіоат (1:1)

Зазначену у підзаголовку сполуку одержували у спосіб прикладу 20, стадія (b), використовуючи продукт стадії (d)

Мас-спектр (APCI) 182/184 (M+H⁺), 182 (100%)

ф) [1S-[1 α ,2 β ,3 β ,4 α (1S*,2R*)]]-4-[7-[[2-(4-Хлор-3-метилфеніл)циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-циклопентан-1,2,3-триол

Зазначену в заголовку сполуку одержували по способу прикладу 24, стадія (f) з використанням продуктів стадії (e) і прикладу 24, стадії (d).

Мас-спектр (APCI) 491/493 (M+H⁺), 491 (100%)

ЯМР δ Н (d₆-DMCO) 9,35 (1Н, д, J=3,9 Гц), 7,30 (1Н, д, J=8,1 Гц), 7,22 (1Н, д, J=2,1 Гц), 7,04 (1Н, дд, J=8,1, J=2,1 Гц), 5,11 (1Н, д, J=4,2 Гц), 5,02 (1Н, д, J=6,6 Гц), 4,95 (1Н, кв, J=8,7 Гц), 4,92 (1Н, д, J=4,2 Гц), 4,69-4,64 (1Н, м), 3,97-3,90 (1Н, м), 3,81-3,75 (1Н, м), 3,20-2,79 (3Н, м), 2,62-2,50 (1Н, м), 2,31 (3Н, с), 2,26-2,03 (1Н, м), 1,97-1,83 (1Н, м), 1,75-1,33 (4Н, м), 0,80 (3Н, т, J=7,5 Гц).

Приклад 90

[1S-[1 α ,2 β ,3 β ,4 α (транс)]]-4-[7-[[2-(Фенілметил)циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-циклопентан-1,2,3-триола (транс)-2-(Фенілметил)циклопропанкарбонова кислота

Одержували у спосіб прикладу 20, стадія (а), використовуючи етиловий ефір 2-(фенілметил)циклопропанкарбонової кислоти.

Мас-спектр (APCI) 175 (M-H⁺, 100%)

б) (транс)-2-(3-Фенілметил)циклопропанамін

Одержували у спосіб прикладу 19, стадія (i) з використанням продукту стадії (а).

ЯМР δ Н (CDCl₃) 7,33-7,17 (5Н, м), 2,55 (2Н, д), 2,53-2,18 (1Н, м), 1,03-0,96 (1Н, м), 0,60-0,54 (1Н, м), 0,45 (1Н, м).

с) [1S-[1 α ,2 β , 3 β , 4 α (транс)]]-4-[7-[[2-(Фенілметил)циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-циклопентан-1,2,3-триол

Одержували згідно з способом прикладу 24, стадія (f) з використанням продукту стадії (b) і продукту прикладу 24, стадії (d).

ЯМР δ Н (d₆-DMCO) 9,10-9,08 (1Н, м), 7,35-7,27 (4Н, м), 7,21-7,17 (1Н, м), 5,11-5,10 (1Н, м), 5,03-5,01 (1Н, м), 4,97-4,91 (2Н, м), 4,69-4,64 (1Н, м), 3,94 (1Н, с), 3,79 (1Н, с), 3,20-3,06 (3Н, м), 2,78-2,76 (1Н, м), 2,60-2,52 (2Н, м), 1,97-1,92 (1Н, м), 1,76-1,66 (2Н, м), 1,37-1,32 (1Н, м), 0,99 (3Н, т), 0,78-0,76 (1Н, м).

Мас-спектр (APCI) 457 (M+H⁺, 100%)

Приклад 91

[1R-[1 α ,2 α ,3 β (1R*,2S*),5 β]]-3-[7-[[2-(4-Хлор-3-метилфеніл)циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-а]піримідин-3-іл]-5-(гідроксиметил)-циклопентан-1,2-діол

а) а) [3aR-[3a α ,4 α ,6 α (1R*,2S*),6a α]-6-[7- [2- (4-Хлор-3-метил-феніл) ішклопропіл] аніно] -5- (пропілтіо) -3Н-1,2,3-триазоло [4,5- d] піримідин-3-іл] -тетрагідро-2,2-диметил-4Н-циклопента-1,3-діоксол-4-метанол

Одержували у спосіб прикладу 1, стадія (а) з використанням продукту прикладу 89, стадія (е).

Мас-спектр (APCI) 545, 547 (M+H⁺), 545 (100%)

б) [1R-[1 α ,2 α ,3 β (1R*,2S*),5 β]]-3-[7-[[2-(4-Хлор-3-метилфеніл)циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо) -3Н-1,2,3-триазоло[4,5-а]піримідин-3-іл]-5-(гідроксиметил)-циклопентан-1,2-діол

Одержували у спосіб прикладу 1, стадія (б) з використанням продукту стадії (а).

Мас-спектр (APCI) 505, 507 (M+H⁺), 505 (100%)

ЯМР δ Н (d₆-DMCO) 9,33 (1Н, д), 7,31-7,02 (3Н, м), 5,00 (1Н, кв), 4,42 (1Н, кв), 3,89-3,86 (1Н, м), 3,53-3,42 (2Н, м), 3,16-3,12 (1Н, м), 2,98-2,82 (2Н, м), 2,31 (3Н, с), 2,27-2,20 (1Н, м), 2,10-2,06 (2Н, м), 1,89-1,79 (1Н, м), 1,54-1,45 (3Н, м), 1,37-1,31 (1Н, м), 0,82 (3Н, т).

Приклад 92

[1S-[1 α ,2 β ,3 β ,4 α (1S*,2R*)]]-4-[7-[[2-(3-Диметиламінофеніл)-циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5- d]піримідин-3-іл]-циклопентан-1,2,3-триол

а) 1,1-Диметилетиловий ефір (1R-транс) -N- [2- (3-диметиламінофеніл) циклопропіл] карбамінової кислоти
Суміш продукту прикладу 84, стадія (б) (520мг). 37%-ного водного формальдегіду (0,47мл), оцтової кислоти (0,1мл) і триацетоксиборгідриду натрію (2,26г) в 1,2-дихлоретані (10мл) перемішували протягом 3,5 годин. Додавали розчин бікарбонату натрію і суміш екстрагували дихлорметаном. Органічні шари сушили, упарювали і очищали (SiO₂, бензин:ефір, 1:1 в якості елюенту), одержуючи зазначену у підзаголовку сполуку (431мг).

ЯМР δ Н (CDCl₃) 7,13 (1Н, т), 6,56 (1Н, дд), 6,49-6,46 (2Н, м), 4,80 (1Н, с), 3,92 (6Н, с), 2,79-2,76 (1Н, м), 2,02-1,96 (1Н, м), 1,46 (9Н, с), 1,21-1,09 (2Н, м).

б) (1R-транс)-2-(3-Диметиламіно)циклопропанамін

Розчин продукту стадії (а) (417мг) в трифтороцтовій кислоті (3мл) перемішували протягом 3 годин. Розчинник виплучали у вакуумі, залишок підлгуювали розчином бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом. Органічні шари сушили, упарювали і очищали (SiO₂, дихлорметан:етанол:аміак, 150:8:1 в якості елюенту), одержуючи зазначену у підзаголовку сполуку (198мг).

ЯМР δ Н (CDCl₃) 7,12 (1Н, т), 6,55 (1Н, дд), 6,46-6,44 (1Н, м), 6,35 (1Н, дд), 2,93 (6Н, с), 2,60-2,52 (1Н, м), 1,86-1,80 (1Н, м), 1,72 (2Н, с), 1,04-0,94 (2Н, м).

с) [3aR- [3a α , 4 α , 6 α (1R*,2S*), 6a α]-6-[7- [[2- (3-Диметиламіно-феніл) циклопропіл]аміно] -5- (пропілтіо) -3Н-1,2,3-триазоло [4,5- d] піримідин-3-іл] -циклопентан-1,3-діоксол-4-ол

Одержували у спосіб прикладу 24, стадія (f) з використанням продукту стадії (b).

Мас-спектр (APCI) 526 (M+H⁺, 100%)

д) [1S-[1 α ,2 β ,3 β ,4 α (1S*,2R*)]]-4-[7-[[2- (3-Диметиламінофеніл) -циклопропіл] аміно] -5- (пропілтіо) -3Н-1,2,3-триазоло-[4,5- d] піримідин-3-іл] -циклопентан-1,2,3-триол

Одержували згідно з способом прикладу 1, стадія (b) з використанням продукту стадії (c).

Т. пл. 187-8°C. Мас-спектр (APCI) 486 (M+H⁺, 100%)

ЯМР δ Н (d₆-DMCO) 9,29-9,25 (1Н, м), 7,07 (1Н, дд), 6,55-6,52 (2Н, м), 6,64 (1Н, д), 5,10 (1Н, д), 5,02-5,00 (1Н, м), 4,96-4,92 (1Н, м), 4,90 (1Н, д), 4,68-4,62 (1Н, м), 3,94-3,91 (1Н, м), 3,79-3,75 (1Н, м), 3,25-2,92 (2Н, м), 2,87 (6Н, с), 2,62-2,53 (1Н, м), 2,10-2,03 (1Н, м), 1,96-1,88 (1Н, м), 1,53-1,25 (4Н, м), 0,82 (3Н, т).

Приклад 93

[1S-[1 α ,2 β ,3 β ,4 α (1S*,2R*)]]-4-[7-[[2-(3-Фтор-4-метоксифеніл)-циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5- d] піримідин-3-іл] -циклопентан-1,2,3-триол

а) [3aR- [3a α , 4 α , 6 α (1R*,2S*), 6a α]-6-[7-[[2- (3-Фтор-4-метоксифеніл) -циклопропіл]аміно] -5- (пропілтіо) -3Н-1,2,3-триазоло [4,5- d] піримідин-3-іл] -тетрагідро-2,2-диметил-4Н-циклопентан-1,3-діоксол-4-ол

Зазначену у підзаголовку сполуку одержували згідно з способом прикладу 1, стадія (а) з використанням продукту прикладу 24, стадія (d) і прикладу 76, стадія (d).

Мас-спектр (APCI) 531 (M+H⁺, 100%)

б) [1S- [1 α ,2 β ,3 β ,4 α (1S*,2R*)]]-4-[7-[[2-(3-Фтор-4-метоксифеніл)-циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3Н-1,2,3-триазоло [4,5- d] піримідин-3-іл] -ішклопентам-1,2,3-триол

Одержували у спосіб прикладу 1, стадія (b) з використанням продукту стадії (a).

Т. пл. 156-7°C. Мас-спектр (APCI) 491 (M+H⁺, 100%)

ЯМР δ Н (d₆-DMCO) 9,32 (1Н, д), 7,10-6,94 (3Н, м), 5,11 (1Н, д), 5,03 (1Н, д), 4,93 (1Н, д), 4,90 (1Н, д), 4,69-4,63 (1Н, м), 3,96-3,90 (1Н, м), 3,81 (3Н, с), 3,79-3,75 (1Н, м), 3,14-3,08 (1Н, м), 3,01-2,82 (2Н, м), 2,63-2,54 (1Н, м), 2,10-2,03 (1Н, м), 1,96-1,87 (1Н, м), 1,57-1,45 (3Н, м), 1,34-1,27 (1Н, м), 0,83 (3Н, т).

Приклад 94

[1S-[1 α ,2 β ,3 β ,4 α (1S*,2R*)]]-4-[7-[[2-(3,5-Диметилфеніл)циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3Н-1,2,3-триазоло [4,5- d] піримідин-3-іл] -циклопентан-1,2,3-триол

а) 3-(3,5-Диметилфеніл)-проп-2-енова кислота

Одержували у спосіб прикладу 64, стадія (а), використовуючи 3,5-диметилбензальдегід.

Мас-спектр (APCI) 175 (M+H⁺, 100%)

б) [3aS-[1(E),3a α ,6 α ,7a β]]-1-[3-(3,5-Диметилфеніл) -1-оксо-2-пропеніл] -гексагідро-8,8-диметил-3Н-3а, 6-метано-2,1-бензотіазол-2,2-діоксид

Зазначену у підзаголовку сполуку одержували у спосіб прикладу 19, стадія (f) з використанням продукту стадії (a).

Мас-спектр (APCI) 374 (M+H⁺, 100%)

c) [3aS-[1 (1S*,2S*) ,3aα, 6α, 7aβ]]-1-[[2- (3,5-Диметилфеніл) -циклопропіл] -карбоніл] -гексагідро-8,8-диметил-3Н-3а, 6-метано-2,1-бензизотіазол-2,2-діоксид
Зазначену в заголовку сполуку одержували у спосіб прикладу 19, стадія (g) з використанням продукту стадії (b).
Мас-спектр (APCI) 388 (M-H⁺, 100%)
d) (1R-транс) -2- (3,5-Диметилфеніл) -циклопропанкарбонова кислота
Зазначена у підзаголовку, сполуку одержували у спосіб прикладу 19, стадія (h), використовуючи продукт стадії (c).
Мас-спектр (APCI) 189 (M-H⁺, 100%)
e) (1R-транс) -2- (3,5-Диметилфеніл) циклопропанамін, [R- (R*, R*)]-2,3-дигідроксибутандіоат (1:1)
Зазначену у підзаголовку сполуку одержували у спосіб прикладу 20, стадія (b), використовуючи продукт стадії (d)
ЯМР δH (d₆-ДМСО) 6,80 (1H, c) , 6,70 (2H, c) , 3,90 (2H, c), 2,66-2,61 (1H, м), 2,06-1,99 (1H, м), 1,20-1,13 (1H, м) , 1,11-1,04 (1H, м).
f) [1S- [1α, 2β, 3β, 4α (1S*, 2R*)]] -4- [7- [[2- (3,5-Диметилфеніл) -циклопропіл] аміно] -5- (пропілтіо) -3Н-1,2,3-триазоло [4,5-d]піримідин-3-іл]-циклопентан-1,2,3-триол
Зазначену в заголовку сполуку одержували у спосіб прикладу 24, стадія (f) з використанням продукту стадії (e) і продукту прикладу 24, стадії (d).
Мас-спектр (APCI) 471 (M+H⁺, 100%)
ЯМР δH (d₆-ДМСО) 9,31 (1H, д) , 6,81 (3H, c) , 5,12-5,11 (1H, м) , 5,04-5,00 (1H, м) , 4,94-4,91 (1H, м) , 4,67-4,63 (1H, м) , 3,95-3,92 (1H, м) , 3,78-3,76 (1H, м) , 3,21-3,14 (1H, м), 2,99-2,84 (2H, м) , 2,60-2,57 (1H, м), 2,24 (6H, c), 2,05-2,03 (1H, м), 1,92-1,91 (1H, м) , 1,56-1,45 (2H, м) , 1,32-1,27 (2H, м), 0,83 (3H, т).
Приклад 95
[1S-[1α,2β,3β,4α(1S*,2R*)]]-4-[7-[[2-(3-Хлор-4-метоксибеніл)-циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-циклопентан-1,2,3-триол
a) 3- (3-Хлор-4-метоксибеніл) -проп-2-енова кислота
Одержували у спосіб прикладу 64, стадія (a), використовуючи 3-хлор-4-метоксибензальдегід.
ЯМР δH (d₆-ДМСО) 7,83 (1H, д) , 7,68-7,64 (1H, м) , 7,55-7,49 (1H, м), 7,19-7,17 (1H, м) , 6,50-6,46 (1H, д) , 3,90 (3H, c).
b) [3aS-[1(E),3aα,6α,7aβ]]-1-[3-(3-Хлор-4-метоксибеніл)-1-оксо-2-пропенхл] -гексагідро-8,8-диметил-3Н-3а, 6-метано-2,1-бензизотіазол-2,2-діоксид
Зазначену у підзаголовку сполуку одержували у спосіб прикладу 19, стадія (f) з використанням продукту стадії (a).
Мас-спектр (APCI) 408 (M-H⁺, 100%)
c) [3aS- [1 (1S*,2S*),3aα, 6α,7aβ]] -1- [[2-(3-Хлор-4-метоксибеніл) циклопропіл] -карбоніл] -гексагідро-8,8-диметил-3Н-3а, 6-метано-2,1-бензизотіазол-2,2-діоксид
Зазначену у підзаголовку сполуку одержували у спосіб прикладу 19, стадія (g) з використанням продукту стадії (b).
Мас-спектр (APCI) 424 (M+H⁺, 100%)
d) (1R-транс) -2- (3-Хлор-4-метоксибеніл) -циклопропанкарбонова кислота
Зазначену у підзаголовку сполуку одержували у спосіб прикладу 19, стадія (h), використовуючи продукт стадії (c).
ЯМР δH (CDCl₃) 7,13 (1H, д) , 7,02-6,99 (1H, м) , 6,85 (1H, д), 3,88 (3H, c).
e) (1R-транс) -2- (3-Хлор-4-метоксибеніл)циклопропанамін, [R-(R*,R*)] -2,3-дигідроксибутандіоат (1:1)
Зазначену в заголовку сполуку одержували у спосіб прикладу 20, стадія (b), використовуючи продукт стадії (d).
ЯМР δH (d₆-ДМСО) 7,20-7,19 (1H, м) , 7,09-7,05 (2H, м) , 3,91 (2H, c), 2,66-2,61 (1H, м) , 2,10-2,04 (1H, м) , 1,19-1,05 (2H, м).
f) [1S- [1α,2β,3β,4α(1S*,2R*)]]-4-[7-[[2-(3-Хлор-4-метоксибеніл)циклопропіл]аміно]-5- (пропілтіо) -3Н-1,2,3-триазоло [4,5-d] піримідин-3-іл]-циклопентан-1,2,3-триол
Зазначену в заголовку сполуку одержували у спосіб прикладу 24, стадія (f) з використанням продукту стадії (e) і продукту прикладу 24, стадії (d).
Мас-спектр (APCI) 505 (M-H⁺, 100%)
ЯМР δH (d₆-ДМСО) 9,33 (1H, д) , 7,32-7,31 (1H, м) , 7,14-7,12 (1H, м) , 7,07-7,05 (1H, м) , 5,17-5,15 (1H, м) , 5,05-5,04 (1H, м) , 4,94-4,93 (2H, м) , 4,66-4,64 (1H, м) , 3,94-3,93 (1H, м), 3,83 (3H, c), 3,80 (3H, c), 3,29-3,27 (1H, м) , 3,12-2,78 (2H, м) , 2,63-2,53 (1H, м) , 2,09-2,04 (1H, м) , 1,95-1,88 (1H, м) , 1,56-1,46 (2H, м) , 1,36-1,29 (1H, м) , 0,84-0,81 (3H, т).
Приклад 96
[1R-[1α,2α,3β(1R*,2S*),5β]]-3-[7-[[2-(3-Хлор-4-метоксибеніл)-циклопропіл]аміно] -5- (пропілтіо) -3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-5-(гідроксиметил)-циклопентан-1,2-діол
a) [3aR-[3aα, 4α, 6α (1R*,2S*), 6aα] -6-[7-[[2- (3-Хлор-4-метоксибеніл) циклопропіл]аміно] -5- (пропілтіо) -3Н-1,2,3-триазоло [4,5-d]піримідин-3-іл] -тетрагідро-2,2-диметил-4Н-циклопента-1,3-діоксол-4-метанол
Одержували у спосіб прикладу 1, стадія (a) з використанням продукту прикладу 95, стадія (e).
Мас-спектр (APCI) 561/563 (M+H⁺) , 561 (100%)
b) [1R-[1α,2α, 3β(1R*,2S*), 5β]] -3- [7-[[2- (3-Хлор-4-метокси-беніл) циклопропіл]аміно] -5- (пропілтіо) -3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл] -5- (гідроксиметил) -циклопентан-1,2-діол
Одержували у спосіб прикладу 1, стадія (b) з використанням продукту стадії (a).
Мас-спектр (APCI) 521/523 (M+H⁺) , 521 (100%)

ЯМР δ H (d_6 -ДМСО) 9,31 (1H, д), 7,33-7,05 (3H, м), 5,00 (1H, кв), 4,44-4,41 (1H, м), 3,90-3,86 (1H, м), 3,83 (3H, с), 3,54-3,43 (2H, м), 3,11-3,07 (1H, м), 3,03-2,84 (2H, м), 2,31-2,21 (1H, м), 2,07-2,00 (2H, м), 1,90-1,80 (1H, м), 1,58-1,48 (3H, м), 1,33-1,24 (1H, м), 0,84 (3H, т).

Приклад 97

[1R-[1 α (1S*,2R*),2 β ,3 β ,4 α]-N-[3-[[2-[3-[2,3-Дигідрокси-4-(гідроксиметил)циклопентил]-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло-[4,5-d]піримідин-7-іл]аміно]циклопропіл]феніл]-метансульфонамід

а) [3aS-[3a α , 4 α (1R*,2S*), 6 α , 6a α]-N-[3-[2-[3-[Тетрагідро-6-(гідроксиметил)-2,2-диметил-4H-циклопента-1,3-діоксол-4-іл]-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-7-іламіно]циклопропіл]феніл]метансульфонамід

Зазначену у підзаголовку сполуку одержували у спосіб прикладу 1, стадія (а) з використанням продукту прикладу 84, стадія (д).

Мас-спектр (APCI) 590 ($M+H^+$, 100%)

б) [1R-[1 α (1S*,2R*),2 β ,3 β , 4 α]-N-[3-[[2-[3-[2,3-Дигідрокси-4-(гідроксиметил) циклопентил]-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d] піримідин-7-іл] аміно] циклопропіл] феніл]-метансульфонамід

Зазначену у підзаголовку сполуку одержували у спосіб прикладу 1, стадія (б) з використанням продукту стадії (а).

Мас-спектр (APCI) 550 ($M+H^+$, 100%)

ЯМР δ H (d_6 -ДМСО) 9,62 (1H, с), 9,32 (1H, д), 7,25 (1H, т), 7,05-6,91 (3H, м), 5,01-4,95 (2H, м), 4,74-4,70 (2H, м), 4,43-4,40 (1H, м), 3,87 (1H, кв), 3,49-3,43 (2H, м), 3,22-3,19 (1H, м), 2,98 (3H, с), 2,95-2,86 (2H, м), 2,27-2,23 (1H, м), 2,13-2,08 (2H, м), 1,90-1,80 (1H, м), 1,55-1,48 (3H, м), 1,29-1,26 (1H, м), 0,83 (3H, т).

Приклад 98

[1R-[1 α ,2 α ,3 β (1R*,2S*), 5 β]-3-[7-[2-(3,5-Диметоксифеніл)циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-5-(гідроксиметил)-циклопентан-1,2-діол

Одержували у спосіб прикладу 1, стадія (а) з використанням продукту прикладу 64, стадії (е), додержуючись далі способу прикладу 1, стадія (б).

Мас-спектр (APCI) ($M+H^+$), 517 (100%)

ЯМР δ H (d_6 -ДМСО) 9,31 (1H, д), 6,35-6,30 (3H, с), 4,98-4,96 (2H, м), 4,72-4,70 (2H, м), 4,45-4,40 (1H, м), 3,90-3,87 (1H, м), 3,73 (6H, м), 3,49-3,47 (2H, м), 3,22-3,18 (1H, м), 3,05-2,80 (2H, м), 2,30-2,20 (1H, с), 2,10-2,03 (2H, м), 1,92-1,81 (1H, м), 1,60-1,40 (2H, м), 1,40-1,30 (2H, м), 0,84 (3H, т).

Приклад 99

[1S-[1 α ,2 β ,3 β ,4 α (1S*,2R*)]-4-[7-[[2-(3-Фторфеніл) циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-циклопентан-1,2,3-триол

а) [3aS-[1 (E),3a α , 6 α , 7a β]-1-[3-(3-Фторфеніл)-1-оксо-2-пропеніл]-гексагідро-8,8-диметил-3H-3a,6-метано-2,1-бензи-зотіазол-2,2-діоксид

Зазначену у підзаголовку сполуку одержували у спосіб прикладу 19, стадія (f) з використанням 3-(3-фторфеніл)-2-пропенової кислоти.

Мас-спектр (APCI) ($M+H^+$), 364 (100%)

б) [3aS-[1 (1S*,2S*), 3a α , 6 α , 7a β]-1-[2-(3-Фторфеніл) циклопропіл]карбоніл]-гексагідро-8,8-диметил-3H-3a, 6-метано-2,1-бензизотіазол-2,2-діоксид

Зазначену у підзаголовку сполуку одержували у спосіб прикладу 19, стадія (g) з використанням продукту стадії (а).

Мас-спектр (APCI) 378 ($M+H^+$, 100%)

с) (1R-транс)-2-(3-Фторфеніл)-циклопропанкарбонова кислота

Зазначену у підзаголовку сполуку одержували у спосіб прикладу 19, стадія (h), використовуючи продукт стадії (б).

ЯМР δ H ($CDCl_3$) 1,36-1,43 (1H, м), 1,65-1,71 (1H, м), 1,88-1,94 (1H, м), 2,56-2,63 (1H, м), 6,79 (1H, д, J=9,9 Гц), 6,88-6,94 (2H, м), 7,21-7,29 (1H, м).

д) (1R-транс)-2-(3-Фторфеніл) циклопропанамін, [R-(R*,R*)]-2,3-дигідроксибутандіоат (1:1)

Зазначену у підзаголовку сполуку одержували у спосіб прикладу 20, стадія (b), використовуючи продукт стадії (c).

ЯМР δ H (d_6 -ДМСО) 1,12-1,28 (2H, м), 2,12-2,18 (1H, м), 2,69-2,74 (1H, м), 3,95 (2H, с), 6,92-7,02 (3H, м), 7,27-7,34 (1H, м).

е) [1S-[1 α ,2 β ,3 β ,4 α (1S*,2R*)]-4-[7-[[2-(3-Фторфеніл)циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-циклопентан-1,2,3-триол

Зазначену в заголовку сполуку одержували у спосіб прикладу 24, стадія (f) з використанням продукту стадії (а) і продукту прикладу 24, стадії (d).

Мас-спектр (APCI) 461 ($M+H^+$, 100%)

ЯМР δ H (d_6 -ДМСО) 9,37 (1H, д, J=4,2 Гц), 7,36-7,28 (1H, м), 7,06-6,96 (3H, м), 5,10-4,91 (4H, м), 4,69-4,63 (1H, м), 3,97-3,91 (1H, м), 3,79 (1H, с), 3,25-3,19 (1H, м), 2,99-2,78 (2H, м), 2,65-2,55 (1H, м), 2,18-2,11 (1H, м), 1,96-1,87 (1H, м), 1,61-1,35 (4H, м), 0,81 (3H, т, J=7,2 Гц).

Приклад 100

[1R-[1 α (1S*,2R*),2 β ,3 β ,4 α]-N-[3-[2-[3-(2,3-Дигідрокси-4-гідроксиметилциклопентил)-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл]аміно]циклопропіл]феніл]-ацетамід

Одержували згідно з способом прикладу 1, стадія (а) з використанням продуктів прикладу 87, стадія (b) а потім у спосіб прикладу 1, стадія (b).

Мас-спектр (APCI) 528 ($M+H^+$, 100%)

ЯМР δ H (d_6 -ДМСО) 9,86 (1H, с), 9,32 (1H, д), 7,41-7,36 (2H, м), 7,22-7,16 (1H, м), 6,87-6,85 (1H, м), 5,01-4,95 (2H, м), 4,71-4,45 (2H, м), 4,43-4,39 (1H, м), 3,88-3,85 (1H, м), 3,51-3,45 (2H, м), 3,21-3,18 (1H, м), 2,97-2,83 (2H, м), 2,27-2,05 (3H, м), 2,05 (3H, т), 1,89-1,79 (1H, м), 1,55-1,50 (3H, м), 1,48-1,26 (1H, м), 0,83 (3H, т).

Приклад 101

[1R-[1 α ,2 α ,3 β (1R*,2S*),5 β]]-3-[7-[[2-(3,5-Дихлорфеніл)циклопропіл]аміно] -5- (пропілтіо) -3H-1,2 ,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-5-(гідроксиметил)-циклопентан-1,2-діол

а) [3aR- [3 α ,4 α ,6 α (1R*,2S*), 6 α]] -6-[7-[[2- (3,5-Дихлорфеніл) циклопропіл]аміно] -5- (пропілтіо) -3H-1,2,3-триазоло [4,5-d] піримідин-3-іл] -тетрагідро-2,2-диметил-4H-циклопента-1,3-діоксол-4-метанол

Одержували у спосіб прикладу 1, стадія (а) з використанням продукту прикладу 83, стадія (d).

Мас-спектр (APCI) 565 (M+H⁺, 100%)

б) [1R-[1 α ,2 α ,3 β (1R*,2S*), 5 β]]-3-[7-[[2-(3,5-Дихлорфеніл)-циклопропіл] аміно] -5- (пропілтіо) -3H-1,2,3-триазоло [4,5-d]піримідин-3-іл] -5- (гідроксиметил) -циклопентан-1,2-діол

Одержували у спосіб прикладу 1, стадія (b) з використанням продукту стадії (а). Очистка (BEPX, Symmetry C18 колонка, 0,1%-ний водний ацетат амонію:ацетонітрил, ізократичне елюювання 50% MeCN протягом 30 хвилин) давала зазначену в заголовку сполуку (98мг).

ЯМР δ H (d_6 -DMCO) 9,39 (1H, д), 7,40 (1H, с), 7,31 (2H, д) 7,23 (1H, с), 5,04-4,97 (2H, м), 4,74-4,70 (2H, м), 4,39 (1H, м), 3,89-3,85 (1H, м), 3,51-3,45 (2H, м), 3,19-3,10 (1H, м), 2,93-2,80 (2H, м), 2,30-2,20 (1H, м), 2,10-2,06 (2H, м), 1,89-1,79 (1H, м), 1,67-1,49 (1H, м), 1,58 (1H, м), 0,84 (3H, т).

Приклад 102

Модифікація в 7-положенні [1S-(1 α ,2 α ,3 β ,5 β)]-3-(2-гідроксіетил) -5-[5- (пропілтіо) -3H-1,2,3-триазоло [4,5-d]піримідин-3-іл]-циклопентан-1,2-діолу

а) [3aR-[3 α ,4 α ,6 α ,6 α]] -6-[7-Аміно-5- (пропілтіо) -3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-тетрагідро-2,2-диметил-4E-циклопента-1,3-діоксол-4 -карбонова кислота

Розчин продукту прикладу 6, стадія (b) (1,40г) і аміаку в 1,4-діоксані (0,5М, 60мл) перемішували при 50°C протягом 3 годин. Реакційну суміш упарювали досуха, залишок розтирали з водою і зазначену у підзаголовку сполуку виділяли фільтруванням (1,20г).

Мас-спектр (APCI) 395 (M+H⁺, 100%)

б) Метилловий ефір [3aR-[3 α ,4 α ,6 α ,6 α]]-6-[7-Аміно-5-(пропілтіо) -3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл] -тетрагідро-2,2-диметил-4H-циклопента-1,3-дхоксол-4-оцтової кислоти

До охолодженого льодом розчину продукту стадії (а) (0,50г) і N-метилморфоліну (0,26мл) в тетрагідрофурані (10мл) додавали ізобутилхлорформіат (0,33мл). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 60 хвилин, потім додавали до розчину діазометану (1,0г) в діетиловому ефірі (100мл). Розчин перемішували протягом 60 хвилин, потім концентрували. Сирий діазокетон (0,50г) переносили в метанол (20мл) і додавали порціями при 60°C оксид срібла (I) (250мг). Суміш нагрівали протягом 3 годин, розбавляли хлороформом (100мл), потім енергійно струшували з 0,88 водним аміаком (50мл) і водою (50мл) протягом 20 хвилин. Суміш екстрагували хлороформом і екстракти промивали водою, потім сушили і концентрували. Очистка (SiO₂, діетиловий ефір:ізогексан 2:1 в якості елюенту) давала зазначену в заголовку сполуку (0,50г).

Мас-спектр (APCI) 423 (M+H⁺, 100%)

с) [3aR- [3 α ,4 α ,6 α ,6 α]] -6-[7-Бром-5- (пропілтіо) -3H-1,2,3-триазоло [4,5-d] піримідин-3-іл] -тетрагідро-2,2-диметил-4H-циклопента-1,3-діоксол-4-етанол

До охолодженого льодом розчину продукту стадії (b) (0,20г) в толуолі (10мл) додавали DIBAL-H® (1,5М розчин в толуолі, 5мл) і розчин перемішували при даній температурі протягом 30 хвилин, а потім додавали воду (2мл). Продукт екстрагували діетиловим ефіром, розчин фільтрували крізь шар целіту, сушили і концентрували (175мг). Одержану піну (175мг) поглинали сумішшю бромформ (5мл)/ізоаміл нітрит (1мл), потім нагрівали при 85°C протягом 40 хвилин. Розчин концентрували і очищали (SiO₂, ефір:ізогексан 2:1 в якості елюенту), одержуючи зазначену в заголовку сполуку (0,15г).

Мас-спектр (APCI) 400 (M+H⁺-57, 100%)

д) Модифікація в 7-положенні [1S-(1 α ,2 α ,3 β ,5 β)]-3-(2-гідро-ксіетил)-5-[5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-циклопентан-1,2-діолу

Продукт стадії с) (2,5x10⁻⁶моль) в 1,4-діоксані (90мкл) і N,N-діізопропілетиламін (1,0x10⁻⁵моль) в 1,4-діоксані (100мкл) додавали до кожної з названих нижче амінних солей (5,0x10⁻⁶моль). Реакційні суміші нагрівали при 60°C протягом 4 годин перед доданням фталатного буферу (pH4, 400мкл) і екстрагували етилацетатом (4x200мкл). Екстракти концентрували і залишки поглинали 80%-ною оцтовою кислотою (150мкл), потім нагрівали при 80°C протягом 30 хвилин.

Реакційні суміші концентрували, потім азеотропно відганяли з етанолом (2x200мкл), одержуючи зазначені в заголовках сполуки.

Використовували такі аміни (одержання описане раніше в експериментальній частині):

(IS-транс)-N-3-[(2-Аміноциклопропіл)феніл]-метансульфо-намід, [R-(R*,R*)]-2,3-дигідроксибутандіоат (1:1)

(IR-транс)-2-(4-феноксифеніл)циклопропанамін, [R-(R*, R*)]-2,3-дигідроксибутандіоат (1:1)

(IR-транс)-2-(2-феноксифеніл)циклопропанамін, [R-(R*, R*)]-2,3-дигідроксибутандіоат (1:1)

(IR-транс)-2-(3-феноксифеніл)циклопропанамін, [R-(R*, R*)]-2,3-дигідроксибутандіоат (1:1)

(IR-транс)-2-(4-бромфеніл)циклопропанамін, [R-(R*,R*)]-2,3-дигідроксибутандіоат (1:1)

(IR-транс)-2-[(1,1'-біфеніл)-2-іл]циклопропанамін, [R-(R*,R*)]-2,3-дигідроксибутандіоат (1:1)

(IR-транс)-2-[(1,1'-біфеніл)-3-іл]циклопропанамін, [R-(R*,R*)]-2,3-дигідроксибутандіоат (1:1)

(IR-транс)-2-(3,5-дихлорфеніл)циклопропанамін, [R-(R*, R*)]-2,3-дигідроксибутандіоат (1:1)

(IR-транс)-2-(3,4-дихлорфеніл)циклопропанамін, [R-(R*, R*)]-2,3-дигідроксибутандіоат (1:1)

(IR-транс)-2-(3-хлор-4-метоксифеніл)циклопропанамін, [R-(R*,R*)]-2,3-дигідроксибутандіоат (1:1)

(IR-транс)-2-(3,4-диметоксифеніл)циклопропанамін, [R-(R*,R*)]-2,3-дигідроксибутандіоат (1:1)

(IS-транс)-N-4-[(2-аміноциклопропіл)феніл]-ацетамід, [R-(R*,R*)]-2,3-дигідроксибутандіоат (1:1)

(IR-транс)-2-(3-хлор-4-метилфеніл)циклопропанамін, [R-(R*,R*)]-2,3-дигідроксибутандіоат (1:1)

(IR-транс)-2-(4-хлор-3-метилфеніл)циклопропанамін, [R-(R*,R*)]-2,3-дигідроксибутандіоат (1:1)

(IR-транс)-2-(4-фтор-3-метилфеніл)циклопропанамін, [R-(R*,R*)]-2,3-дигідроксибутандіоат (1:1)

(1R-транс)-2-(3-нітрофеніл)циклопропанамін, [R-(R*,R*)]-2,3-дигідроксибутандіоат (1:1)

(1R-транс)-2-(4-метокси-3-метилфеніл)циклопропанамін, [R-(R*,R*)]-2,3-дигідроксибутандіоат (1:1)
 (1P-транс)-2-(3-метокси-4-метилфеніл)циклопропанамін, [R-(R*,R*)]-2,3-дигідроксибутандіоат (1:1)
 (1R-транс)-2-(4-М,И-диметиламінофеніл)циклопропанамін, [R-(R*,R*)]-2,3-дигідроксибутандіоат (1:1)
 (1R-транс)-2-(3,4-дифторфеніл)циклопропанамін, [R-(R*, R*)]-2,3-дигідроксибутандіоат (1:1)
 (1R-транс)-2-(3,5-дифторфеніл)циклопропанамін, [R-(R*, R*)]-2,3-дигідроксидибутандіоат (1:1)
 (1R-транс)-2-(3-хлорфеніл)циклопропанамін, [R-(R*,R*)]-2,3-дигідроксибутандіоат (1:1)
 (1R-транс)-2-(4-хлорфеніл)циклопропанамін, [R-(R*,R*)]-2,3-дигідроксибутандіоат (1:1)
 (1R-транс)-2-(4-метоксифеніл)циклопропанамін, [R-(R*, R*)] -2,3-дигідроксибутандіоат (1:1)
 (1R-транс)-2-(2-метоксифеніл)циклопропанамін, [R-(R*, R*)] -2,3-дигідроксибутандіоат (1:1)
 (1R-транс)-2-(3-метоксифеніл)циклопропанамін, [R-(R*, R*)]-2,3-дигідроксибутандіоат (1:1)
 (1R-транс)-2-(3,4-диметилфеніл)циклопропанамін, [R-(R*, R*)]-2,3-дигідроксибутандіоат (1:1)
 (1R-транс)-2-(4-фторфеніл)циклопропанамін, [R-(R*,R*)]-2,3-дигідроксибутандіоат (1:1)
 (1R-транс)-2-(3-фторфеніл)циклопропанамін, [R-(R*,R*)]-2,3-дигідроксибутандіоат (1:1)
 (1R-транс)-2-(2-метилфеніл)циклопропанамін, [R-(R*,R*)] -2,3-дигідроксибутандіоат (1:1)
 (1R-транс)-2-(3-метилфеніл)циклопропанамін, [R-(R*,R*)]-2,3-дигідроксибутандіоат (1:1)
 (1R-транс)-2-(4-метилфеніл)циклопропанамін, [R-(R*,R*)]-2,3-дигідроксибутандіоат (1:1)

Одержували такі продукти:

а) [1R-[1α(1S*,2R*), 2β,3β,4α]]-N-[3-[2-[[3-(2,3-Дигідрокси-4-(2-гідроксietил) -циклопентил] -5- (пропілтіо) -3Н-1,2,3-триазоло [4, 5-d] піримідин-3-іл] аміно] циклопропіл] феніл] -метансульфонамід
 Мас-спектр (APCI) 564 (M+H⁺, 100%)

б) [1S- [1α,2α,3β,5β(1S*,2R*)]] -3- (2-Гідроксietил) -5-[7-[[2-(4-феноксифеніл) циклопропіл]аміно]5- (пропілтіо) -3Н-1,2,3-триазоло [4,5-d] піримідин-3-іл]циклопентан-1,2-діол
 Мас-спектр (APCI) 563 (M+H⁺, 100%)

в) [1S-[1α,2α,3β,5β(1S*,2R*)]]-3-(2-гідроксietил) -5-[7-[[2-(3-феноксифеніл) циклопропіл]аміно] -5- (пропілтіо) -3Н-1,2,3-триазоло [4,5-d] піримідин-3-іл] циклопентан-1,2-діол
 Мас-спектр (APCI) 563 (M+H⁺, 100%)

г) [1R- [1α,2α, 3β(1R*,2S*) ,5β]] -3- [7- [[2- (4-Бромфеніл) циклопропіл] аміно]-5-(пропілтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл] -5- (2-гідроксietил) -циклопентан-1,2-діол
 Мас-спектр (APCI) 551,549 (M+H⁺, 100%)

д) [1R-[1α,2α,3β(1R*,2S*),5β]]-3-[7-[[2- (1,1'-Біфеніл)-2-іл]циклопропіл]аміно] -5- (пропілтіо) -3Н-1,2,3-триазоло-[4,5-d]піримідин-3-іл] -5- (2-гідроксietил) -циклопентан-1,2-діол
 Мас-спектр (APCI) 547 (M+H⁺, 100%)

е) [1R-[1α,2α,3β(1R*,2S*),5β]]-3-[7-[[2- (1,1'-Біфеніл)-2-іл]циклопропіл]аміно] -5- (пропілтіо) -3Н-1,2,3-триазоло-[4,5-d]піримідин-3-іл] -5- (2-гідроксietил) -циклопентан-1,2-діол
 Мас-спектр (APCI) 547 (M+H⁺, 100%)

ф) [1R-[1α,2α,3β(1R*,2S*) ,5β]]-3-[7-[[2- (1,1'-Біфеніл) -3-іл] циклопропіл] аміно] -5- (пропілтіо) -3Н-1,2,3-триазоло-[4,5-d]піримідин-3-іл]-5-(2-гідроксietил)-циклопентан-1,2-діол
 Мас-спектр (APCI) 547 (M+H⁺, 100%)

г) [1R-[1α,2α,3β(1R*,2S*) ,5β]]-3-[7-[[2- (3,5-Дихлорфеніл) -циклопропіл]аміно] -5- (пропілтіо) -3Н-1,2,3-триазоло [4,5-d]піримідин-3-іл] -5- (2-гідроксietил) -циклопентан-1,2-діол
 Мас-спектр (APCI) 539, 541,543 (M+H⁺, 100%)

з) [1R-[1α,2α,3β(1R*,2S*),5β]] -3-[7-[[2- (3,4-Длхлорфеніл) -циклопропіл]аміно] -5- (пропілтіо) -3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-5-(2-гідроксietил)-циклопентан-1,2-діол
 Мас-спектр (APCI) 539, 541, 543 (M+H⁺, 100%)

и) [1R-[1α,2α,3β (1R*,2S*) ,5β]]-3-[7-[[2- (3-Хлор-4-метокси-феніл) -циклопропіл] аміно] -5- (пропілтіо) -3Н-1,2,3-триазоло [4,5-d]піримідин-3-іл] -5- (2-гідроксietил) -циклопентан-1,2-діол
 Мас-спектр (APCI) 537, 535 (M+H⁺, 100%)

й) [1R-[1α,2α,3β(1R*,2S*) ,5β]] -3-[7-[[2- (3,4-Диметоксифеніл) циклопропіл] аміно] -5- (пропілтіо) -3Н-1,2,3-триазоло-[4,5-d]піримідин-3-іл]-5-(2-гідроксietил)-циклопентан-1,2-діол
 Мас-спектр (APCI) 531 (M+H⁺, 100%)

к) [1R-[1α(1S*,2R*) ,2β,3β,4α]-N-[3-[2-[[3-(2,3-Дигідрокси-4- (2-гідроксietил) -циклопентил] -5- (пропілтіо) -3Н-1,2,3-триазоло [4,5-d] піримідин- 7-іл] аміно] циклопропіл] феніл] -ацетамід
 Мас-спектр (APCI) 528 (M+H⁺, 100%)

л) [1R-[1α,2α,3β(1R*,2S*),5β]]-3-[7-[[2-(3-хлор-4-метилфеніл)циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо) -3Н-1,2,3-триазоло-[4,5-d]піримідин-3-іл]-5-(2-гідроксietил)-циклопентан-1,2-діол
 Мас-спектр (APCI) 521, 519 (M+H⁺, 100%)

м) [1R-[1α,2α,3β (1R*,2S*),5β]]-3-[7-[[2- (4-Хлор-4-метилфеніл)циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3Н-1,2,3-триазоло-[4,5-d]піримідин-3-іл]-5-(2-гідроксietил)-циклопентан-1,2-діол
 Мас-спектр (APCI) 521, 519 [M+H⁺, 100%)

н) [1R-[1α,2α, 3β (1R*,2S*), 5β]] -3-[7-[[2- (4-Фтор-3-метилфеніл)циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3Н-1,2,3-триазоло-[4,5-d]піримідин-3-іл]-5-(2-гідроксietил)-циклопентан-1,2-діол
 Мас-спектр (APCI) 519 (M+H⁺, 100%)

о) [1S- [1α,2α, 3β, 5β (1S*,2R*)]] -3- (2-Гідроксietил) -5- [7- [[2-(3-нітрофеніл)циклопропіл]аміно]-5- (пропілтіо)-3Н-1,2,3-триазоло [4,5-d] піримідин-3-іл] -циклопентан-1,2-діол
 Мас-спектр (APCI) 516 (M+H⁺, 100%)

п) [1S-[1α,2α,3β,5β(1S*,2R*)]]-3-(2-Гідроксietил)-5-[7-[[2-(4-метокси-3-метилфеніл) циклопропіл]аміно] -5- (пропілтіо) -3Н-1,2,3-триазоло [4,5-d] піримідин-3-іл] -циклопентан-1,2-діол
 Мас-спектр (APCI) 515 (M+H⁺, 100%)

р) [1S-[1α,2α,3β,5β (1S*,2R*)]] -3- (2-Гідроксietил) -5-[7-[[2-(3-метокси-4-метилфеніл) циклопропіл]аміно] -5- (пропілтіо) -3Н-1,2,3-триазоло [4,5-d]піримідин-3-іл] -циклопентан-1,2-діол
 Мас-спектр (APCI) 515 (M+H⁺, 100%)

с) [1R-[1α,2α, 3β(1R*,2S*) ,5β]] -3-[7-[[2- (4-N,N-Диметиламінофеніл) циклопропіл]аміно] -5- (пропілтіо) -3Н-1,2,3-трла-золо[4,5-d]піримідин-3-іл] -5- (2-гідроксietил) -1,2-діол

Мас-спектр (APCI) 514 (M+H⁺, 100%)
 s) [1R-[1α,2α,3β(1R*,2S*),5β]]-3-[7-[[2-(3,4-Дифторфеніл)-циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-5-(2-гідроксіетил)-циклопентан-1,2-діол
 Мас-спектр (APCI) 507 (M+H⁺, 100%)
 t) [1R-[1α,2α,3β(1R*,2S*),5β]]-3-[7-[[2-(3,5-Дифторфеніл)-циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-5-(2-гідроксіетил)-циклопентан-1,2-діол
 Мас-спектр (APCI) 507 (M+H⁺, 100%)
 u) [1R-[1α,2α,3β(1R*,2S*),5β]]-3-[7-[[2-(3-Хлорфеніл)-циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-5-(2-гідроксіетил)-циклопентан-1,2-діол
 Мас-спектр (APCI) 507, 505 (M+H⁺, 100%)
 v) [1S-[1α,2α,3β,5β(1S*,2R*)]]-3-(2-Гідроксіетил)-5-[7-[[2-(4-метоксифеніл)-циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-циклопентан-1,2-діол
 Мас-спектр (APCI) 507, 505 (M+H⁺, 100%)
 n) [1S-[1α,2α,3β,5β(1S*,2R*)]]-3-(2-Гідроксиметил)-5-[7-[[2-(2-метоксифеніл)-циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-циклопентан-1,2-діол
 Мас-спектр (APCI) 501 (M+H⁺, 100%)
 x) [1S-[1α,2α,3β,5β(1S*,2R*)]]-3-(2-Гідроксіетил)-5-[7-[[2-(4-метоксифеніл)-циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-циклопентан-1,2-діол
 Мас-спектр (APCI) 501 (M+H⁺, 100%)
 y) [1S-[1α,2α,3β,5β(1S*,2R*)]]-3-(2-Гідроксіетил)-5-[7-[[2-(3-метоксифеніл)-циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-циклопентан-1,2-діол
 Мас-спектр (APCI) 501 (M+H⁺, 100%)
 z) [1R-[1α,2α,3β(1R*,2S*),5β]]-3-[7-[[2-(3,5-Диметилфеніл)-циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-5-(2-гідроксіетил)-циклопентан-1,2-діол
 Мас-спектр (APCI) 499 (M+H⁺, 100%)
 aa) [1R-[1α,2α,3β(1S*,2S*),5β]]-3-[7-[[2-(4-Фторфеніл)-циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-5-(2-гідроксіетил)-циклопентан-1,2-діол
 Мас-спектр (APCI) 489 (M+H⁺, 100%)
 bb) [1R-[1α,2α,3β(1R*,2S*),5β]]-3-[7-[[2-(3-Фторфеніл)-циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-5-(2-гідроксіетил)-циклопентан-1,2-діол
 Мас-спектр (APCI) 489 (M+H⁺, 100%)
 cc) [1S-[1α,2α,3β,5β(1S*,2R*)]]-3-(2-Гідроксіетил)-5-[7-[[2-(2-метилфеніл)-циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-циклопентан-1,2-діол
 Мас-спектр (APCI) 485 (M+H⁺, 100%)
 dd) [1S-[1α,2α,3β,5β(1S*,2R*)]]-3-(2-Гідроксіетил)-5-[7-[[2-(3-метилфеніл)-циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-циклопентан-1,2-діол
 Мас-спектр (APCI) 485 (M+H⁺, 100%)
 ee) [1S-[1α,2α,3β,5β(1S*,2R*)]]-3-(2-Гідроксіетил)-5-[7-1[2-(4-метилфеніл)-циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-циклопентан-1,2-діол
 Мас-спектр (APCI) 485 (M+H⁺, 100%)
 ff) [1S-[1α,2α,3β,5β(1S*,2R*)]]-3-(2-Гідроксіетил)-5-[7-(циклопропіламіно)-5-(пропілтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-циклопентан-1,2-діол
 Мас-спектр (APCI) 461 (M+H⁺, 100%)
 Приклад 103
 [1S-[1α,2α,3β,5β(1S*,2R*)]]-3-(2-Гідрокси-2-метилпропоксиметил)-5-[7-[(2-фенілциклопропіл)аміно]-5-(пропілтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-циклопентан-1,2-діол
 а) Етиловий ефір [3aR-(3aα,4α,6α(1R*,2S*),6aα)]-2-[6-[7-[(2-фенілциклопропіл)аміно]-5-(пропілтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-тетрагідро-2,2-диметил-4Н-циклопента-1,3-діоксол-4-метокси]оцтової кислоти
 Розчин [3aR-(3aα,4α,6α(1S*,2R*),6aα)]-6-[7-хлор-5-(пропілтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-тетрагідро-2,2-диметил-4Н-циклопента-1,3-діоксол-4-метанолу (0,7г) і ацетату родію (0,39г) в дихлорметані (20мл) обробляли розчином етилдїазоацетату (0,21мл) в дихлорметані (10мл) протягом 3 годин. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 60 годин, концентрували і очищали (SiO₂, ізогексан:етилацетат 3:1 в якості елюенту). Одержану проміжну сполуку поглинали ТГФ (10мл), додавали (1R-транс)-2-фенілциклопропанамін, [R-(R*,R*)]-2,3-дигідроксибутандіоат (1:1) (0,2г) і N,N-діізопропілетиламін (0,2мл) і розчин перемішували протягом 18 годин, а потім концентрували. Очистка (SiO₂, ефір:ізогексан 2:1 в якості елюенту) давала зазначену в заголовку сполуку (0,23г).
 Мас-спектр (APCI) 583 (M+H⁺), 545 (100%)
 b) [1S-[1α,2α,3β,5β(1S*,2R*)]]-3-(2-Гідрокси-2-метилпропоксиметил)-5-[7-[(2-фенілциклопропіл)аміно]-5-(пропілтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-циклопентан-1,2-діол
 Одержували у спосіб прикладу 10 з використанням продукту стадії а). Очистка (ВЕРХ, Symmetry® C18 колонка, 0,1%-ний водний ацетат амонію:ацетонітрил, ізократичне елюювання 30% MeCN протягом 30 хвилин) давала зазначену в заголовку сполуку (115мг).
 ЯМР δH (d₆-DMCO) 9,32 (1H, д), 7,31-7,15 (5H, м), 5,00-4,98 (2H, м), 4,78 (1H, д), 4,46-4,44 (1H, м), 4,29 (1H, с), 3,89-3,86 (1H, м), 3,51-3,48 (2H, м), 3,18-3,17 (3H, м), 2,96-2,84 (2H, м), 2,27-2,26 (1H, м), 2,21-2,13 (1H, м), 2,13-2,11 (1H, м), 1,88-1,86 (1H, м), 1,50-1,48 (3H, м), 1,32-1,31 (1H, м), 1,09 (6H, с), 0,81 (3H, т).
 Приклад 104
 [1R-[1α,2α,3β(1R*,2S*),5β]]-3-[7-[[2-(3-Хлор-4-метилфеніл)-циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-5-(гідроксиметил)-циклопентан-1,2-діол
 а) 3-(3-Хлор-4-метилфеніл)-2-пропенова кислота

Зазначену у підзаголовку сполуку одержували згідно з способом прикладу 64, стадія (а) з використанням (3-хлор-4-метил) бензальдегіду (одержаного у спосіб S.O. Nwaukwa et al., Tetrahedron Lett., 1982, 23, 3131).

Мас-спектр (APCI) 191 (M-H⁺, 100%)

b) [3aS-[1(E),3α, 6α,7αβ]]-1-[3-(3-Хлор-4-метилфеніл)-1-оксо-2-пропеніл]-гексагідро-8,8-диметил-3Н-3а,6-метано-2,1-бензизотіазол-2,2-діоксид

Зазначену у підзаголовку сполуку одержували згідно з способом прикладу 19, стадія (f) з використанням продукту стадії (а).

Мас-спектр (APCI) 394/392 (M-H⁺ 392 (100%))

c) [3aS-[1 (1S*,2S*),3α, 6α, 7αβ]]-1-[[2- (3-Хлор-4-метилфеніл) -циклопропіл]карбоніл] -гексагідро-8,8-диметил-3Н-3а,6-метано-2,1-бензизотіазол-2,2-діоксид

Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно з способом прикладу 19, стадія (g) з використанням продукту стадії (b).

Т. пл. 154-156°C

d) (1R-транс) -2- (3-Хлор-4-метилфеніл) циклопропанкарбонова кислота

Зазначену у підзаголовку сполуку одержували згідно з способом прикладу 19, стадія (h) з використанням продукту стадії (c).

Мас-спектр (APCI) 209 (M-H⁺, 100%)

e) (1R-транс) -2- (3-Хлор-4-метилфеніл)циклопропанамін, [R-(R*,R*)] -2,3-днгідрокснбутандіоат (1:1)

Зазначену у підзаголовку сполуку одержували згідно з способом прикладу 20, стадія (b) з використанням продукту стадії (d).

Мас-спектр (APCI) 182 (M+H⁺, 100%)

f) [3aR- (3α,4α, 6α(1R*,2S*)) , 6α)]-6-[7-[[2- (3-Хлор-4-метилфеніл) циклопропіл] аміно] -5- (пропілтіо) -3Н-1,2,3-триазоло [4,5-d] піримідин-3-іл] -тетрагідро-2,2-диметил-4Н-циклопента-1,3-дхосол-4-метанол

Зазначену у підзаголовку сполуку одержували згідно з способом прикладу 1, стадія (а) з використанням продукту стадії (e) .

Мас-спектр (APCI) 547,545 (M+H⁺) , 545 (100%)

g) [1R-[1α,2α,3β(1S*,2S*)) ,5β]] -3- [7-[[2- (3-Хлор-4-метилфеніл) циклопропіл] аміно] -5- (пропілтіо) -3Н-1,2,3-триазоло-[4,5-d]піримідин-3-іл] -5- (гідроксиметил) -циклопентан-1,2-діол

Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно з способом прикладу 57, стадія (b) з використанням продукту стадії (f).

Мас-спектр (APCI) 507,505 (M+H⁺) , 505 (100%)

ЯМР δH (d₆-DMCO) 9,32 (1H, д) , 7,29-7,21 (2H, м) , 7,08-7,01 (1H, м) , 5,04-4,95 (2H, м) , 4,74-4,71 (2H, м) , 4,46-4,39 (1H, м) , 3,90-3,86 (1H, м) , 3,55-3,43 (2H, м) , 3,17-3,09 (1H, м) , 3,00-2,80 (2H, м) , 2,29 (3H, с) , 2,26-2,20 (1H, м) , 2,12-2,05 (2H, м) , 1,89-1,79 (1H, м) , 1,57-1,45 (3H, м) , 1,39-1,32 (1H, м) , 0,84 (3H, т).

Приклад 105

[1R-[1α(1S*,2R*) ,2β,3β,4α]]-4-[2-[[3-[2,3,4-Тригідроксициклопентил) -5- (пропілтіо) -3Н-1,2,3-атриазоло[4,5-с]піримідин-7-іл]аміно]циклопропіл]-фенілсульфонамід

а) Гідрохлорид (1S-транс) -4- (2-аміноциклопропіл)фенілсульфонамід

Зазначену в заголовку сполуку одержували з (1R-транс)-фенілциклопропанаміну у спосіб, описаний в патенті США 3487154.

Т. пл. 211-2°C

ЯМР δH (d₆-DMCO) 8,71 (3H, с) , 7,72 (2H, д) , 7,35 (2H, д) , 7,33 (2H, с) , 2,94-2,82 (1H, м) , 2,47-2,42 (1H, м) , 1,55-1,47 (1H, м) , 1,28 (1H, кв).

b) [3aS- (3α,4α, 6α(1R*,2S*)) , 6α)]-4-[2-[[3-(2,2-Диметил-6-гідрокситетрагідро-4Н-циклопента-1,3-діоксол-4-іл) -5-(пропілтіо) -3Н-1,2,3-триазоло [4,5-d]піримідин-7-іл]аміно]циклопропіл]фенілсульфонамід

Одержували у спосіб прикладу 24, стадія (f) з використанням продукту стадії (а) і продукту прикладу 24, стадія (d) .

Мас-спектр (APCI) 562 (M+H⁺ 100%)

c) [1R-[1α(1S*,2R*) ,2β,3β,4α]]-4-[2-[[3-[2,3,4-Тригідроксициклопентил) -5- (пропілтіо) -3Н-1,2,3-триазоло [4,5-d]піримідин-7-іл]аміно]циклопропіл]-фенілсульфонамід

Одержували у спосіб прикладу 1, стадія (b) з використанням продукту стадії (b).

Т.пл. 200-1°C

Мас-спектр (APCI) 522 (M+H⁺, 100%)

ЯМР δH (d₆-DMCO) 9,40 (1H, д) , 7,78 (2H, д) , 7,52 (2H, д) , 5,76 (2H, с) , 5,18-4,88 (4H, м) , 4,71-4,60 (1H, м) , 3,98-3,87 (1H, м) , 3,81-3,75 (1H, м) , 3,29-3,22 (1H, м) , 2,97-2,79 (2H, м) , 2,65-2,51 (1H, м) , 2,25-2,18 (1H, м) , 1,96-1,85 (1H, м) , 1,75-1,40 (3H, м) , 0,81 (3H, т).

Приклад 106

[1R-[1α,2α,3β(1R*,2S*),5β]]-3-[5-(Бутилтіо)-7-[(2-фенілциклопропіл)аміно] -3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл] -5-(гідроксиметил)-циклопентан-1,2-діол

а) [1S- [1α,2α, 3β, 5β (1S*,2R*)]] -3- (Гідроксиметил) -5- [1-[(2-феніліциклопропіл) аміно] -5-(пропілсульфоніл) -3Н-1,2,3-триазоло [4,5-d]піримідин-3-іл] -циклопентан-1,2-діол

Одержували у спосіб прикладу 4, стадія (а) з використанням продукту прикладу 1, стадія (b).

Мас-спектр (APCI) 489 (M+H⁺, 100%)

b) [1R- [1α,2α,3β (1R*,2S*)) ,5β]] -3-[5- (Бутилтіо) -7-[(2-фенілциклопропіл) аміно] -3Н-1,2,3-триазоло [4,5-d]піримідин-3-іл]-5-(гідроксиметил)-циклопентан-1,2-діол

Одержували у спосіб прикладу 4, стадія (b) з використанням продукту стадії (а) і бутантіолу.

Мас-спектр (APCI) 471 (M+H⁺, 100%)

ЯМР δH (d₆-DMCO) 9,32 (1H, д) , 7,33-7,15 (5H, м) , 5,01-4,96 (2H, м) , 4,73-4,69 (2H, м) , 4,45-4,42 (1H, м) , 3,87 (1H, кв) , 3,49-3,44 (2H, м) , 3,22-3,19 (1H, м) , 3,00-2,85 (2H, м) , 2,30-2,20 (1H, м) , 2,17-2,08 (2H, м) , 1,90-1,60 (1H, м) , 1,53-1,44 (3H, м) , 1,33-1,20 (3H, м) , 0,81 (3H, т).

Приклад 107

[1S-[1 α ,2 α ,3 β ,5 β (1S*,2R*)]]-3-(Гідроксиметил)-5-[5-(пентил-тіо)-7-[(2-фенілциклопропіл)аміно]-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-циклопентан-1,2-діол

Одержували у спосіб прикладу 4, стадія (b) з використанням продукту прикладу 107, стадія (a) і пентантіолу.

Мас-спектр (APCI) 485 (M+H⁺, 100%)

ЯМР δ H (d₆-ДМСО) 9,33 (1H, д), 7,31-7,16 (5H, м), 5,03-4,97 (2H, м), 4,72-4,70 (2H, м), 4,45-4,40 (1H, м), 3,88-3,86 (1H, м), 3,49-3,45 (2H, м), 3,21-3,19 (1H, м), 3,00-2,94 (1H, м), 2,89-2,82 (1H, м), 2,33-2,22 (1H, м), 2,14-2,09 (2H, м), 1,87-1,79 (1H, м), 1,53-1,31 (5H, м), 1,21-1,19 (3H, м), 0,81 (3H, т).

Приклад 108

[1S-[1 α ,2 α ,3 β ,5 β (1S*,2R*)]]-3-(Гідроксиметил)-5-[7-[(2-фенілциклопропіл) аміно] -5- (проп-2-інілтіо) -3H-1,2,3-триазоло [4,5-d]піримідин-3-іл]-циклопентан-1,2-діол

а) [1S- [1 α ,2 α , 3 β , 5 β (1S*,2R*)]] -3- (Гідроксиметил) -5-[5- (меркапто) -7-[(2-фенілциклопропіл)аміно] -3H-1,2,3-триазоло-[4,5-d] пірхмідин-3-іл] -циклопентан-1,2-діол

Розчин продукту прикладу 107, стадія (a) (0,4г) в ДМСО (10мл) обробляли гідратом гидросульфиду натрію (0,4г) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Суміш виливали у водний сольовий розчин (150мл), що містить оцтову кислоту, та екстрагували етилацетатом (3x100мл). Об'єднані органічні екстракти сушили і концентрували, одержуючи зазначену у підзаголовку сполуку (0,3г).

Мас-спектр (APCI) 415 (M+H⁺, 100%)

б) [1S- [1 α ,2 α ,3 β ,5 β (1S*,2R*)]] -3-(Гідроксиметил) -5-[7-[(2-фенілциклопропіл) аміно] -5- (проп-2-інілтіо) -3H-1,2,3-триазоло [4,5-d] піримідин-3-іл] -циклопентан-1,2-діол

Розчин продукту стадії (a) (168мг) в ДМФ (5мл) обробляли N,N-діізопропілетиламіном (58мг), а потім пропаргілбромідом (58мг). Суміш нагрівали при 60°C протягом 1 години, а потім виливали в водний сольовий розчин (100мл) і екстрагували етилацетатом (100мл). Органічний шар промивали додатково водним сольовим розчином (3x100мл), сушили, концентрували і залишок очищали (SiO₂, хлороформ:метанол 95:5 в якості елюенту), одержуючи зазначену в заголовку сполуку (40мг).

Мас-спектр (APCI) 453 (M+H⁺, 100%)

ЯМР δ H (d₆-ДМСО) 9,44 (1H, д), 7,31-7,16 (5H, м), 5,00-4,95 (2H, м), 4,71-4,70 (2H, м), 4,44 (1H, кв), 3,94-3,71 (3H, м), 3,54-3,44 (2H, м), 3,23-3,18 (1H, м), 3,05-3,01 (1H, м), 2,30-2,27 (1H, м), 2,20-2,09 (2H, м), 1,93-1,85 (1H, м), 1,52-1,47 (1H, м), 1,37-1,30 (1H, м).

Приклад 109

[1S-[1 α ,2 α ,3 β ,5 β (1S*,2R*)]]-3-(Гідроксиметил)-5-[7-[(2-(3,5-диметилфеніл)циклопропіл)аміно]-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-циклопентан-1,2-діол

а) [3aR- [3a α , 4 α , 6 α (1R*,2S*), 6a α] -Тетрагідро-2,2-диметил-6-[7-[(2-(3,5-диметилфеніл)циклопропіл)аміно] -5- (пропілтіо) -3H-1,2,3-триазоло [4,5-d] піримідин-3-іл] -4H-циклопента-1,3-діоксол-4-метанол

Одержували у спосіб прикладу 1, стадія (a) з використанням продукту прикладу 94, стадія (e).

Мас-спектр (APCI) 525 (M+H⁺, 100%)

б) [1S-[1 α ,2 α ,3 β ,5 β (1S*,2R*)]] -3- (Гідроксиметил) -5-[7-[(2-(3,5-диметилфеніл) циклопропіл) аміно] -5-(пропілтіо) -3H-1, 2,3-триазоло [4,5-d] піримідин-3-іл] -циклопентан-1,2-діол

Одержували у спосіб прикладу 57, стадія (b) з використанням продукту стадії (a).

Мас-спектр (APCI) 485 (M+H⁺, 100%)

ЯМР δ H (d₆-ДМСО) 9,29 (1H, д), 6,85-6,73 (3H, м), 5,06-4,94 (2H, м), 4,75-4,68 (2H, м), 4,48-4,39 (1H, м), 3,91-3,85 (1H, м), 3,56-3,41 (2H, м), 3,19-3,11 (1H, м), 3,05-2,82 (2H, м), 2,32-2,16 (7H, м), 2,13-2,00 (2H, м), 1,92-1,78 (1H, м), 1,61-1,41 (3H, м), 1,37-1,22 (1H, м), 0,90-0,80 (3H, т).

Приклад 110

[1S-[1 α ,2 α ,3 β ,5 β (1S*,2R*)]]-3-(2-гідроксіетил)-5-[5-(метилтіо)-7-[(2-фенілциклопропіл)аміно]-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл] -циклопентан-1,2-діол

а) [3aR- [3a α , 4 α , 6 α (1R*,2S*), 6a α]-6-[7-[(2-фенілциклопропіл) аміно] -5- (пропілсульфоніл) -3H-1,2,3-триазоло [4,5-d] -піримідин-3-іл] -тетрагідро-2,2-диметил-4H-циклопента-1,3-діоксол-4-етанол

До охолодженого льодом розчину продукту прикладу 11, стадія a) (2,00г) в толуолі (30мл) додавали DIBAL-H® (1,5M розчин в толуолі, 20мл.) і розчин перемішували при даній температурі протягом 30 хвилин перед доданням етилацетату (2мл). Розчин промивали водою і концентрували. Залишок (1,8г) поглинали етанолом і охолоджували до 4°C, додавали потім 3-хлорпероксибензойну кислоту (50-55%, 2,5г) і залишали реакційну суміш при перемішуванні на 18 годин. Розчин промивали водним розчином метабісульфіту натрію (3x100мл), потім сушили і концентрували. Очистка (SiO₂, діетиловий ефір:ізогексан, 80:20 в якості елюенту) приводила до зазначеної у заголовку сполуки (1,8г).

Мас-спектр (APCI) 543 (M+H⁺, 100%)

б) [1S- [1 α , 2 α ,3 β , 5 β (1S*,2R*)]] -3- (2-Гідроксіетил) -5- [5- (метилтіо) -7- [(2-фенілциклопропіл) аміно] -3H-1,2,3-триазоло-[4,5-d] піримідин-3-іл] -циклопентан-1,2-діол

Одержували у спосіб прикладу 4, стадія b) з використанням продукту стадії a) і комерційно доступного метантіоляту натрію, потім знімали захисну групу з використанням способу прикладу 1, стадія (b). Очистка (ВЕРХ, Novapak® C18 колонка, 0,1%-ний водний ацетат амонію:ацетонітрил, ізократичне елюювання 30% MeCN протягом 30 хвилин) давала зазначену в заголовку сполуку (110мг).

ЯМР δ H (d₆-ДМСО) 7,31-7,15 (5H, м), 5,01-4,99 (1H, м), 4,40-4,35 (1H, м), 3,76-3,72 (1H, м), 3,47-3,40 (2H, м), 3,18-3,13 (1H, м), 2,37-2,30 (4H, м), 2,16-2,10 (1H, м), 2,05-2,00 (1H, м), 1,75-1,65 (2H, м), 1,56-1,40 (2H, м), 1,35-1,32 (1H, м).

Приклад 111

[1R-[1 α ,2 α ,3 β (1R*,2S*),5 β]]-3-[5-(Бутилтіо)-7-[(2-фенілциклопропіл) аміно] -3H-1,2,3-триазоло[4,5-сї]піримідин-3-іл] -5- (2-гідроксіетил)-циклопентан-1,2-діол

Одержували у спосіб прикладу 4, стадія (b) з використанням продукту прикладу 110, стадія а) і бутантіолу, потім знімали захисну групу з використанням способу прикладу 1, стадія (b). Очистка (ВЕРХ, Novapak® C18 колонка, 0,1%-ний водний ацетат амонію:ацетонітрил, ізократичне елюювання 45% MeCN протягом 30 хвилин) давала зазначену в заголовку сполуку (210мг).

ЯМР δ H (d_6 -ДМСО) 9,33 (1H, д), 7,31-7,15 (5H, м), 5,01-4,94 (2H, м), 4,77 (1H, д), 4,49-4,39 (1H, м), 3,80-3,75 (1H, м), 3,50-3,48 (2H, м), 3,1, 9-3, 10 (1H, м), 3,00-2,85 (2H, м), 2,38-2,29 (1H, м), 2,18-2,13 (1H, м), 2,05-2,00 (1H, м), 1,79-1,64 (2H, м), 1,51-1,38 (4H, м), 1,35-1,21 (3H, т).

Приклад 112

[1R-[1 α ,2 α ,3 β (1R*,2S*) ,5 β]] -3- [7- [2- (4-Хлорфеніл)циклопропіл]аміно] -5- (пропілтіо) -3Н-1,2,3-триазоло [4,5-d]піримідин-3-іл]-5-[(2-гідрокси)етокси]-циклопентан-1,2-діол

а) 1,1-Диметилетиловий ефір 2-[[[(1S-цис)-4-азидо-2-циклопентен-1-іл]окси]оцтової кислоти

До суспензії гідриду натрію (1,1г 60%-ної суспензії в маслі) в тетрагідрофурані (60мл) додавали краплями при 0°C (1S-цис)-4-азидо-2-циклопентен-1-ол (3,4г) (одержаний, як описано D. R. Deardorff et al., J. Org. Chem., 1989, 54, 2759). По завершенні додання реакційну суміш залишали нагріватися до температури доквілля, потім додавали краплями до розчину трет-бутилбромацетату (10,1мл) в тетрагідрофурані (60мл) при 0°C. Додавали воду (200мл) і продукт екстрагували етилацетатом (200мл), потім сушили і концентрували. Очистка (SiO_2 , етилацетат: ізогексан, 10:90, в якості елюенту) приводила до зазначеної у заголовку сполуки (3,6г).

ЯМР δ H (d_6 -ДМСО) 6,21-6,18 (1H, м), 6,02-5,99 (1H, м), 4,49-4,44 (1H, м), 4,33-4,22 (1H, м), 4,03 (2H, с), 2,72-2,64 (1H, м), 1,63-1,55 (1H, м), 1,43 (9H, с).

б) 1,1-Диметилетиловий ефір 2-[[[(1S-цис)-4-[6-Хлор-5-нітро-2-(пропілтіо) -піримідин-4-іл]аміно] -2-циклопентен-1-іл]окси]оцтової кислоти

До розчину продукту стадії (а) (3,5г) в суміші тетрагідрофуран (250мл)/вода (25мл) додавали трифенілфосфін (4,3г) і реакційну суміш перемішували при температурі доквілля протягом трьох днів. Розчинники упарювали та сліди води вилучали шляхом упарювання з толуолом. Розчин одержаного аміну (3,0г) в тетрагідрофурані (100мл) додавали краплями протягом однієї години до розчину 4,6-дихлор-5-нітро-2-(пропілтіо)-піримідину (одержаного, як описано в WO 9703084) (3,7г). Реакційну суміш перемішували протягом однієї години, розчинники упарювали і продукт, повторно розчинений в етилацетаті (500мл), потім промивали водою (200мл). Органічні шари відділяли, сушили і упарювали. Очистка (SiO_2 , етилацетат: ізогексан 5:95 в якості елюенту) давала зазначену в заголовку сполуку (2,5г).

Мас-спектр (APCI) 445/447 ($\text{M}+\text{H}^+$), 445 (100%)

с) 1,1-Диметилетиловий ефір 2-[[[(1S-цис) -4- [5-аміно-6-хлор-2-(пропілтіо) -піримідин-4-іл]аміно] -2-циклопентен-1-іл]окси]оцтової кислоти

Одержували згідно з способом прикладу 12, стадія (b) з використанням продукту стадії б).

Мас-спектр (APCI) 415/417 ($\text{M}+\text{H}^+$), 415 (100%)

д) 1,1-Диметилетиловий ефір 2-[(1S-цис)-4-[7-хлор-5-(пропілтіо) -3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл] -2-циклопентен-1-іл]окси]оцтової кислоти

Одержували згідно з способом прикладу 6, стадія (b) з використанням продукту стадії с).

Мас-спектр (APCI) 426/428 ($\text{M}+\text{H}^+$), 426 (100%)

е) 1,1 -Диметилетиловий ефір 2- [(1S-цис) -4-[7-аміно-5- (пропілтіо) -3Н-1,2,3-триазоло [4,5-d]піримідин-3-іл] -2-циклопентен-1-іл]окси]оцтової кислоти

Одержували згідно з способом прикладу 1, стадія (а) з використанням продукту стадії д) і 880' розчину аміаку.

Мас-спектр (APCI) 407 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%)

ф) 1,1-Диметилетиловий ефір [3aR- [3a α , 4 α , 6 α , 6a α] -2- [[6-[7-аміно-5- (пропілтіо) -3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл] -тетрагідро-2,2-диметил-4Н-циклопента-1,3-діоксол-4-іл]окси]оцтової кислоти

Одержували згідно з способом прикладу 15, стадія (с) з використанням продукту стадії е).

Мас-спектр (APCI) 481 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%)

г) [3aR-[3a α ,4 α ,6 α , 6a α]-2-[[6-[7-Бром-5-(пропілтіо)-3Н-1,2, 3-триазоло [4,5-d] піримідин-3-іл] -тетрагідро-2,2-динетил-4Н-циклопента-1,3-діоксол-4-іл]окси]етанол

До охолоджуваного льодом розчину продукту стадії ф) (0,30г) в толуолі (9мл) додавали DIBAL-H® (1,5М розчин в толуолі, 4мл). Розчин перемішували при даній температурі протягом 30 хвилин перед доданням етилацетату (2мл) і води (5мл). Реакційну суміш фільтрували через шар кізельгуру, промивали насиченим сольовим розчином, сушили і упарювали. Продукт повторно розчиняли в бромформі (5мл) і додавали ізоамілінітрил (2мл). Реакційну суміш нагрівали при 80°C протягом тридцяти хвилин, охолоджували і розчинник упарювали. Очистка (SiO_2 , етилацетат:ізогексан 3:7 в якості елюенту) приводила до зазначеної у заголовку сполуки (0,11г).

Мас-спектр (APCI) 474/476 ($\text{M}+\text{H}^+$), 474 (100%)

h) [1R-[1 α ,2 α ,3 β (1R*,2S*),5 β]-3-[7-[2-(4-Хлорфеніл)циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл] -5-[(2-гхдрокси) етокси] -циклопентан-1,2-діол

Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно з способом прикладу 1, стадія b) з використанням продукту стадії г).

ЯМР δ H (d_6 -ДМСО) 9,35 (1H, с), 7,33 (1H, д), 7,22 (1H, д), 5,15 (2H, м), 4,95 (1H, кв), 4,61 (1H, м), 4,57-4,54 (1H, м), 3,96-3,91 (1H, м), 3,77-3,74 (1H, м), 3,56-3,44 (4H, м), 3,15-3,19 (1H, м), 2,96-2,79 (2H, м), 2,67-2,59 (1H, м), 2,15-2,10 (1H, м), 2,06-1,99 (1H, м), 1,58-1,53 (1H, м), 1,51-1,44 (2H, м), 1,39-1,32 (1H, м), 0,80 (3H, т).

Мас-спектр (APCI) 521/523 ($\text{M}+\text{H}^+$), 521 (100%)

Приклад 113

[1S-[1 α ,2 α ,3 β ,5 β (1S*,2R*)]]-3-(Гідроксиметил)-5-[7-[(2-фенілциклопропіл)аміно]-5-[(3,3,3-трифторпропіл)тіо]-3Н-1,2,3-триазоло [4,5-d]піримідин-3-іл]-циклопентан-1,2-діол

а) [3aR-[3a α ,4 α , 6a α (1R*,2S*), 6a α] -Тетрагідро-2,2-диметил-6-[7-[(2-фенілциклопропіл) аміно]-5-[(3,3,3-трифторпропіл) -тіо] -3Н-1,2,3-триазоло [4,5-d] примідин-3-іл] -4Н-циклопента-1,3-діоксол-4-метанол

Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно з способом прикладу 6, стадія (b) з використанням [3aR-[3a,4a,6a,6aa]-6-[[5-аміно-6-хлор-2-[(3,3,3-трифторпропіл)-тіо]-4-піримідиніл]аміно]-тетрагідро-2,2-диметил-4H-цикло-пента-1,3-діоксол-4-метанолу (одержаного, як описано в WO 9703084), з подальшим використанням способу прикладу 1, стадія (a).

b) [1S-[1α,2α, 3β, 5β(1S*,2R*)]] -3- (Гідроксиметил) -5- [7-[(2-фенілциклопропіл) аміно] -5- [(3,3,3-трифторпропіл) тіо] -3H-1,2, 3-триазоло [4,5-d] піримідин-3-іл] -циклопентан-1,2-діол

Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно з способом прикладу 1, стадія (b) з використанням продукту стадії a).

Мас-спектр (APCI) 511 (M+H⁺, 100%)

ЯМР δH (d₆-DMCO) 9,43 (1H, д) , 7,32-7,27 (2H, м) , 7,21-7,16 (3H, м) , 5,01-4,95 (2H, м) , 4,72-4,70 (2H, м) , 4,44-4,41 (1H, м) , 3,88-3,84 (1H, м) , 3,50-3,44 (2H, м) , 3,25-3,11 (3H, м) , 2,75-2,70 (1H, м) , 2,28-2,19 (2H, м) , 2,15-2,05 (1H, м) , 1,85-1,78 (1H, м) , 1,49-1,46 (1H, м) , 1,36-1,10 (2H, м).

Приклад 114

[1S-[1α,2β,3β,4α(1S*,2R*)]]-4-[7-[[2-(3-Хлор-4-метилфеніл)циклопропіл]аміно]-5-(пропілтіо)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл]-циклопентан-1,2,3-триол

Одержували згідно з способом прикладу 24, стадія (f) з використанням продуктів прикладу 24, стадія (d) і прикладу 104, стадія (e).

Мас-спектр (APCI) 493/491 (M+H⁺), 491 (100%)

ЯМР δH (d₆-DMCO) 9,85 (1H, д) , 7,28 (2H, д) , 7,26 (1H, д) , 7,06 (1H, дд) , 5,11 (1H, д) , 5,02 (1H, д) , 4,96 (1H, кв) , 4,92 (1H, д) , 4,69-4,62 (1H, м) , 3,96-3,89 (1H, м) , 3,82-3,75 (1H, м) , j, 19-2, 79 (3H, м) , 2,64-2,52 (1H, м) , 2,29 (3H, с) , 2,25-2,05 (1H, м) , 1,95-1,86 (1H, м) , 1,73-1,31 (4H, м) , 0,80 (3H, т).

Фармакологічні дані

Підготовку для аналізу на агоністичну/антагоністичну активність P_{2T}-рецептора в промитих тромбоцитах людини для сполук відповідно до цього винаходу проводили так.

Венозну людську кров (100мл) поділяли нарівно на три пробірки, кожна з яких містила 3,2% тринатрійцитрату (4мл) в якості антикоагулянту. Пробірки центрифугували протягом 15 хвилин при 240G для одержання тромбоцит-збагаченої плазми (ТЗП), до якої додавали 300нг/мл простагліну для стабілізації тромбоцитів на час операції промивання. ТОП, вільні від еритроцитів, одержували шляхом центрифугування протягом 10 хвилин при 125G з подальшим додатковим центрифугуванням протягом 15 хвилин при 640G. Надосадову рідину відкидали і осад тромбоцитів в пробірці після центрифугування ресуспендували в знекальцінованому розчині Тирода (Tyrode) (10мл) (CFT), що має склад: NaCl 137мМ, NaHCO₃ 11,9мМ, NaH₂PO₄ 0,4мМ, KCl 2,7мМ, MgCl₂ 1,1мМ, декстроза 5,6мМ, продуктому 95% O₂/5%CO₂ і підтримуваному при 37°C. Після подальшого додання додатково 300нг/мл PGI₂, сумарну суспензію центрифугували ще раз протягом 15 хвилин при 640G. Надосадову рідину відкидали і тромбоцити ресуспендували спочатку в 10мл CFT з додатковим доданням CFT, щоб довести кінцевий вміст тромбоцитів до 2x10⁵/мл, дану одержану суспензію зберігали в 60мл шприці при 3°C за відсутності доступу повітря. Для повернення від PGI₂-інгібування нормальної функції тромбоцити використали в дослідженнях агрегації не раніше, ніж через 2 години після кінцевого ресуспендування.

В усіх дослідженнях 3 мл аліквоти суспензії тромбоцитів додавали в пробірки, що містять розчин CaCl₂ (60мкл 50мМ розчину з кінцевою концентрацією 1мМ) . Фібриноген людини (Sigma, F4883) і 8-сульфофенілтеофілін (8-СФТ, який використовували для блокування будь-якої P₁-агоністичної активності сполук) додавали до одержання кінцевих концентрацій 0,2мг/мл (60мкл розчину з концентрацією 10мг/мл коагулюючого білка в фізіологічному розчині) і 300нМ (10мкл 15мМ розчину в 6%-ній глюкозі), відповідно. Тромбоцити або підхожий буфер додавали в об'ємі 150мкл в окремі лунки 96-лункового планшета. Все вимірювання проводили в потрібній послідовності тромбоцитів від кожного донора.

Агоністична/антагоністична здатність визначалася таким чином.

Агрегуючі відповіді в 96-лункових планшетах вимірювали з використанням зміни в поглинанні, що визначається планшет-рідером при 660нм. В якості планшет-рідерів використовували або Bio-Tec Ceres 900С, або Dynatech MRX.

Поглинання для кожної лунки планшета зчитували при 660нм для визначення базової лінії. Фізіологічний розчин або відповідний розчин тестованої сполуки додавали в кожну лунку в об'ємі 10мкл для одержання кінцевої концентрації 0, 0,01, 0,1, 10 або 10мМ. Планшет після цього струшували протягом 5 хвилин на орбітальному шейкері при установці положення 10 і зчитували поглинання при 660нм. Агрегація в даний момент була показником агоністичної активності тестованої сполуки. Потім додавали в кожну лунку фізіологічний розчин або АДФ (30мМ; 10мкл 450мМ) і планшет струшували додатково протягом 5 хвилин перед повторним зчитуванням поглинання при 660нм.

Антагоністичну активність оцінювали як % інгібування контрольної АДФ відповіді для одержання IC₅₀. Наведені в якості прикладів сполуки мали значення pIC₅₀ більші від 5,0.