

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 382 154**

51 Int. Cl.:
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09769578 .7**
96 Fecha de presentación: **25.06.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2321321**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.05.2011**

54 Título: **Derivados de triazolo [4,5-D]pirimidina y su uso como antagonistas de los receptores de purina**

30 Prioridad:
16.04.2009 GB 0906579
25.06.2008 US 75538 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
05.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
05.06.2012

73 Titular/es:
Vernalis (R&D) Limited
Oakdene Court 613 Reading Road
Winnersh, Berkshire RG14 5UA, GB

72 Inventor/es:
BAMFORD, Samantha Jane;
GILLESPIE, Roger John y
TODD, Richard Simon

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

ES 2 382 154 T3

DESCRIPCIÓN

Derivados de triazolo [4,5-D]pirimidina y su uso como antagonistas de los receptores de purina.

CAMPO TÉCNICO

La presente invención se refiere a composiciones y métodos farmacéuticos, y a métodos para elaborarlos y usarlos.

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los trastornos del movimiento constituyen un problema de salud grave, especialmente entre personas de edad avanzada. Estos trastornos del movimiento con frecuencia pueden provocar lesiones cerebrales. Los trastornos que implican los ganglios basales que provocan trastornos del movimiento incluyen enfermedad de Parkinson, enfermedad Corea de Huntington y enfermedad de Wilson. Además, a menudo surgen discinesias como secuelas de isquemia cerebral y otros trastornos neurológicos.

Existen cuatro síntomas clásicos de enfermedad de Parkinson: temblores, rigidez, acinesia y cambios posturales. La enfermedad frecuentemente se asocia también con depresión, demencia y deterioro cognitivo general. La enfermedad de Parkinson tiene una prevalencia de 1 por 1.000 de la población total. La incidencia aumenta a 1 por 100 en personas mayores de 60 años. La degeneración de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra y las subsiguientes reducciones en las concentraciones intersticiales de dopamina en el cuerpo estriado son críticas para el desarrollo de la enfermedad de Parkinson. Aproximadamente 80% de las células de la sustancia negra pueden destruirse antes de que aparezcan los síntomas clínicos de la enfermedad de Parkinson.

Algunas estrategias para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson se basan en la terapia de reemplazo de transmisores (ácido L-dihidroxifenilacético (L-DOPA)), inhibición de monoamina oxidasa (p. ej., Deprenil™), agonistas de los receptores de dopamina (p. ej., bromocriptina y apomorfina) y anticolinérgicos (p. ej., benzotrofia, orfenadrina). La terapia de reemplazo de transmisores puede no ofrecer un beneficio clínico sustancial, especialmente después del tratamiento prolongado, cuando aparecen síntomas "intermitentes". Asimismo, dichos tratamientos también se han asociado con movimientos involuntarios de atetosis y corea, náuseas y vómitos. A su vez, las terapias actuales no tratan el trastorno neurodegenerativo subyacente, lo que genera un continuo deterioro cognitivo en los pacientes.

El bloqueo de los receptores de adenosina A₂ se ha implicado en el tratamiento de trastornos del movimiento tales como enfermedad de Parkinson, síndrome de las piernas inquietas, mioclonos nocturnos, y en el tratamiento de isquemia cerebral. Véanse, por ejemplo, los documentos WO 02/055083; Richardson, P. J. et al., Trends Pharmacol. Sci. 1997, 18, 338-344; y Gao, Y. and Phillis, J. W., Life Sci. 1994, 55, 61-65, cada uno de los cuales se incorpora por referencia en su totalidad. Los antagonistas de los receptores de adenosina A_{2A} tienen uso potencial en el tratamiento de trastornos del movimiento tales como enfermedad de Parkinson (Mally, J. and Stone, T. W., CNS Drugs, 1998, 10, 311-320, que se incorpora por referencia en su totalidad).

La adenosina es un purina nucleósido que tiene una amplia diversidad de funciones reguladoras y efectos fisiológicos documentados. Los efectos en el sistema nervioso central (SNC) de este nucleósido endógeno centran particularmente la atención en el descubrimiento de fármacos, debido al potencial terapéutico de los agentes purinérgicos en los trastornos del SNC (Jacobson, K. A. et al., J. Med. Chem. 1992, 35, 07-422, y Bhagwhat, S. S.; Williams, M. E. Opin. Ther. Patents 1995, 5,547-558, cada uno incorporado por referencia en su totalidad).

Los receptores de adenosina representan una subclase (P₁) del grupo de receptores de purina nucleótido y nucleósido conocidos como purinorreceptores. Los subtipos de receptores de adenosina que son principalmente distintos desde el punto de vista farmacológico se conocen como A₁, A_{2A}, A_{2B} (de gran afinidad o de poca afinidad) y A₃ (Fredholm, B. B., et al., Pharmacol. Rev. 1994, 46, 143-156, que se incorpora por referencia en su totalidad). Los receptores de adenosina están presentes en el SNC (Fredholm, B. B., News Physiol. Sci., 1995, 10, 122-128, que se incorpora por referencia en su totalidad).

Los agentes mediados por el receptor P₁ pueden ser útiles en el tratamiento de isquemia cerebral o trastornos neurodegenerativos, tales como enfermedad de Parkinson (Jacobson, K. A., Suzuki, F., Drug Dev. Res., 1997, 39, 289-300; Baraldi, P. G. et al., Curr. Med. Chem. 1995, 2, 707-722; y Williams, M. and Burnstock, G. Purinergic Approaches Exp. Ther. (1997), 3-26. Editor. Jacobson, Kenneth A.; Jarvis, Michael F. Publisher: Wiley-liss, New York, N.Y., que se incorporan por referencia en su totalidad).

Se ha especulado que los derivados de xantina tales como la cafeína pueden ofrecer una forma de tratamiento para el trastorno de hiperactividad con déficit de la atención (ADHD). Una serie de estudios demostraron un efecto beneficioso de la cafeína sobre el control de los síntomas de ADHD (Garfinkel, B. D. et al., Psychiatry, 1981, 26, 395-401, que se incorpora por referencia en su totalidad). Se cree que el antagonismo de los receptores de adenosina representa la mayoría de los efectos conductuales de la cafeína en seres humanos y, por ende, el bloqueo de los receptores de adenosina A_{2A} puede explicar los efectos observados de la cafeína en paciente que padecen ADHD. Por lo tanto, un antagonista del receptor de adenosina A_{2A} puede ofrecer un tratamiento eficaz de ADHD, pero con efectos colaterales disminuidos.

Los receptores de adenosina pueden desempeñar una función importante en la regulación de patrones del sueño, y de hecho los antagonistas de adenosina tales como la cafeína ejercen potentes efectos estimulantes y pueden utilizarse para prolongar la vigilia (Porkka-Heiskanen, T. et al., Science, 1997, 276, 1265-1268, que se incorpora por referencia en su totalidad). La regulación del sueño por parte de la adenosina puede mediar con el receptor de adenosina A_{2A} (Sato, S., et al., Proc. Natl. Acad. Sci., EE. UU., 1996, 93: 5980-5984, que se incorpora por referencia en su totalidad). Por lo tanto, un antagonista del receptor de adenosina A_{2A} selectivo puede ser beneficioso para contrarrestar la somnolencia excesiva en trastornos del sueño tales como hipersomnia o narcolepsia.

Los pacientes con depresión mayor demuestran una disminución en la respuesta a la estimulación inducida por agonista de adenosina en plaquetas, lo que indica que la desregulación de la función del receptor de adenosina A_{2A} puede ocurrir durante la depresión (Berk, M. et al., 2001, Eur. Neuropsychopharmacol. 11, 183-186, que se incorpora por referencia en su totalidad). Los datos experimentales en modelos animales han demostrado que el bloqueo de la función del receptor de adenosina A_{2A} confiere actividad antidepresora (El Yacoubi, M et al., Br. J. Pharmacol. 2001, 134, 68-77, que se incorpora por referencia en su totalidad). Por consiguiente, los antagonistas del receptor de adenosina A_{2A} pueden ser útiles en el tratamiento de depresión mayor y otros trastornos afectivos en pacientes.

Se ha revisado la farmacología de los receptores de adenosina A_{2A} (Ongini, E.; Fredholm, B. B. Trends Pharmacol. Sci. 1996, 17(10), 364-372, que se incorpora por referencia en su totalidad). Un mecanismo posible en el tratamiento de los trastornos del movimiento con antagonistas de adenosina A_{2A} es que los receptores A_{2A} pueden estar funcionalmente unidos a los receptores de dopamina D₂ en el SNC. Véanse, por ejemplo, Ferre, S. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1991, 88, 7238-7241; Puxe, K. et al., Adenosine Adenine Nucleotides Mol. Biol. Integr. Physiol., (Proc. Int. Symp.), 5th (1995), 499-507. Editors: Belardinelli, Luiz; Pelleg, Amir. Publisher: Kluwer, Boston, Mass.; y Ferre, S. et al., Trends Neurosci. 1997, 20, 482-487, cada uno incorporado por referencia en su totalidad.

El interés en la función de los receptores de adenosina A_{2A} en el SNC, debido en parte a estudios *in vivo* que asocian los receptores A_{2A} con catalepsia (Ferre et al., Neurosci. Lett. 1991, 130, 1624; and Mandhane, S. N. et al., Eur. J. Pharmacol. 1997, 328, 135-141, cada uno incorporado por referencia en su totalidad), ha llevado a investigar agentes que se unen selectivamente a los receptores de adenosina A_{2A}.

Una ventaja de la terapia con el antagonista de adenosina A_{2A} es que el trastorno neurodegenerativo subyacente puede también tratarse. Véase, p. ej., Ongini, E.; Adami, M.; Ferri, C.; Bertorelli, R., Ann. N.Y. Acad. Sci. 1997, 825 (Agentes neuroprotectores), 3048, que se incorpora por referencia en su totalidad. En particular, el bloqueo de la función del receptor de adenosina A_{2A} confiere neuroprotección contra neurotoxicidad inducida por MPTP en ratones (Chen, J-F., J. Neurosci. 2001, 21, RC143, que se incorpora por referencia en su totalidad). Además, el consumo de cafeína en la dieta (un antagonista del receptor de adenosina A_{2A} conocido), se asocia con una reducción del riesgo de enfermedad de Parkinson (Ascherio, A. et al, Ann. Neurol., 2001, 50, 56-63; y Ross G.W., et al., JAMA, 2000, 283, 2674-9, cada uno incorporado por referencia en su totalidad). Por lo tanto, los antagonistas de los receptores de adenosina A_{2A} pueden conferir neuroprotección en enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Parkinson.

Los derivados de xantina se han descrito como antagonistas de los receptores de adenosina A_{2A} para tratar diversas enfermedades causadas por el hiperfuncionamiento de los receptores de adenosina A₂, tales como enfermedad de Parkinson (véase, por ejemplo, el documento EP-A-565377, incorporado por referencia en su totalidad). Un antagonista prominente selectivo de adenosina A_{2A} derivado de xantina es CSC [8-(3-clorostiril)cafeína] (Jacobson et al., FEBS Lett., 1993, 323, 141-144, incorporado por referencia en su totalidad).

La teofilina (1,3-dimetilxantina), un fármaco broncodilatador que es un antagonista mixto en los receptores de adenosina A₁ y A_{2A}, se ha estudiado clínicamente. Para determinar si una formulación de este antagonista de los receptores de adenosina servía valioso en la enfermedad de Parkinson, se realizó un estudio abierto en 15 pacientes parkinsonianos, que fueron tratados por un periodo de hasta 12 semanas con una preparación de teofilina oral de baja liberación (150 mg/día), produciendo niveles de teofilina séricos de 4,44 mg/L después de una semana. Los pacientes exhibieron importantes mejorías en las calificaciones de discapacidad objetiva de las medias, y 11 de ellos manifestaron mejorías subjetivas moderadas o destacadas (Mally, J., Stone, T. W. J. Pharm. Pharmacol. 1994, 46, 515-517, que se incorpora por referencia en su totalidad).

KF 17837 (E-8-(3,4-dimetoxiestiril)-1,3-dipropil-7-metilxantina) es un antagonista selectivo de los receptores de adenosina A_{2A} que ante la administración oral alivió significativamente las respuestas catalepticas inducidas por la administración intracerebroventricular de un agonista de los receptores de adenosina A_{2A}, CGS 21680. KF 17837 también redujo la catalepsia inducida por haloperidol y reserpina. Asimismo, KF 17837 potenció los efectos anticatalepticos de una dosis umbral de L-DOPA más benserazida, indicando que KF 17837 es un antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} centralmente activo y que la función dopaminérgica de la vía nigroestriada se potencia con los antagonistas de los receptores de adenosina A_{2A} (Kanda, T. et al., Eur. J. Pharmacol. 1994, 256, 263-268, que se incorpora por referencia en su totalidad). Se ha publicado la relación actividad-estructura (SAR) de KF 17837 (Shimada, J. et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 1997, 7, 2349-2352, que se incorpora por referencia en su totalidad). También se han provisto datos recientes sobre el antagonista de los receptores de adenosina A_{2A}, KW-6002

(Kuwana, Y et al., Soc. Neurosci. Abstr. 1997,23, 119.14; y Kanda, T. et al., Ann. Neurol. 1998,43(4), 507-513, cada uno incorporado por referencia en su totalidad).

Las estructuras que no son de xantina que comparten estas propiedades farmacológicas incluyen SCH 58261 y sus derivados (Baraldi, P. G. et al., J. Med Chem. 1996, 39, 1164-71, que se incorpora por referencia en su totalidad). SCH 58261 (7-(2-feniletil)-5-amino-2-(2-furil)-pirazolo-[4,3-e]-1,2,4triazolo[1,5-c] pirimidina) se describe como eficaz en el tratamiento de trastornos del movimiento (Ongini, E. Drug Dev. Res. 1997, 42(2), 63-70, que se incorpora por referencia en su totalidad), y le ha sucedido una serie posterior de compuestos (Baraldi, P. G. et al., J. Med. Chem. 1998,41(12), 2126-2133, que se incorpora por referencia en su totalidad).

Por consiguiente, el bloqueo de los receptores de purina, particularmente los receptores de adenosina, y más particularmente los receptores de adenosina A_{2A} , puede ser beneficioso en el tratamiento o la prevención de trastornos del movimiento tales como la enfermedad de Parkinson, el síndrome de las piernas inquietas y el mioclonos nocturno, o trastornos tales como depresión, deterioro cognitivo o de la memoria, dolor agudo y crónico, ADHD o narcolepsia, o para neuroprotección en un sujeto.

Se describe una serie de antagonistas de adenosina A_{2A} en la publicación de solicitud de patente internacional WO 02/055083 A1, incorporada por referencia en su totalidad.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

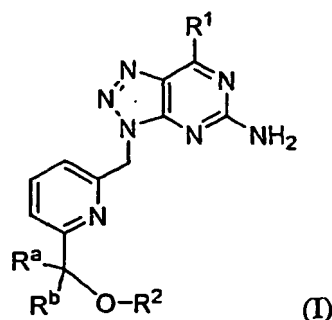
Los compuestos de la presente invención son antagonistas de adenosina A_{2A} selectivos. Por lo tanto, tienen particular afinidad hacia el receptor de adenosina A_{2A} y demuestran selectividad para este receptor frente a los otros tipos de receptores de adenosina (A_1 , A_{2B} , A_3). Significativamente, los compuestos de la presente invención muestran mayor selectividad para el receptor de adenosina A_{2A} que para el receptor de adenosina A_{2B} en comparación con los antagonistas conocidos del receptor de adenosina A_{2A} . La selectividad frente al receptor de adenosina A_{2B} es ventajosa por las razones que se analizan en lo sucesivo.

El receptor de adenosina A_{2B} es muy abundante en los macrófagos de la médula ósea y el músculo liso vascular. Los estudios de ratones con genes inactivados del receptor A_{2B} han demostrado que la extracción del receptor A_{2B} en ratones produce un mayor nivel de lesión vascular que le sigue a la lesión de la arteria femoral, que el observado en ratones genéticamente intactos, la señal para la cual se origina desde las células de la médula ósea (Yang et al., 2008). La lesión vascular representa un episodio de inicio en la patogenia de las diversas enfermedades vasculares, incluyendo aterosclerosis, restenosis y septicemia. Es por lo tanto probable que el antagonismo sostenido de los receptores de adenosina A_{2B} incremente la probabilidad de lesión vascular y provoque el inicio de diversas enfermedades vasculares. Por consiguiente, un alto grado de selectividad para el antagonismo de adenosina A_{2A} frente a los receptores A_{2B} es una característica altamente deseable, especialmente en un tratamiento antiparkinsoniano, cuya población de enfermedad diana sean probablemente ancianos y personas en riesgo de padecer enfermedad vascular y cardiopatía (Yang D, Koupnova M, McCrann DJ, Kopeikina KJ, Kagan HM, Schreiber BM, and Ravid K (2008) "The A_{2B} adenosine receptor protects against vascular injury", Proc. Natl. Acad. Sci. 105(2): 792-796).

Como ya se mencionó, los compuestos de la presente invención también demuestran mayor selectividad para el receptor de adenosina A_{2A} que para el receptor de adenosina A_3 . Nuevamente, esta selectividad tiene beneficios importantes, como se analiza a continuación.

La adenosina liberada durante la isquemia cardíaca ejerce un potente efecto protector en el corazón. Existen datos firmes de que la activación de los receptores de adenosina A_3 desempeña una gran función en la mediación de esta protección (Liang y Jacobson, 1998). Por lo tanto, es probable que el bloqueo sostenido de los receptores de adenosina A_3 podría aumentar la probabilidad de complicaciones provenientes de cualquier cardiopatía isquémica pre-existente o en desarrollo, como angina o insuficiencia cardíaca. Por ende, un alto grado de selectividad para el antagonismo de los receptores de adenosina A_{2A} frente a A_3 , es una característica especialmente importante, fundamentalmente en el tratamiento antiparkinsoniano, cuya población de enfermedad diana probablemente sean ancianos y personas en riesgo de cardiopatía isquémica (Liang BT and Jacobson KA (1998). A physiological role of the adenosine A_3 receptor: Sustained cardioprotection. Proc. Natl. Acad. Sci. 95 (12): 6995-9).

En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I):



en la que:

R^1 es fenilo o heteroarilo, donde dicho grupo fenilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con alquilo, alcoxi, halo o -CN;

5 R^a es H o alquilo;

R^b es H o alquilo;

o R^a y R^b junto con el átomo al que están unidos forman un anillo hidrocarbonado de 3 a 8 miembros saturado o parcialmente saturado, o forman un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros saturado o parcialmente saturado que comprende un miembro de anillo seleccionado entre O, N(R^3) y S; R^2 es H, alquilo o heterocicloalquilo, donde dicho alquilo puede estar opcionalmente sustituido con halo, alcoxi o heterocicloalquilo;

10 siempre que R^2 se seleccione entre heterocicloalquilo y alquilo sustituido con halo, alcoxi o heterocicloalquilo, cuando R^1 es furan-2-ilo o 5-metil-furan-2-ilo, y R^a y R^b son ambos H;

R^3 es H o alquilo;

donde:

15 heteroarilo es un anillo aromático de 5 o 6 miembros, que comprende uno o dos miembros de anillo seleccionados entre N, N(R^4), S y O;

alquilo (o el grupo alquilo del grupo alcoxi) es hidrocarburo lineal o ramificado que contiene hasta 10 átomos de carbono;

20 heterocicloalquilo es un anillo monocíclico no aromático de 3 a 10 miembros unido a C o unido a N, en el que dicho anillo heterocicloalquilo comprende 1, 2 o 3 miembros de anillo independientemente seleccionados entre N, N(R^4), S(O)_q y O;

R^4 es H o alquilo;

q es 0, 1 o 2;

y sus tautómeros, estereoisómeros, sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

25 En un aspecto, la presente invención describe un profármaco de un compuesto de fórmula (I) como se define en la presente memoria, o su sal farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto de la presente invención se provee un N-óxido de un compuesto de fórmula (I) como se define en la presente memoria, o su sal farmacéuticamente aceptable.

30 Se ha de entender que ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas solvatadas, por ejemplo hidratadas, como también en formas no solvatadas. Se ha de entender que la presente invención abraza todas las formas solvatadas.

En un aspecto, la presente invención provee una composición farmacéutica que incluye un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula (I) según se ha definido anteriormente, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable.

35 En un aspecto, la presente invención provee un compuesto de fórmula (I), o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento de un trastorno tratable mediante el bloqueo de los receptores de purina.

En un aspecto, la presente invención provee el uso de un compuesto de fórmula (I), o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de un trastorno tratable mediante el bloqueo de los receptores de purina.

- El trastorno puede relacionarse con el hiperfuncionamiento de los receptores de purina. El sujeto puede tener necesidad del bloqueo de los receptores de adenosina. Los receptores de purina pueden ser los receptores de adenosina A_{2A}. El trastorno puede ser un trastorno del movimiento. El trastorno del movimiento puede ser la enfermedad de Parkinson, síndrome de las piernas inquietas o mioclonos nocturnos; o el trastorno del movimiento puede ser parkinsonismo inducido por fármacos, parkinsonismo post-encefálico, parkinsonismo inducido por intoxicación o enfermedad de Parkinson post-traumática. El trastorno del movimiento puede ser parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Huntington, atrofia sistémica múltiple, degeneración corticobasal, enfermedad de Wilson, enfermedad de Hallerorden-Spatz, atrofia palidal progresiva, parkinsonismo-distonía sensible a Dopa, espasticidad u otros trastornos de los ganglios basales que producen discinesias.
- El tratamiento puede incluir administrar al sujeto un fármaco adicional útil en el tratamiento de trastornos del movimiento. El fármaco adicional útil en el tratamiento de los trastornos del movimiento puede ser un fármaco útil en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, tal como, por ejemplo, L-DOPA o un agonista de dopamina. El trastorno puede ser depresión, un trastorno de deterioro cognitivo o de la memoria, dolor agudo o crónico, ADHD o narcolepsia. El trastorno de deterioro cognitivo o de la memoria puede ser enfermedad de Alzheimer. En un aspecto, la presente invención provee un subconjunto de los compuestos de fórmula (I), en la que:
- R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en 5-metil-furan-2-ilo, fenilo y 4-metiltiazol-2-ilo;
- R^a es H o alquilo;
- R^b es H o alquilo;
- o R^a y R^b junto con el átomo al que están unidos forman un anillo hidrocarbonado saturado de 4 a 6 miembros o forman un anillo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros que comprende un miembro de anillo seleccionado entre O, N(R³) y S;
- R² es H, alquilo, alcoxilalquilo o heterocicloalquilo;
- siempre que R² sea H, alcoxilalquilo o heterocicloalquilo cuando R¹ es 5-metil-furan-2-ilo, y R^a y R^b son ambos H;
- R³ es H o alquilo;
- donde heteroarilo, alquilo (o el grupo alquilo del grupo alcoxi o alcoxilalquilo) y heterocicloalquilo son como se definió previamente;
- y sus tautómeros, estereoisómeros, sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.
- La presente invención también comprende los siguientes aspectos y sus combinaciones:
- En un aspecto, la presente invención provee un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ se selecciona entre fenilo y heteroarilo, donde dicho fenilo o dicho heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con alquilo o alcoxi.
- En un aspecto, la presente invención provee un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ se selecciona entre fenilo, tienilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazoilo, oxazolilo, isoxazolilo y tiazolilo, donde cada uno puede estar opcionalmente sustituido con alquilo o alcoxi.
- En un aspecto, la presente invención provee un compuesto de fórmula (I), en la que R¹ se selecciona entre fenilo, 2-furanilo, 2-pirrolilo, 2-imidazoilo, 2-oxazolilo, y 2-tiazolilo, en la que cada uno puede estar opcionalmente sustituido con alquilo o alcoxi.
- En un aspecto, la presente invención provee un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ se selecciona entre 5-metil-furan-2-ilo, fenilo y 4-metiltiazol-2-ilo.
- En un aspecto, la presente invención provee un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ es 5-metil-furan-2-ilo.
- En un aspecto, la presente invención provee un compuesto de fórmula (I) en la que R^a y R^b junto con el átomo al que están unidos forman un anillo hidrocarbonado saturado de 4 a 6 miembros o un anillo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros, que comprende un miembro de anillo seleccionado entre O y N(R³); donde R³ es como se definió previamente.
- En un aspecto, la presente invención provee un compuesto de fórmula (I) en la que R^a y R^b junto con el átomo al que están unidos forman un anillo tetrahidropirilo, un anillo ciclobutilo, un anillo ciclopentilo o un anillo ciclohexilo.
- En un aspecto, la presente invención provee un compuesto de fórmula (I) en el que R^a y R^b se seleccionan independientemente entre H y alquilo (C₁-C₆).
- En un aspecto, la presente invención provee un compuesto de fórmula (I) en la que R^a y R^b se seleccionan independientemente entre H y metilo.
- En un aspecto, la presente invención provee un compuesto de fórmula (I) en la que R^a y R^b son ambos H.

En un aspecto, la presente invención provee un compuesto de fórmula (I) en la que R^2 se selecciona entre H, alquilo (C_1-C_6) y heterocicloalquilo, donde dicho alquilo (C_1-C_6) puede estar opcionalmente sustituido con fluoro, alcoxi (C_1-C_6), tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo y piperidinilo.

5 En un aspecto, la presente invención provee un compuesto de fórmula (I) en la que R^2 se selecciona entre H, alquilo (C_1-C_4) y tetrahidrofuranilo, donde dicho alquilo (C_1-C_4) puede estar opcionalmente sustituido con fluoro, alcoxi (C_1-C_3) y tetrahidrofuranilo.

En un aspecto, la presente invención provee un compuesto de fórmula (I) donde R^2 se selecciona entre H y tetrahidrofuranilo.

10 En un aspecto, heteroarilo es un anillo aromático de 5 miembros, que contiene uno o dos átomos N, o un átomo N y un átomo NR^4 , o un átomo NR^4 y un átomo S o un átomo O; donde R^4 es como se definió previamente.

En un aspecto, el heterocicloalquilo es un anillo monocíclico, no aromático de 5 o 6 miembros unido a C, en el que dicho anillo comprende 1 o 2 miembros de anillo independientemente seleccionados entre NR^4 y O; donde R^4 es como se definió previamente.

En un aspecto, la presente invención provee un compuesto de fórmula (I) seleccionado entre:

- 15 7-(5-metilfuran-2-il)-3-(6-[2-isopropiloxietoxi]oximetilpirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;
 7-(5-metilfuran-2-il)-3-(6-[1-hidroxi-1-metiletil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;
 7-(5-metilfuran-2-il)-3-(6-[1-hidroxi-1-ciclopentil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;
 7-(5-metilfuran-2-il)-3-(6-[4-hidroxitetrahidropiran-4-il]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;
 S-7-fenil-3-(6-[tetrahidrofuran-3-il]oximetilpirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;
- 20 7-fenil-3-(6-[1-hidroxi-1-metiletil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;
 7-fenil-3-(6-[1-hidroxi-1-ciclopentil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;
 7-fenil-3-(6-[1-hidroxiciclobutil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;
 7-fenil-3-(6-[metoximetil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;
 S-7-(3-metoxifenil)-3-(6-[tetrahidrofuran-3-il]oximetilpirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;
- 25 S-7-(5-metilfuran-2-il)-3-(6-[tetrahidrofuran-3-il]oximetilpirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;
 7-(3-metoxifenil)-3-(6-[1-hidroxi-1-ciclopentil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;
 7-(3-metoxifenil)-3-(6-[4-hidroxitetrahidropiran-4-il]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;
 7-(3-metoxifenil)-3-(6-[1-hidroxicianobutil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;
 7-(3-metoxifenil)-3-(6-[metoximetil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;
- 30 7-(5-metilfuran-2-il)-3-(6-[1-hidroxi-1-ciclohexil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;
 S-7-(3-cianofenil)-3-(6-[tetrahidrofuran-3-il]oximetilpirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;
 7-(3-cianofenil)-3-(6-[1-hidroxi-1-metiletil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;
 7-(3-cianofenil)-3-(6-[4-hidroxitetrahidropiran-4-il]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;
 7-(3-cianofenil)-3-(6-[1-hidroxiciclobutil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;
- 35 7-(3-metoxifenil)-3-(6-[1-hidroxi-1-metiletil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;
 7-(3-cianofenil)-3-(6-[metoximetil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;
 S-7-(4-metiltiazol-2-il)-3-(6-[tetrahidrofuran-3-il]oximetilpirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;
 7-(4-metiltiazol-2-il)-3-(6-[1-hidroxi-1-ciclopentil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;
 7-(4-metiltiazol-2-il)-3-(6-[4-hidroxitetrahidropiran-4-il]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;
- 40 7-(5-metilfuran-2-il)-3-(6-[1-hidroxiciclobutil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;
 7-(4-metiltiazol-2-il)-3-(6-[1-hidroxiciclobutil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

- 7-(4-metiltiazol-2-il)-3-(6-[metoximetil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;
 7-(5-metilfuran-2-il)-3-(6-[difluorometiloximetil]-pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;
 7-fenil-3-(6-[4-hidroxitetrahidropiran-4-il]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;
 7-(5-metilfuran-2-il)-3-(6-[2-etoxietoximetil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;
 5 7-(5-metilfuran-2-il)-3-(6-[tetrahidrofuran-2-ilmetil]oximetilpirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;
 7-(5-metilfuran-2-il)-3-(6-[tetrahidrofuran-3-ilmetil]oximetilpirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;
 7-(5-metilfuran-2-il)-3-(6-[1-metoxi-1-metiletil]oximetilpirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;
 7-(3-cianofenil)-3-(6-[1-hidroxi-1-ciclopentil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;
 7-(5-metilfuran-2-il)-3-(6-[2,2,2-trifluoroetil]oximetilpirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;
 10 S-7-(tiazol-2-il)-3-(6-[tetrahidrofuran-3-il]oximetilpirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;
 7-(4-metiltiazol-2-il)-3-(6-[1-hidroxi-1-metiletil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

La persona con experiencia en la técnica apreciará que cada uno de los compuestos anteriormente identificados, o identificados en los Ejemplos provistos en la presente memoria, tomados solos o en combinación con los otros compuestos identificados, representan un aspecto independiente de la invención.

Definiciones:

El término "alquilo" es como se definió previamente e indica residuos hidrocarbonados saturados que incluyen:

- grupos lineales de hasta 10 átomos (C₁-C₁₀), o de hasta 6 átomos (C₁-C₆), o de hasta 4 átomos (C₁-C₄). Los ejemplos de dichos grupos alquilo incluyen, aunque sin limitarse a ello, metilo C₁ – etilo C₂ – propilo C₃ – y – n-butilo C₄.

- grupos ramificados de entre 3 y 10 átomos (C₃-C₁₀), o de hasta 7 átomos (C₃-C₇), o de hasta 4 átomos (C₃-C₄).

Los ejemplos de dichos grupos alquilo incluyen, aunque sin limitarse a ello, isopropilo C₃, sec-butilo C₄, isobutilo C₄, terc-butilo C₄ y neopentilo C₅.

El término "alcoxi" indica residuos hidrocarbonados unidos a O que incluyen:

- grupos lineales de entre 1 y 6 átomos (C₁-C₆), o de entre 1 y 4 átomos (C₁-C₄). Los ejemplos de dichos grupo alcoxi incluyen, aunque sin limitarse a ello, metoxi C₁, etoxi C₂, n-propoxi C₃ y n-butoxi C₄.

- grupos ramificados entre 3 y 6 átomos (C₃-C₆) o entre 3 y 4 átomos (C₃-C₄). Los ejemplos de dichos grupos alcoxi incluyen, aunque sin limitarse a ello, isopropoxi C₃ y sec-butoxi C₄ y terc-butoxi.

El término "alcoxialquilo" indica un grupo alquil-O-alquilo en el que alquilo es como se describe a continuación. Los ejemplos de grupos alcoxialquilo adecuados incluyen, aunque sin limitarse a ello, metoximetilo (CH₃OCH₂-) y etoximetilo (C₂H₅OCH₂-).

El término "halo" indica un átomo de halógeno seleccionado entre Cl, F, Br e I.

El término "heterocicloalquilo" es como se definió anteriormente. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo adecuados incluyen oxiranilo, aziridinilo, azetidino, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, N-metilpiperidinilo, morfolino, N-metilmorfolino, tiomorfolino, tiomorfolinil-1-óxido, tiomorfolinil-1,1-dióxido, piperazinilo, N-metilpiperazinilo, azepinilo, oxazepinilo, diazepinilo y 1,2,3,4-tetrahidropiridinilo.

El término "heteroarilo" es como se definió anteriormente. Los ejemplos de grupos heteroarilo adecuados incluyen tienilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazoilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo.

La expresión "unido a C", tal como "heterocicloalquilo unido a C", significa que el grupo heterocicloalquilo está unido al resto de la molécula mediante un átomo de carbono de anillo.

La expresión "unido a N", tal como en "heterocicloalquilo unido a N", significa que el grupo heterocicloalquilo está unido al resto de la molécula mediante un átomo de nitrógeno de anillo.

La expresión "unido a O", tal como en "residuo hidrocarbonado unido a O", significa que el residuo hidrocarbonado está unido al resto de la molécula mediante un átomo de oxígeno.

En grupos tales como "alcoxilquilo-" y "-CN", el símbolo "-" indica el punto de sujeción del grupo al resto de la molécula.

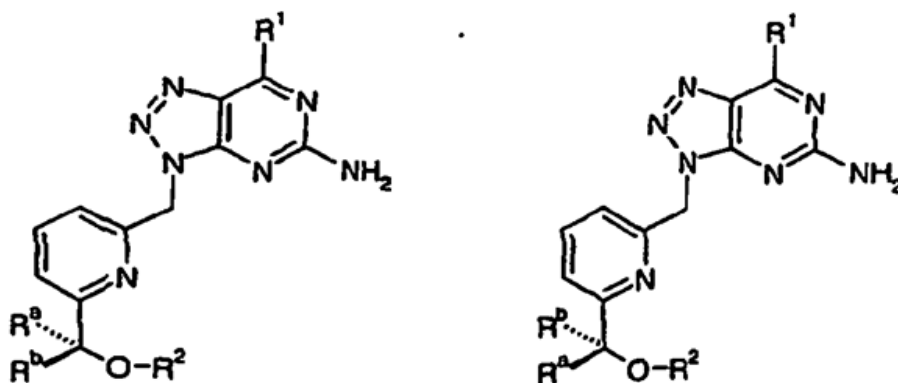
"Sal farmacéuticamente aceptable" significa una sal fisiológica o toxicológicamente tolerable, e incluye, cuando corresponde, sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables y sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables. Pueden también formarse hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales de hemisulfato y hemicalcio. Para una revisión de sales adecuadas, véase "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use" de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

"Profármaco" se refiere a un compuesto que es convertible *in vivo* por medios metabólicos (p. ej., hidrólisis, reducción u oxidación) a un compuesto de la invención. Los grupos adecuados para formar profármacos se describen en "The Practice of Medicinal Chemistry, segunda edición, pág 561-585 (2003) y en F. J. Leinweber, Drug Metab. Res., 1987,18,379.

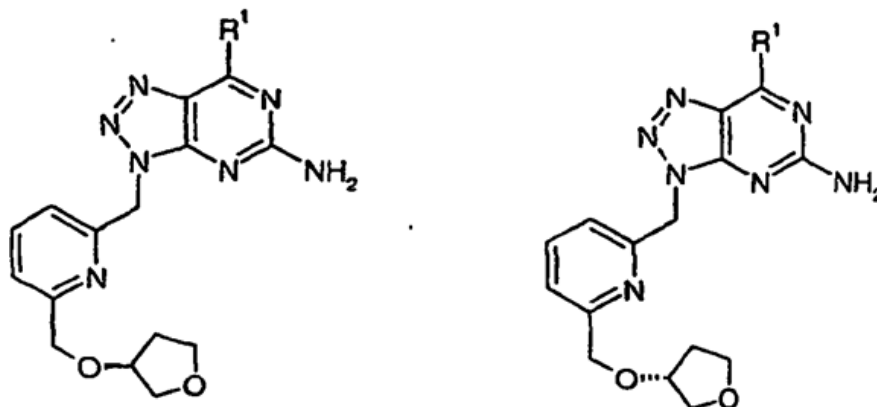
Los compuestos de la invención pueden existir tanto en formas solvatadas como no solvatadas. El término 'solvato' se utiliza en la presente memoria para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una cantidad estequiométrica de una o más moléculas disolventes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol. El término 'hidrato' se emplea cuando el disolvente es agua.

Si los compuestos de la invención existen en una o más formas geométricas, ópticas, enantioméricas, diastereoméricas y tautoméricas, se incluyen sin limitación las formas cis- y las formas trans, E-y Z-, R-, S- y las formas meso-, ceto-, y las formas enol-. A menos que se indique lo contrario, una referencia a un compuesto particular incluye todas de dichas formas isoméricas, incluyendo las formas racémicas y sus mezclas. Si corresponde, dichos isómeros pueden separarse de sus mezclas mediante la aplicación o adaptación de métodos conocidos (p. ej., técnicas cromatográficas y técnicas de recristalización). Si corresponde, dichos isómeros pueden prepararse por aplicación o adaptación de métodos conocidos (p. ej., síntesis asimétrica).

Por ejemplo, el uso de ciertas combinaciones de sustituyentes R_a y R_b puede generar compuestos quirales de la presente invención, tales como:



De modo similar, el uso de ciertos sustituyentes R_2 puede generar los compuestos quirales de la presente invención, tales como:



En el contexto de la presente invención, las referencias en este documento a "tratamiento" incluyen referencias a tratamiento curativo, paliativo y profiláctico.

Aplicaciones terapéuticas

Los compuestos de la presente invención son útiles como antagonistas de los receptores de purina, por ejemplo, como antagonistas de adenosina A_{2A}.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención son también adecuadas como antagonistas de los receptores de purina, por ejemplo, como antagonistas de adenosina A_{2A}.

- 5 Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar para tratar o prevenir un trastorno en el que el bloqueo de los receptores de purina, particularmente los receptores de adenosina y más particularmente los receptores de adenosina A_{2A}, puede ser beneficioso. Los compuestos se pueden administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento. Por ejemplo, una dosis eficaz de un compuesto de fórmula (I) o su sal o profármaco farmacéuticamente aceptable se puede administrar a un sujeto. El trastorno puede ser causado por el hiperfuncionamiento de los
10 receptores de purina.

- Los trastornos de particular interés incluyen aquellos en los que el bloqueo de los receptores de purina, particularmente los receptores de adenosina y más particularmente los receptores de adenosina A_{2A}, puede ser beneficioso. Éstos incluyen trastornos del movimiento tales como enfermedad de Parkinson, parkinsonismo inducido por fármacos, parkinsonismo post-encefálico, parkinsonismo inducido por intoxicación (por ejemplo MIP, manganeso, monóxido de carbono) y enfermedad de Parkinson post-traumática (síndrome de embriaguez).
15

- Otros trastornos del movimiento en los que el bloqueo de los receptores de purina puede ser beneficioso incluyen parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Huntington, atrofia sistémica múltiple, degeneración corticobasal, enfermedad de Wilson, enfermedad de Hallerorden-Spatz, atrofia palidal progresiva, distonia-parkinsonismo sensible a Dopa, espasticidad u otros trastornos de los ganglios basales que producen movimientos o posturas
20 anormales. La presente invención puede también ser eficaz para tratar Parkinson con fenómenos intermitentes, Parkinson con bloqueo motor (deterioro al final de la dosis); y Parkinson con discinesias prominentes.

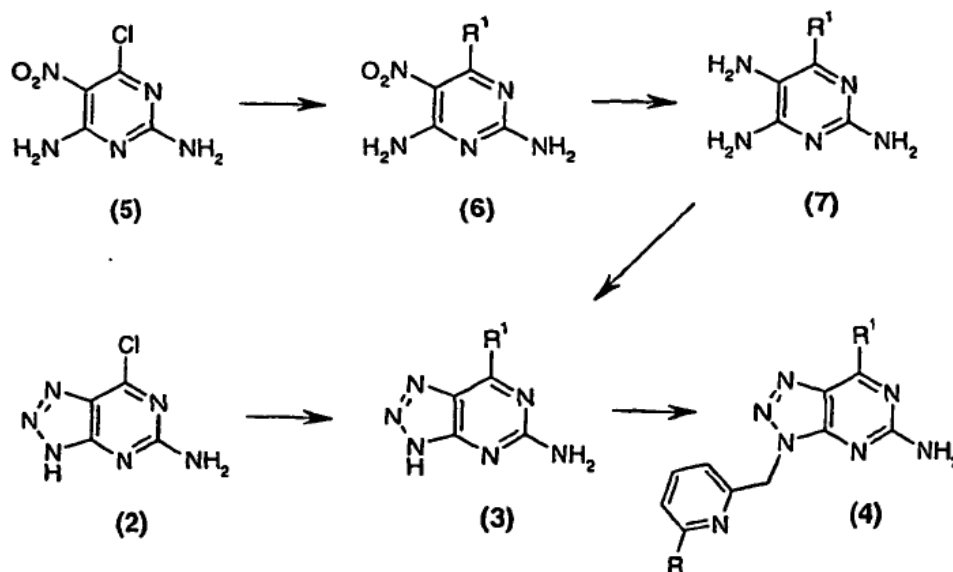
- Los compuestos de fórmula (I) se pueden usar o administrar en combinación con uno o más fármacos adicionales útiles en el tratamiento de trastornos del movimiento, tales como L-DOPA o un agonista de dopamina, donde los componentes están en la misma formulación o en formulaciones separadas para administrar simultánea o
25 secuencialmente.

- Otros trastornos en los que puede ser beneficioso el bloqueo de los receptores de purina, particularmente los receptores de adenosina y más particularmente los receptores de adenosina A_{2A}, incluyen dolor agudo y crónico; por ejemplo dolor neuropático, dolor por cáncer, neuralgia trigeminal, migraña y otras dolencias asociadas con dolor
30 cefálico, hiperalgesia primaria y secundaria, dolor inflamatorio, dolor nociceptivo, ataxia locomotora, dolor del miembro fantasma, dolor por lesión en la médula espinal, dolor central, dolor post-herpético y dolor por VIH; trastornos afectivos que incluyen trastornos del ánimo tales como trastorno bipolar, trastorno afectivo estacional, depresión, depresión maníaca, depresión atípica y enfermedad monodepresiva; trastornos degenerativos del sistema nervioso central y periférico que incluyen degeneración corticobasal, enfermedad desmielinante (esclerosis múltiple, esclerosis diseminada), ataxia de Friedrich, enfermedad de la neurona motora (esclerosis amiotrófica lateral, atrofia bulbar progresiva), atrofia sistémica múltiple, mielopatía, radiculopatía, neuropatía periférica (neuropatía diabética, ataxia locomotora, neuropatía inducida por fármacos, deficiencia de vitaminas), lupus
35 eritematoso sistémico, enfermedad granulomatosa, atrofia olivo-ponto-cerebelosa, atrofia palidal progresiva, parálisis supranuclear progresiva, espasticidad; esquizofrenia y psicosis asociadas; trastornos cognitivos que incluyen demencia, enfermedad de Alzheimer, demencia frontotemporal, demencia por infartos múltiples, demencia por sida, demencia asociada con enfermedad de Huntington, demencia con cuerpos de Lewy, demencia senil, deterioro de la memoria asociado con el envejecimiento, deterioro cognitivo asociado con demencia, síndrome de Korsakoff, demencia pugilística; trastornos de la atención tales como trastorno de hiperactividad con déficit de la atención (ADHD), trastorno de déficit de la atención, disfunción cerebral mínima, síndrome del niño con daño cerebral, infancia con reacción hipercinética y síndrome del niño hiperactivo; lesión del sistema nervioso central que incluye
40 lesión cerebral traumática, neurocirugía (traumatismo quirúrgico), neuroprotección para lesiones de la cabeza, presión intracraneal elevada, edema cerebral, hidrocefalia, lesión de la médula espinal; isquemia cerebral que incluye ataque isquémico transitorio, apoplejía (apoplejía trombótica, apoplejía isquémica, apoplejía embólica, apoplejía hemorrágica, apoplejía lagunar) hemorragia subaracnoidea, vasoespasmo cerebral, neuroprotección para apoplejía, asfixia perinatal, ahogamiento, parada cardíaca, hematoma subdural; isquemia de miocardio; isquemia
45 muscular; trastornos del sueño tales como hypersomnia y narcolepsia; trastornos oculares tales como lesión por isquemia-reperfusión retinal y neuropatía diabética; trastornos cardiovasculares tales como claudicación e hipotensión; y diabetes y sus complicaciones.
50

Métodos sintéticos

- Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con métodos sintéticos convencionales. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) se pueden sintetizar por métodos tales como aquellos ilustrados en el Esquema de
55 reacción 1. En este esquema, R representa $-(CR^aR^b)-O-R^2$.

Esquema de reacción 1

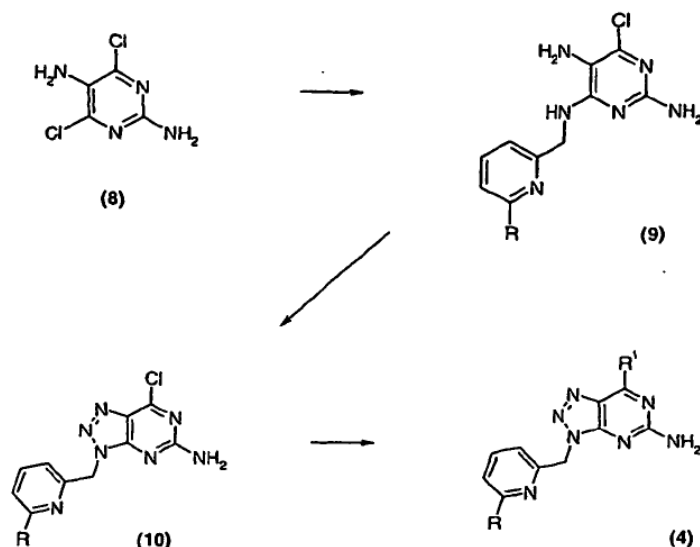


Los compuestos de fórmula (4) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (3) por métodos convencionales tales como reacción con un haluro de alquilo apropiado, o haluro de alquilo sustituido (p. ej., un haluro de arilalquilo) en presencia de una base adecuada tal como hidruro de sodio.

- 5 Los compuestos de fórmula (3) se pueden preparar a partir del compuesto cloro conocido de fórmula (2) por métodos convencionales tales como reacciones de acoplamiento de fenilo o heteroarilo. Las reacciones de acoplamiento de fenilo o heteroarilo adecuadas incluirían reacción con un derivado de ácido fenil o heteroaril-borónico apropiado, un derivado de fenil o heteroaril-trialquilestannano o un derivado de fenil o heteroaril-haluro de zinc en presencia de un catalizador adecuado tal como un complejo de paladio.
- 10 Los compuestos de fórmula (3) también se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (7) por métodos convencionales tales como tratamiento con nitrito de isoamilo o nitrito de sodio. Los compuestos de fórmula (7) o bien se conocen en la bibliografía o se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (6) por métodos convencionales tales como reducción con hidrógeno en presencia de un catalizador adecuado tal como Pd. Los compuestos de fórmula (6) o bien se conocen en la bibliografía o se pueden preparar a partir del compuesto conocido de fórmula (5) por métodos convencionales tales como reacciones de acoplamiento fenilo o heteroarilo, como se describió anteriormente.
- 15

Los compuestos de fórmula (1) pueden también sintetizarse por métodos convencionales tales como aquellos ilustrados en el Esquema de reacción 2. En este esquema, R representa $-(CR^aR^b)-O-R^2$.

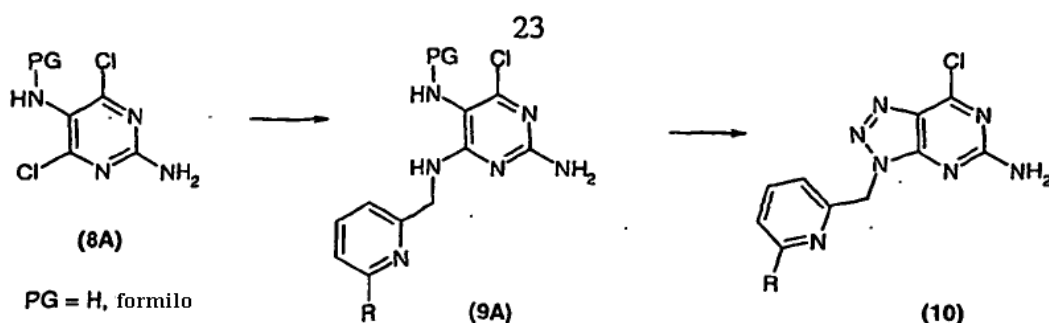
Esquema de reacción 2



Los compuestos de fórmula (4) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (10) por métodos convencionales tales como reacciones de acoplamiento de fenilo o heteroarilo, como se describió precedentemente. Los compuestos de fórmula (10) se pueden preparar por métodos análogos a aquellos descritos en la bibliografía. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (10) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (9) por métodos convencionales tales como tratamiento con nitrito de isoamilo o nitrito de sodio. Los compuestos de fórmula (9) se pueden preparar por los métodos descritos en la bibliografía, tales como el tratamiento del compuesto de fórmula (8) con una amina apropiada en un disolvente adecuado a temperatura elevada.

Los compuestos de fórmula (10) también se pueden preparar mediante una versión modificada del Esquema de reacción 2, en donde el grupo 5-amino del compuesto (8) se protege, como se muestra en el Esquema de reacción 2A. En este esquema, R representa $-(CR^aR^b)-OR^2$ y PG representa un grupo protector.

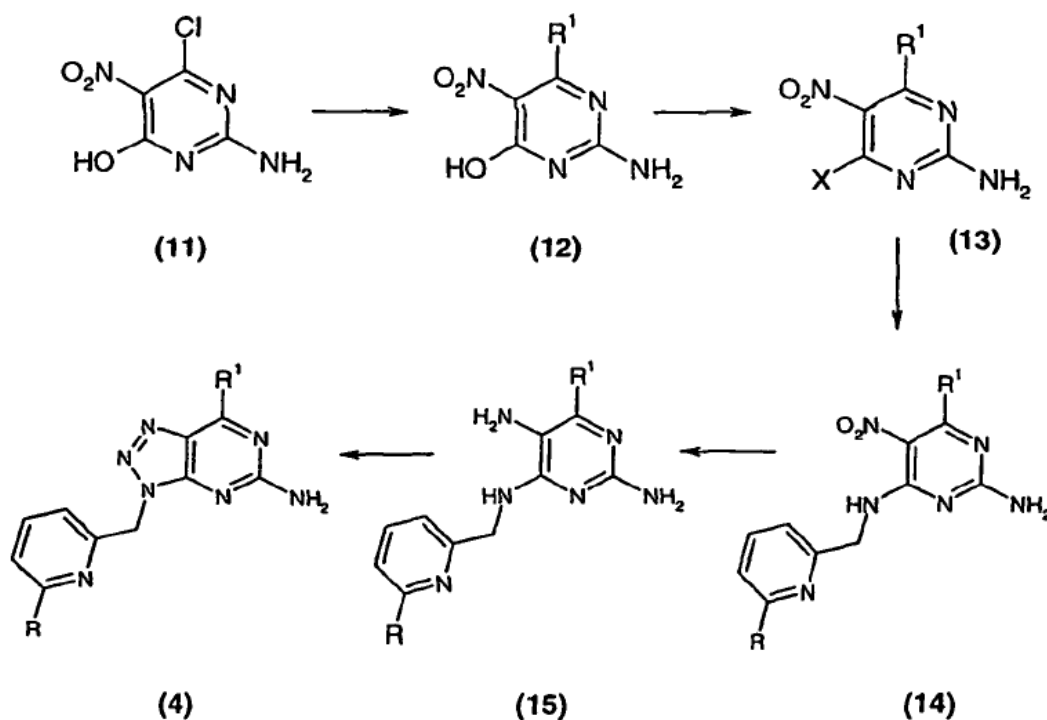
Esquema de reacción 2A



Los compuestos de fórmula (10) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (9A) por métodos convencionales tales como tratamiento con nitrito de isoamilo o nitrito de sodio. Los compuestos de fórmula (9A) se pueden preparar por métodos tales como el tratamiento del compuesto de fórmula (8A) con una amina apropiada en un disolvente adecuado a temperatura elevada.

Los compuestos de fórmula (I) pueden también sintetizarse por métodos convencionales tales como aquellos ilustrados en el Esquema de reacción 3. En este esquema, R representa $-(CR^aR^b)-O-R^2$.

Esquema de reacción 3



Los compuestos de fórmula (4) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (15) por métodos convencionales tales como tratamiento con nitrito de isoamilo. Los compuestos de fórmula (15) se pueden preparar

a partir de los compuestos de fórmula (14) por métodos convencionales tales como reducción con hidrógeno en presencia de un catalizador adecuado tal como Pd. Los compuestos de fórmula (14) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (13), en la que X es un grupo saliente adecuado tal como un grupo tosilato o triflato, por métodos convencionales tales como tratamiento con una amina adecuada en presencia de una base adecuada tal como trietilamina. Los compuestos de fórmula (13), en la que X es un grupo saliente adecuado, o bien se conocen en la bibliografía o se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (12) por métodos convencionales tales como tratamiento con cloruro de tosilo o anhídrido triflico en presencia de una base adecuada tal como trietilamina o 2,6-dimetilpiridina. Los compuestos de fórmula (12) o bien se conocen en la bibliografía o se pueden preparar a partir del compuesto conocido de fórmula (11) por métodos convencionales tales como reacciones de acoplamiento de fenilo o heteroarilo, como se describió precedentemente.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden utilizar en la forma de sales farmacéuticamente aceptables derivadas de ácidos y bases inorgánicos u orgánicos. Entre las sales de ácidos se encuentran las siguientes: sales de acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, citrato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoruro, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tosilato y undecanoato. Las sales de bases incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como sales de sodio y potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas tales como sales de diciclohexilamina, N-metil-D-glucamina, y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina, etc. Además, los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con dichos agentes como haluros de alquilo inferior, tales como cloruros, bromuros y yoduros de butilo, metilo, etilo y propilo; dialquilsulfatos, tales como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo, haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, haluros de aralquilo tales como bromuros de bencilo y fenetilo, y otros. Se obtienen, por lo tanto, productos solubles o dispersables en agua o aceite.

El compuesto se puede formular en composiciones farmacéuticas que se pueden administrar por vía oral, parenteral, por pulverización con inhalación, vía tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o depósito implantado. El término "parenteral", tal como se emplea en la presente memoria, incluye técnicas de inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular, intrarticular, intrasínovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal.

Las composiciones farmacéuticas pueden incluir un compuesto de fórmula (I), o sus derivados farmacéuticamente aceptables, junto con cualquier vehículo farmacéuticamente aceptable. El término "vehículo", tal como se emplea en la presente memoria, incluye adyuvantes y vehículos aceptables. Los vehículos farmacéuticamente aceptables que se pueden utilizar en las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen, aunque sin limitarse a ello, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas de suero tales como albúmina de suero humana, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrólitos, tales como sulfato de protamina, fosfato de hidrógeno disódico, fosfato de hidrógeno de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliacrilatos, ceras, copolímeros en bloque de polietileno-polioxiopropileno, polietilenglicol y grasa de lana.

Las composiciones farmacéuticas pueden tener la forma de una preparación inyectable estéril, por ejemplo una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con técnicas conocidas en la materia, usando agentes humectantes o disgregantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril puede ser también una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear se encuentran agua, disolución de Ringer y disolución de cloruro de sodio isotónico. Además, convencionalmente se emplean aceites fijos estériles como medio disolvente o de suspensión. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo insípido, incluyendo mono- o di-glicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como ácido oleico y sus derivados de glicéridos, son útiles en la preparación de inyectables, como lo son los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, como el aceite de oliva y el aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxiethyladas. Estas disoluciones o suspensiones oleosas pueden también contener un diluyente o disgregante de alcohol de cadena larga.

Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse por vía oral en cualquier forma de dosificación aceptable para administración oral, incluyendo sin limitación, cápsulas, comprimidos, suspensiones o disoluciones acuosas.

En el caso de comprimidos para uso oral, los vehículos que comúnmente se utilizan incluyen lactosa y almidón de maíz. Típicamente, también se añaden agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. Para administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se requieren suspensiones acuosas para uso oral, el ingrediente activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, se pueden añadir también ciertos agentes edulcorantes, saborizantes o colorantes.

Alternativamente, las composiciones farmacéuticas pueden administrarse en la forma de supositorios para administración rectal. Se pueden preparar mezclando el agente con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal y por lo tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales incluye manteca de cacao, cera de abeja y polietilenglicoles.

- 5 Las composiciones farmacéuticas pueden también administrarse tópicamente, en especial cuando la diana de tratamiento incluye áreas u órganos fácilmente accesibles por aplicación tópica, como en enfermedades de los ojos, la piel o la parte inferior del tubo digestivo. Las formulaciones tópicas adecuadas se preparan fácilmente para cada una de estas áreas u órganos.

- 10 La aplicación tópica para la parte inferior del tubo digestivo puede efectuarse en una formulación de supositorio rectal (ver arriba) o en una formulación de enema adecuada. También se pueden emplear los parches tópicos transdérmicos.

- 15 Para aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en un ungüento adecuado que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos. Los vehículos para administración tópica de los compuestos de la presente invención incluyen, aunque sin limitarse a ello, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, polioxietileno, polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Alternativamente, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en una loción o crema adecuada que contenga los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Los vehículos adecuados incluyen, aunque sin limitarse a ello, aceite mineral, sorbitan monostearato, polisorbato 60, ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

- 20 Para uso oftálmico, las composiciones farmacéuticas pueden formularse como suspensiones micronizadas en disolución salina estéril, isotónica de pH ajustado, o preferiblemente como disoluciones en disolución salina estéril, isotónica e pH ajustado, o bien con o sin un conservante tal como cloruro de benzalconio. De forma alternativa, para usos oftálmicos, las composiciones farmacéuticas se pueden formular en un ungüento tal como vaselina.

- 25 Las composiciones farmacéuticas pueden también administrarse por inhalación de un aerosol nasal o a través del uso de un nebulizador, un inhalador de polvo seco o un inhalador de dosis dosificadas. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con técnicas conocidas en la industria de formulaciones farmacéuticas, y se pueden preparar como disoluciones en disolución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de absorción para potenciar la biodisponibilidad, fluorocarburos y/u otros agentes solubilizantes o disgregantes convencionales.

- 30 La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con los materiales vehículos para producir una forma de dosificación individual variará dependiendo del hospedante tratado, y del modo de administración particular. Se ha de entender, no obstante, que la dosis y el régimen de tratamiento específicos para un paciente particular dependerán de una diversidad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el momento de administración, el índice de excreción, la combinación del fármaco y el criterio del médico, y la gravedad de la enfermedad particular que se esté tratando. La cantidad de ingrediente activo puede también depender del agente terapéutico o profiláctico, si lo hubiese, con el que se co-administra el ingrediente.

- 35 Una composición farmacéutica puede incluir una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I). Una cantidad eficaz se define como la cantidad requerida para conferir un efecto terapéutico en el paciente tratado, y dependerá de una diversidad de factores, tales como la naturaleza del inhibidor, el tamaño del paciente, la meta del tratamiento, la naturaleza de la patología que se ha de tratar, la composición farmacéutica específica utilizada, y el criterio del médico. Para referencia, véase Freireich et al., Cancer Chemother. Rep. 1966, 50, 219 and Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardley, N.Y., 1970, 537. Son útiles los niveles de administración que oscilan entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día, preferiblemente entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día del compuesto del ingrediente activo.

Los siguientes ejemplos tienen fines ilustrativos solamente y no pretenden ser limitativos.

Ejemplos

Ejemplo 1: S-7-(5-metilfuran-2-il)-3-(6-[tetrahidrofuran-3-il]oximetilpirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina

- 50 2-Amino-6-cloro-5-nitro-4-pirimidinol

- 55 Se agitan 250 ml (5 volúmenes) de ácido sulfúrico concentrado en un matraz con fondo redondo de 1000 ml (22 °C). A esto, se le añade 2-amino-6-cloro-4-pirimidinol (50 g) en porciones. La temperatura aumentó rápidamente con adiciones tempranas, estabilizando a una temperatura de 40 °C. Las adiciones tardías tuvieron menos efecto sobre la temperatura, registrándose un máximo de aprox. 45 °C. Antes de la adición de ácido nítrico fumante (45 ml, 0,9 volúmenes), la mezcla se enfrió (usando un baño de hielo) hasta 20 °C. En porciones de apenas 1,5 ml (reflejando el volumen de pipeta), se añadió gota a gota ácido nítrico a un índice estable (aprox. 1 min entre cada porción). Las primeras porciones tuvieron el mayor efecto sobre la temperatura, alcanzando los exotermos controlados una

temperatura de aprox. 26 °C antes de retornar a 20 °C bajo la influencia del baño de hielo. Las porciones añadidas con posterioridad tuvieron poco efecto, y la temperatura se mantuvo en aprox. 21 °C. Después de que se habían añadido de esta manera 45 ml de ácido nítrico fumante, la mezcla se dejó agitar durante 2 h (durante este periodo, se eliminó el baño de hielo, y la temperatura se estabilizó a temperatura ambiente, aprox. 22 °C). Toda la mezcla se vertió en agua con hielo agitada (1200 ml), y el sólido amarillo resultante se filtró a vacío. El producto se lavó en sucesión con agua (600 ml), etanol (600 ml) y éter dietílico (600 ml). Este método produjo 63,5g (98% de rendimiento) del nitro-pirimidinol requerido.

2-Amino-6-(5-metil-2-furil)-5-nitro-4-pirimidinol (12)

Se agitó una mezcla de disolvente bifásica de 1100 ml (22 volúmenes) de tetrahidrofurano y 550 ml (11 volúmenes) de disolución acuosa de carbonato sódico a 22 °C en un matraz con fondo redondo de 3000 ml y tres cuellos. A esto, se le añadió en porciones 2-amino-6-cloro-5-nitro-4-pirimidinol (11). La disolución amarilla resultante se trató con una disolución de ácido 5-metilfuran-2-borónico en aproximadamente 30 ml de THF (0,43 mol, 2 eq 2-metilfuran inicialmente). Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (5%, 0,0072 moles, 8,32 g), y la mezcla de reacción se calentó hasta una temperatura de 70 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 22 °C. Se observó en este punto una pequeña cantidad de turbidez. Toda la mezcla se filtró, y el filtrado se redujo a vacío para eliminar la fase de tetrahidrofurano, dejando atrás la fase acuosa alcalina. Se añadieron 1000 ml (20 volúmenes) de acetato de etilo, y la mezcla se agitó vigorosamente durante 15 min (esta etapa sirve para eliminar los contaminantes neutros, particularmente el óxido de trifenilfosfina). Las fases acuosas y orgánicas se separaron, y la fase orgánica se retroextrajo con carbonato sódico acuoso (800 ml). La fase acuosa combinada se enfrió usando un baño de hielo y se acidificó (por adición gota a gota de HCl) hasta pH 7. El precipitado amarillo brillante resultante se filtró a vacío, se lavó con agua y se secó a 40 °C. Este método produjo 37,8 g (67%) del producto requerido.

Ácido 5-metilfuran-2-borónico

Se agitaron 1000 ml (25 volúmenes) de tetrahidrofurano anhidro a 22 °C en atmósfera de nitrógeno en un matraz de tres cuellos de 2000 ml. se añadieron 41,16 ml (0,43 mol) de 2-metilfuran seguidos de 65 ml (0,43 mol, 1 eq) de N,N,N',N'-tetrametiletlenodiamina. La disolución se enfrió hasta -78 °C y se trató gota a gota con n-butil-litio (1 eq, 172 ml, disolución 2,5 M en hexanos). La disolución se agitó a -78 °C durante otros 15 min antes de calentarse lentamente hasta 22 °C. Antes de la adición gota a gota de trimetilborato (2 eq, 0,86 mol, 96,4 ml), la disolución se volvió a enfriar hasta -78 °C. Nuevamente, la disolución se dejó calentar lentamente hasta 22 °C. La hidrólisis del éster borónico recién formado se logró a través de la adición de metanol:agua (9:1, 280 ml). Después de 15 min, toda la disolución se redujo a vacío para dar un sólido de color amarillo/blanco. Para asegurar la hidrólisis completa, el sólido se absorbió en más metanol (100 ml) y se redujo a vacío cuatro veces, eventualmente dejando un residuo bruto de color anaranjado oscuro. Este residuo se absorbió en aprox. 30 ml de THF y se usó directamente en el acoplamiento Suzuki detallado anteriormente – la cantidad inicial de 2-metilfuran utilizada corresponde a 2 eq del material de partida pirimidinol.

4-(5-Metil-2-furil)-5-nitro-6-(p-toluenosulfonilo)pirimidina-2-amina (13)

Una suspensión agitada de 2-amino-6-(5-metil-2-furil)-5-nitro-4-pirimidinol (12) (20,96 g, 0,089 mol) en acetonitrilo seco (800 ml, 40 volúmenes), en un matraz de tres cuellos secado en llama a 22 °C, se trató con trietilamina (27,24 ml, 0,196 mol, 2.2 eq). La sal de trietilamina resultante fue claramente insoluble en el disolvente de reacción, se empezó a observar un precipitado amarillo espeso. La mezcla se calentó hasta una temperatura de 50 °C y se trató en porciones con cloruro de para-toluenosulfonilo (18,57 g, 0,097 mol, 1,1 eq). El precipitado amarillo se reemplazó rápidamente con una disolución anaranjada oscura/parda. Se siguió agitando a 50 °C durante otras 3,5 h, después de lo cual los análisis de LC-MS y TLC (1:1 EtOAc:iso-hexano) indicaron una reacción completa. La mezcla de reacción se enfrió hasta 22 °C y se redujo a vacío para proporcionar un sólido pardo ligero. Esto se disolvió en diclorometano (800 ml, 40 volúmenes) y se lavó dos veces con ácido clorhídrico acuoso 1,2 M. La fracción orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se redujo a vacío para proporcionar un sólido de color crema. La tritución con tolueno fue eficaz para eliminar el exceso de cloruro de tosilo y dar el producto de tosilo requerido (compuesto 13) en forma de un sólido blanquecino. El secado a 40 °C dejó 22,33 g (65% de rendimiento).

(S)-{6-(Tetrahidrofuran-3-il)oximetil}piridin-2-ilmetilamino}-4-(5-metil-2-furil)-5-nitropirimidina-2-amina

Una disolución agitada de 4-(5-metil-2-furil)-5-nitro-6-(p-toluenosulfonilo)pirimidina-2-amina (13) (26,3 g, 0,067 mol) en dimetoxietano seco (1100 ml, 40 volúmenes) en un matraz de tres cuellos sellado, secado con llama, se trató con una disolución de (S)-6-(tetrahidrofuran-3-iloximetil)-2-piridinametanamina en DME seca (16,72 g, 0,080 mol, 1,2 eq). Esta disolución se trató subsiguientemente con trietilamina (27,96 ml, 0,201 mol, 3 eq) y se calentó hasta temperatura de 50 °C. Después de 18 h, el análisis LC-MS indicó que la reacción estaba aprox. 90% completa (TLC (1:1 EtOAc: iso-hexano) con material de partida residual – la adición extra de trietilamina y un tiempo de reacción más prolongado no modificaron la reacción). La mezcla de reacción se enfrió hasta 22 °C y se vertió en HCl 1,25 M (ac) (1200 ml). A esto se le añadió acetato de etilo (1000 ml), y la mezcla se agitó vigorosamente durante 15 min. La fase acuosa se separó y se neutralizó usando disolución acuosa de carbonato sódico 2 M. El precipitado amarillo brillante resultante se filtró, se lavó con agua y se secó a 40°C. Este método produjo 24,61 g (86% de rendimiento) del producto requerido. (S)-3-{6-(Tetrahidrofuran-3-il)oximetil}piridin-2-ilmetil}-7-(5-metil-2-furil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamina

A una suspensión agitada de (S)-{6-(tetrahydrofuran-3-il)oximetil}piridin-2-ilmetilamino}-4-(5-metil-2-furil)-5-nitropirimidina-2-amina (4) (24 g, 0,056 mol.) en etanol (900 ml, 37 volúmenes), se le añadió óxido de platino (IV) (cristal, 1,27 g, 0,0056 mol., 10% eq). El matraz se evacuó completamente y se dispuso en atmósfera de hidrógeno. Después de 18 h a 22 °C, la primera suspensión del material de partida era ahora una disolución oscura de triamina (confirmada por TLC y NMR ¹H en bruto). La disolución se filtró a través de un lecho de Celite, y el filtrado se acidificó con HCl (30 ml). La adición ácida se enfrió hasta 0 °C y se trató gota a gota con una disolución acuosa de nitrito de sodio (15,46 g, 0,224 mol, 4 eq, 60 ml H₂O). La disolución se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se convirtió a una base usando bicarbonato de sodio saturado acuoso (pH aprox. 8). El disolvente de etanol se eliminó a vacío causando la precipitación del producto de la fracción acuosa restante. El sólido pardo ligero se filtró y se secó a 40 °C. Este método produjo 20,62 g (90% de rendimiento) del compuesto del título con una pureza de aprox. 95%.

Ejemplo 1A: S-7-(5-metilfuran-2-il)-3-(6-[tetrahydrofuran-3-il]oximetilpirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina, síntesis alternativa

(S)-2-Bromometil-6-(tetrahydrofuran-3-iloximetil)piridina

Se preparó a partir de 2,6-bis(bromometil)piridina y (S)-tetrahydrofuran-3-ol por el método de alquilación descrito en la etapa final del Ejemplo 32 para dar el compuesto del título (24%); NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃) 7,70 (1H, t, J 7,5 Hz), 7,39 (1H, d, J 7,5 Hz), 7,34 (1H, d, J 7,5 Hz), 4,67-4,59 (2H, m), 4,52 (2H, s), 4,31-4,26 (1H, m), 3,98-3,81 (4H, m), 2,11-1,99 (2H, m); (M+H)⁺ 272, 274.

(S)-3-{6-(Tetrahydrofuran-3-il)oximetil}piridin-2-ilmetil}-7-(5-metil-2-furil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamina

Se preparó a partir de 7-(5-metil-2-furil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamina y (S)-2-bromometil-6-(tetrahydrofuran-3-iloximetil)piridina por el método de alquilación descrito en el Ejemplo 36.

Mp: 207.4 - 207.8 °C; IR $\nu_{\max}$ (DR)/cm⁻¹ 3514, 3294, 3170, 2938, 2568, 1631, 1609, 1576, 1540, 1498, 1459 y 1431; NMR ¹H (400 MHz, DMSO) 7,88 (1H, d, J 3,5 Hz), 7,78 (1H, t, J 8,0 Hz), 7,35 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,27 (2H, br s), 7,05 (1H, d, J 8,0 Hz), 6,52 - 6,50 (1H, m), 5,74 (2H, s), 4,51 - 4,44 (2H, m), 4,23 - 4,20 (1H, m), 3,76 - 3,61 (4H, m), 2,46 (3H, s), 1,94 - 1,89 (2H, m); (M+H)⁺ 408; Anál. calculado para C₁₆H₁₅N₇O + 2 HCl + 1,5 H₂O: C, 45,62; H, 4,79; N, 23,27. Experimental: C, 45,63; H, 4,71; N, 23,14.

(R)-3-{6-(Tetrahydrofuran-3-il)oximetil}piridin-2-ilmetil}-7-(5-metil-2-furil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamina

Se preparó a partir de 7-(5-metil-2-furil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamina y (R)-2-bromometil-6-(tetrahydrofuran-3-iloximetil)piridina por el método de alquilación descrito en el Ejemplo 36.

mp: 169.7-170.6 °C; IR $\nu_{\max}$ (DR)/cm⁻¹ 3514, 3294, 3171, 2940, 2867, 1632, 1574, 1540, 1496, 1457 y 1431; NMR ¹H (400 MHz, DMSO) 7,88 (1H, d, J 3,5 Hz), 7,78 (1H, t, J 8,0 Hz), 7,35 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,27 (2H, br s), 7,05 (1H, d, J 8,0 Hz), 6,52 - 6,50 (1H, m), 5,74 (2H, s), 4,51 - 4,44 (2H, m), 4,23 - 4,20 (1H, m), 3,76 - 3,61 (4H, m), 2,46 (3H, s), 1,94 - 1,89 (2H, m); (M+H)⁺ 408.

Ejemplo 1B: S-7-(5-metilfuran-2-il)-3-(6-[tetrahydrofuran-3-il]oximetilpirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina, síntesis alternativa

2-Clorometilpiridina

Se disolvió HCl de 2-clorometilpiridina (120 g, 0,732 mol, 1 eq) en 500 ml de agua desmineralizada. Se añadió NaHCO₃ sólido (67,60 g, 0,805 mol, 1,1eq) en porciones pequeñas, y la mezcla se agitó hasta que cesó la evolución gaseosa. La base libre se extrajo en 2 x 800 ml de acetato de etilo; los extractos combinados se lavaron con 300 ml de salmuera saturada y se evaporaron para dar el compuesto del título (90,43 g, 97%) en forma de un aceite rojo.

(S)-2-(Tetrahydrofuran-3-iloximetil)piridina

Un matraz de 3 cuellos en una línea de nitrógeno se cargó con THF anhidro (600 ml) a través de una cánula. Se suspendió NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 21,16 g, 0,529 mol, 1,5 eq) en el disolvente con agitación vigorosa. Se añadió (S)-(+)-3-hidroxitetrahydrofurano (34,14 g, 0,388 mol, 1,1 eq) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió 2-clorometilpiridina (1a; 45,00 g, 0,353 mol, 1 eq) pura, y la mezcla se agitó a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se inactivó con 520 ml de disolución saturada acuosa de cloruro de amonio. Se eliminó el THF a presión reducida, y el residuo acuoso se extrajo con 2 x 800 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 250 ml de salmuera saturada, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta sequedad. El residuo oleoso pardo se absorbió en 520 ml de acetonitrilo y el aceite mineral restante se extrajo con 330 ml de hexano. Se evaporó el acetonitrilo a vacío para dejar un residuo pardo, rendimiento 87%; tiempo de retención LC-MS 1,22 min; (M+H)⁺ 180.

(S)-2-(Tetrahidrofuran-3-iloximetil)piridina-1-óxido

Se disolvió (S)-2-(tetrahidrofuran-3-iloximetil)piridina (110,33 g, 0,616 mol, 1 eq) en 900 ml de DCM y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (151,77 g, 0,677 mol, 1,1 eq) y la disolución se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se añadió K_2CO_3 (85,09 g, 0,616 mol, 1 eq) como un sólido y se agitó durante 2 horas. El precipitado blanco se separó por filtración, y la torta del filtro se lavó con diclorometano.

5 Se añadió otra porción de K_2CO_3 (85,09 g, 0,616 mol, 1 eq) al filtrado y se agitó durante 3 días. El sólido blanco se separó por filtración, y el filtrado se evaporó para dar el compuesto del título (119,62 g, 99%) en forma de un aceite amarillo; tiempo de retención LC-MS 1,27 min; $(M+H)^+$ 196.

(S)-6-(Tetrahidrofuran-3-iloximetil)piridina-2-carbonitrilo

Se disolvió (S)-2-(tetrahidrofuran-3-iloximetil)piridina-1-óxido (24,08 g, 0,123 mol, 1eq) en DCM anhidro (400 ml). Se añadió cloruro de N,N-dimetilcarbamil (19,89 g, 0,185 mol, 1,5 eq) seguido de cianuro de trimetilsililo (18,35 g, 0,185 mol, 1,5 eq). La disolución se agitó a 40 °C durante 24 horas (la disolución se había vuelto roja). La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, luego se añadió disolución acuosa de Na_2CO_3 2 M (80 ml) y se agitó durante la noche. La emulsión se separó por filtración, dejando atrás el precipitado blanco. Las capas se separaron, y la capa orgánica se evaporó para dejar un aceite pardo. Se disolvió en acetato de etilo (160 ml), se añadió disolución acuosa de Na_2CO_3 2 M (160 ml) y se agitó durante 2 horas. Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó hasta obtener un aceite pardo; Tiempo de retención LC-MS 1,82 min; $(M+H)^+$ 205.

10

15

(S)-6-(Tetrahidrofuran-3-iloximetil)-2-piridinametanamina

(S)-6-(Tetrahidrofuran-3-iloximetil)piridina-2-carbonitrilo (0,206 mol, 1 eq) se añadió a borano (1 M en THF, 290 ml, 0,290 mol, 3 eq) a 0 °C bajo nitrógeno. La reacción se calentó luego hasta reflujo durante 5 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se inactivó con 100 ml de metanol (exotérmico) y se añadió HCl acuoso. 2 M evaporado (310 ml) (pH 1) a los residuos combinados. Después de inactivar, la mezcla se llevó hasta pH 7 con NaOH 5 M (35 ml). La mezcla acuosa se extrajo con 2 x 500 ml de diclorometano. Estos extractos orgánicos se desecharon. La fase acuosa se llevó a pH 14 con NaOH 5 N (100 ml) y se extrajo con 2 x 1000 ml de DCM. Los extractos orgánicos combinados (a partir de disolución alcalina) se lavaron con 100 ml de salmuera saturada, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron para dar el compuesto del título (50,70 g, 39% en 2 etapas) como un aceite ámbar; tiempo de retención LC-MS 0,62 min; $(M+H)^+$ 205.

20

25

Ejemplo 2: 7-(5-metilfuran-2-il)-3-(6-[1-hidroxi-1-metiletil]pirid-2-ilmetil)-3H-f 1,2,3,4-tetrazol-5-il)-5-aminapiridin-2-il)propan-2-ol por el método de alquilación descrito en el Ejemplo 36.

Se preparó a partir de 7-(5-metil-2-furil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina y 2-(6-bromometilpiridina-2-il)propan-2-ol por el método de alquilación descrito en el Ejemplo 36.

30

[0107] IR ν_{max} (DR)/ cm^{-1} 3487, 3335, 3120, 2974, 2926, 1517, 1540, 1491 y 1418; NMR δ_H (400 MHz, DMSO) 7,88 (1H, d, J 3,5 Hz), 7,74 (1H, t, J 8,0 Hz), 7,54 (1H, d, J 8,0 Hz), (2H, br s), 6,95 (1H, d, J 8,0 Hz), 6,52 - 6,51 (1H, m), 5,76 (2H, s), 5,15 (1H, s), 2,46 (3H, s), 1,27 (6H, s); $(M+H)^+$ 366.

Ejemplo 3: 7-(5-metilfuran-2-il)-3-(6-[1-hidroxi-1-ciclopentil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina2-(1-Hidroxi-1-ciclopentil)piridina

Se preparó a partir de 2-bromopiridina y ciclopentanona por el método descrito en el Ejemplo 10.

35

2-(1-Hidroxi-1-ciclopentil)piridina-N-óxido

Se preparó a partir de 2-(1-hidroxi-1-ciclopentil)piridina por el método anteriormente descrito para el Ejemplo 10; NMR δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1,68 -1,78 (2H, m), 1,96 - 2,06 (4H, m), 2,26 - 2,35 (2H, m), 7,14 (1H, s), 7,24 (1H, dd, J 6,5 Hz, 2,0 Hz), 7,32 - 7,41 (2H, m), 8,26 (1H, dd, J 6,0 Hz, 1,0 Hz); $(M+H)^+$ 180.

40

6-(1-Hidroxi-1-ciclopentil)piridina-2-carbonitrilo

Se preparó a partir de 2-(1-hidroxi-1-ciclopentil)piridina-N-óxido por el método descrito anteriormente para el Ejemplo 10; NMR δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1,74 -1,94 (6H, m), 2,15 - 2,22 (2H, m), 7,49 (1H, dd, J 7,5 Hz, 1,5 Hz), 7,72 - 7,80 (2H, m)

45

6-(1-Hidroxi-1-ciclopentil)piridina-2-metanamina

Se preparó a partir de 6-(1-hidroxi-1-ciclopentil)piridina-2-carbonitrilo por el método descrito en el Ejemplo 10; NMR δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1,48 (2H, s), 1,66 - 1,75 (2H, m), 1,78 - 1,92 (6H, m), 3,83 (2H, s), 5,12 (1H, s), 7,01 (1H, d, J 7,5 Hz), 7,08 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,51 (1H, t, J 8,0 Hz); $(M+H)^+$ 194.

N-(2-amino-6-cloro-4-[6-(1-hidroxi-1-ciclopentil)piridina-2-metilamino]pirimidin-5-il)formamida

Se preparó a partir de N-(2-amino-4,6-dicloropirimidin-5-il)formamida y 6-(1-hidroxi-1-ciclopentil)piridina-2-metanamina por el método descrito en el Ejemplo 10 para dar el compuesto del título (0,256 g, 4%) como un polvo crema; NMR δ_H (400 MHz, DMSO) 1,68 - 1,80 (4H, m), 1,81- 1,92 (2H, m), 2,04 - 2,12 (2H, m), 4,56 (2H, d, J 5,5 Hz), 5,01 (1H, s), 6,45 (2H, s), 7,11 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,34 (1H, t, J 6,0 Hz), 7,52 (1H, d, J 7,5 Hz), 7,69 (1H, t, J 7,5 Hz), 8,19 (1H, s), 9,21 (1H, s); (M+H)⁺ 363.

7-Cloro-3-(6-[1-hidroxi-1-ciclopentil]piridina-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-2-amina

Se preparó a partir de N-(2-amino-6-cloro-4-[6-(1-hidroxi-1-ciclopentil)piridina-2-metilamino]pirimidin-5-il)formamida por el método descrito en el Ejemplo 10; NMR δ_H (400 MHz, DMSO) 1,44 - 1,51 (2H, m), 1,55 - 1,62 (2H, m), 1,67 - 1,76 (4H, m), 4,96 (1H, s), 5,78 (2H, s), 7,07 (1H, d, J 7,0 Hz), 7,54 (1H, d, J 8,5 Hz), 7,61 (2H, s), 7,73 (1H, t, J 7,5 Hz); (M+H)⁺ 335.

3-(6-[1-hidroxi-1-ciclopentil]piridina-2-ilmetil)-7-(5-metil-2-furil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-2-amina

Se preparó a partir de 7-cloro-3-(6-[1-hidroxi-1-ciclopentil]piridina-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-2-amina por el método descrito en el Ejemplo 10.

[0115] IR ν_{max} (DR)/cm⁻¹ 3325, 3203, 2959, 2871, 1537, 1504, 1433, 1325, 1206, 1107, 1026 y 794; NMR δ_H (400 MHz, DMSO) 1,47 - 1,55 (2H, m), 1,57 - 1,63 (2H, m), 1,67 - 1,76 (2H, m), 1,80 - 1,87 (2H, m), 2,46 (3H, s), 4,97 (1H, s), 5,76 (2H, s), 6,50 (1H, dd, J 3,5 Hz, 1,0 Hz), 6,98 (1H, d, J 7,5 Hz), 7,23 (2H, s), 7,55 (1H, d, J 7,5 Hz), 7,72 (1H, t, J 7,5 Hz), 7,87 (1H, d, J 3,0 Hz); (M+H)⁺ 392.

Ejemplo 4: 7-(5-metilfuran-2-il)-3-(6-[1-hidroxi-1-ciclohexil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina1-(6-[terc-Butildimetilsililoximetil]piridina-2-il)-1-ciclohexanol

Se preparó a partir de 6-bromo-O-(terc-butildimetilsilil)-2-piridinametanol y ciclohexanona por el método descrito en el Ejemplo 10 para dar el compuesto del título (0,49 g, 15%) en forma de un aceite amarillo; NMR δ_H (400 MHz, CDCl₃) 0,13 (6H, s), 0,96 (9H, s), 1,61 - 1,91 (10H, m), 4,82 (2H, s), 5,17 (1H, s), 7,21 (1H, dd, J 8,0 Hz, 1,0 Hz), 7,38 (1H, dd, J 7,5 Hz, 1,0 Hz), 7,71 (1H, t, J 7,5 Hz). TLC (Hex:EtOAc (9:1)) R_f = 0,30**

6-(1-Hidroxi-1-ciclohexil)-2-piridinametanol

Se preparó a partir de 1-(6-[terc-butildimetilsililoximetil]piridina-2-il)-1-ciclohexanol por el método descrito en la etapa final del Ejemplo 27 para dar el compuesto del título (0,35 g, cuantitativo) en forma de un aceite amarillo; NMR δ_H (400 MHz, CDCl₃) 1,67 - 1,89 (10H, m), 3,73 - 3,77 (1H, m), 4,78 (2H, s), 7,17 (1H, d, J 7,5 Hz), 7,34 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,71 (1H, t, J 7,5 Hz); (M+H)⁺ 208.

1-(6-Bromometilpiridina-2-il)-1-ciclohexanol

Se preparó a partir de 6-(1-hidroxi-1-ciclohexil)-2-piridinametanol por el método de brominación descrito en el Ejemplo 31 para dar el compuesto del título (0,30 g, 44%) en forma de un aceite amarillo; NMR δ_H (400 MHz, CDCl₃) 1,62 - 1,89 (10H, m), 4,55 (2H, s), 4,89 (1H, s), 7,30 (1H, dd, J 8,0 Hz, 1,0 Hz), 7,34 (1H, dd, J 7,5 Hz, 1,0 Hz), 7,71 (1H, t, J 7,5 Hz); (M+H)⁺ 270.

3-(6-[1-hidroxi-1-ciclohexil]piridina-2-ilmetil)-7-(5-metil-2-furil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-2-amina

Se preparó a partir de 7-(5-metil-2-furil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamina y 1-(6-bromometilpiridina-2-il)-1-ciclohexanol por el método de alquilación descrito en el Ejemplo 36.

IR ν_{max} (DR)/cm⁻¹ 3321, 3205, 2931, 2857, 1604, 1573, 1537, 1503, 1433, 1326, 1206 y 794; NMR δ_H (400 MHz, DMSO) 0,81 - 0,87 (1H, m), 1,02 - 1,15 (1H, m), 1,33 - 1,43 (4H, m), 1,50 - 1,73 (4H, m), 2,46 (3H, s), 4,87 (1H, s), 5,76 (2H, s), 6,51 (1H, dd, J 3,5 Hz, 1,0 Hz), 6,95 (1H, d, J 7,5 Hz), 7,29 (2H, s), 7,53 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,73 (1H, t, J 7,5 Hz), 7,8 (1H, d, J 3,5 Hz).

Ejemplo 5: 7-(5-metilfuran-2-il)-3-(6-[4-hidroxitetrahidropiran-4-il]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina

Se preparó como en el Ejemplo 10, a partir de 7-cloro-3-(6-[4-hidroxitetrahidropiran-4-il]piridina-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-2-amina y ácido 5-metil-2-furanborónico como se describió anteriormente para dar el compuesto del título.

IR ν_{max} (DR)/cm⁻¹ 3305, 3206, 2956, 1731, 1680, 1622, 1494, 1372, 1226, 1142, 1029 y 792; NMR δ_H (400 MHz, DMSO) 1,39 (2H, d, J 12,5 Hz), 2,09 (2H, dt, J 12,5 Hz), 2,45 (3H, s), 3,63 - 3,73 (4H, m), 5,28 (1H, s), 5,97 (2H, s), 6,49 (1H, d, J 3,5 Hz), 7,03 (2H, s), 7,11 (1H, d, J 7,5 Hz), 7,63 (1H, d, J 7,5 Hz), 7,70 (1H, d, J 3,5 Hz), 7,82 (1H, t, J 7,5 Hz); (M+H)⁺ 408.

Ejemplo 6: 7-(5-metilfuran-2-il)-3-(6-[1-hidroxibutiril]piridin-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina

4-(6-[1-hidroxi-1-ciclobutil]piridina-2-metilamino)-6-(5-metil-2-furil)-5-nitropirimidina-2-amina

Se preparó a partir de 6-(S-metil-2-furil)-5-nitro-4-(p-toluenesulfonilo)pirimidina-2-amina y 6-(1-hidroxi-1-ciclobutil)piridina-2-metanamina por el método descrito en el Ejemplo 1 para dar el compuesto del título (0,14 g, 38%) en forma de un sólido amarillo; NMR δ_H (400 MHz, DMSO) 8,90 (1H, br t), 7,75 (1H, t, J 7,7 Hz), 7,47 (1H, d, J 7,7 Hz), 7,34 (2H, br s), 7,21 (1H, d, J 7,7 Hz), 6,90 (1H, d, J 2,9 Hz), 6,27 (1H, d, J 2,9 Hz), 5,71 (1H, br s), 4,78 (2H, d, J 3,9 Hz), 2,59 (2H, m), 2,30 (3H, s), 2,20 (2H, m), 1,89 (2H, m); (M+H)⁺ 397.

3-{6-[1-Hidroxi-1-ciclobutil]piridin-2-ilmetil}-7-(5-metil-2-furil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamina

Se preparó a partir de 4-(6-[1-hidroxi-1-ciclobutil]piridina-2-metilamino)-6-(5-metil-2-furil)-5-nitropirimidina-2-amina por el método descrito en el Ejemplo 1 para dar el compuesto del título (0,05 g, 38%) en forma de un sólido beis.

NMR δ_H (400 MHz, DMSO) 1,36 - 1,44 (1H, m), 1,61 - 1,69 (1H, m), 2,03 - 2,10 (2H, m), 2,19 - 2,25 (2H, m), 2,46 (3H, s), 5,62 (1H, s), 5,81 (2H, s), 6,51 (1H, d, J 2,5 Hz), 7,08 (1H, d, J 7,5 Hz), 7,22 (2H, b), 7,44 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,73 (1H, t, J 8,0 Hz), 7,87 (1H, d, J 3,5 Hz); (M+H)⁺ 378.

Ejemplo 7: S-7-fenil-3-(6-[tetrahydrofuran-3-il]oximetilpiridin-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina

N-[2-Amino-4-cloro-6-((6-(S)-(tetrahydro-furan-3-il)oximetil]piridin-2-ilmetil)amino)pirimidin-5-il]formamida

Una mezcla de N-(2-amino-4,6-dicloropirimidin-5-il)formamida (17,24 g, 82,46 mmol), 6-[(S)-(tetrahydrofuran-3-il)oximetil]piridin-2-ilmetilamina (18,89 g, 90,70 mmol) y trietilamina (12,64 ml, 90,70 mmol) en propan-2-ol (165 ml) se calentó a reflujo durante 2 h, se enfrió, y el precipitado resultante se filtró, se lavó con propan-2-ol frío y se secó para dar el compuesto del título (22,66 g, 73%) en forma de un sólido rosado; tiempo de retención LC-MS 1,46 min, (M+H)⁺ 379.

6-cloro-N4-{6(S)-(tetrahydrofuran-3-il)oximetil]piridin-2-ilmetil}pirimidina-2,4,5-triamina

Una mezcla de N-[2-amino-4-cloro-6-((6-(S)-(tetrahydrofuran-3-il)oximetil]piridin-2-ilmetil)-amino)pirimidin-5-il]formamida (10,00 g, 26,40 mmol) y ácido clorhídrico (6 M, 22 ml) en EtOH (100 ml) se calentó a reflujo durante 15 h, se enfrió, se convirtió a una base con hidróxido de sodio acuoso (5 M, 50 ml) y se concentró a vacío para eliminar el EtOH. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (x2) y los extractos orgánicos se lavaron con salmuera saturada, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título (8,09 g, 87%) en forma de un sólido rosado; tiempo de retención LCMS 1,52 min; (M+H)⁺ 351.

7-Cloro-3-{6-[(S)-(tetrahydrofuran-3-il)oximetil]piridin-2-ilmetil}-1-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamina

Una disolución de 6-cloro-N4-{6-[(S)-(tetrahydrofuran-3-il)oximetil]piridin-2-ilmetil}pirimidina-2,4,5-triamina (8,09 g, 23,06 mmol) en EtOH (85 ml) y ácido acético glacial (21 ml), a 0 °C, se trató con una disolución de nitrito de sodio (2,07 g, 29,979 mmol) en agua (5,3 ml), se agitó a 0 °C durante 1 h, y el precipitado resultante se filtró, se lavó con EtOH (85 ml) y se secó para dar el compuesto del título (5,82 g, 70%) en forma de un sólido blanquecino; tiempo de retención LC-MS 1,94 min, (M+H)⁺ 362.

7-Fenil-3-{6-(tetrahydro-furan-3-iloximetil]piridin-2-metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamina

Esto se preparó a partir de 7-cloro-3-{6-[(S)-(tetrahydrofuran-3-il)oximetil]piridin-2-ilmetil}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamina y ácido fenilborónico por el método del Ejemplo 13 para dar 0,060 g (68%).

NMR δ_H (400 MHz, d₆-DMSO) 8,77 - 8,74 (2H, m), 7,79 (1H, t, J 8 Hz), 7,67 - 7,63 (3H, m), 7,35 (1H, d, J 8 Hz), 7,33 (2H, br s), 7,08 (1H, d, J 8 Hz), 5,79 (2H, s), 4,49 - 4,47 (2H, m), 4,23 - 4,20 (1H, m), 3,75 - 3,61 (4H, m) y 1,93 - 1,89 (2H, m); tiempo de retención LC-MS 2,28 min; (M+H)⁺ 404.

Ejemplo 8: 7-fenil-3-(6-[1-hidroxi-1-metiletil]piridin-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina

Se preparó como se describe en el Ejemplo 20, a partir de 7-cloro-3-(6-[1-hidroxi-1-metiletil]piridina-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-2-amina (0,25 g, 0,78 mmol) y ácido 3-fenilborónico (0,11 g, 0,93 mmol) para dar el compuesto del título (48 mg, 17%) en forma de un polvo blanco.

NMR δ_H (400 MHz, CDCl₃) 8,76 (2H, m), 7,73 (1H, t, J 7,7 Hz), 7,62 (3H, m), 7,55 (1H, d, J 4,3 Hz), 7,30 (2H, br s), 6,98 (1H, d, J 7,7 Hz), 5,80 (2H, s), 5,12 (1H, s), 1,26 (6H, s); tiempo de retención LC-MS 2,26 min; (M+H)⁺ 362.

Ejemplo 9: 7-fenil-3-(6-[1-hidroxi-1-ciclopentil]piridin-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina

Se preparó a partir de 7-cloro-3-(6-[1-hidroxi-1-ciclopentil]piridina-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-2-amina por el método descrito en el Ejemplo 10.

IR ν_{max} (DR)/ cm^{-1} 3316, 3200, 2963, 1740, 1602, 1505, 1429, 1236, 1010 y 772, NMR δ_{H} (400 MHz, DMSO) 1,41 - 1,51 (2H, m), 1,55 - 1,62 (2H, m), 1,64 - 1,73 (2H, m), 1,76 - 1,83 (2H, m), 4,96 (1H, s), 5,81 (2H, s), 7,02 (1H, d, J 7,5 Hz), 7,26 (2H, s), 7,55 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,62 - 7,67 (3H, m), 7,73 (1H, t, J 7,5 Hz).

Ejemplo 10: 7-fenil-3-(6-[4-hidroxitetrahidropiran-4-il]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina

2-(4-Hidroxitetrahidropiran-4-il)piridina

A una disolución agitada de 2-bromopiridina (5 g, 31,65 mmol) en THF (75 ml), a -78°C , se le añadió n-butil-litio (2,5 M en hexanos, 12,66 ml, 31,65 mmol) gota a gota, y la disolución se agitó a -78°C durante 10 minutos. Después de este periodo, se añadió tetrahidro-4H-piran-4-ona (3,49 g, 34,81 mmol), se calentó la reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado acuoso, y el THF se eliminó a vacío. La fase acuosa resultante se extrajo dos veces con acetato de etilo, y las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de magnesio) y se filtraron. Después de concentrar a vacío, la purificación por cromatografía en columna (SiO_2 eluyendo con 2:1 hexanos:acetato de etilo) proporcionó un residuo que se trituró a partir de hexano para dar el compuesto del título (3,47 g, 61%) en forma de un sólido blanco; NMR δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) 8,49 (1H, m), 7,81 (1H, td, J 7,8 Hz, 1,8 Hz), 7,68 (1H, m), 7,25 (1H, ddd, J 7,5 Hz, 4,9 Hz, 1,1 Hz), 3,85 (4H, m), 3,30 (1H, m), 2,30 (2H, td, J 13,3 Hz, 5,3 Hz), 1,54 (1H, dd, J 13,8 Hz, 1,9 Hz); tiempo de retención LC-MS 0,51 min, $(\text{M}+\text{H})^{+}$ 180.

2-(4-Hidroxitetrahidropiran-4-il)piridina-N-óxido

A una disolución agitada de 2-(4-hidroxitetrahidropiran-4-il)piridina (2,08 g, 11,6 mmol) en diclorometano (100 ml) se le añadió, con agitación, m-CPBA (77%, 2,86 g, 12,76 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de este periodo se añadió carbonato de potasio (1,62 g, 11,60 mmol), la reacción se agitó durante dos horas, y la mezcla se filtró. Se añadió otra alícuota de carbonato de potasio (1,62 g, 11,60 mmol) al filtrado, y la mezcla se agitó nuevamente durante dos horas. Después de filtrar y concentrar a vacío, se obtuvo el N óxido en forma de un sólido pardo pálido (2,28 g, cuant.) y se usó sin purificación adicional; NMR δ_{H} (400 MHz, DMSO) 8,33 (1H, dd, J 6,3 Hz, 1,1 Hz), 7,65 (1H, dd, J 8,0 Hz, 2,0 Hz), 7,52 (1H, td, J 7,9 Hz, 1,3 Hz), 7,44 (1H, td, J 7,6 Hz, 2,0 Hz), 7,32 (1H, br s), 3,78 (4H, m), 2,23 (2H, td, J 12,5 Hz, 5,1 Hz), 1,80 (1H, d, J 11,4 Hz); tiempo de retención LC-MS 0,99 min, $(\text{M}+\text{H})^{+}$ 196.

6-(4-Hidroxitetrahidropiran-4-il)piridina-2-carbonitrilo

A una disolución agitada de 2-(4-hidroxitetrahidropiran-4-il)piridina-N-óxido (3,69 g, 18,91 mmol) en diclorometano anhidro se le añadieron cloruro de dimetilcarbamóilo (3,05 g, 28,4 mmol) y trimetilsililcianuro (2,82 g, 28,4 mmol). La mezcla se agitó durante sesenta horas a 40°C , después de lo cual se añadieron más alícuotas de cloruro de dimetilcarbamóilo (3,05 g, 28,4 mmol) y trimetilsililcianuro (2,82 g, 28,4 mmol). Después de agitar a 40°C durante otras 24 horas, se añadió disolución de carbonato sódico (50 ml, disolución acuosa 2 M), y la mezcla se agitó durante toda la noche. La mezcla resultante se filtró y se repartieron las capas. Se añadió nuevamente disolución de carbonato sódico (50 ml, disolución acuosa 2 M) a la fase orgánica y se agitó durante la noche. Después de la separación de las fases, la capa orgánica se sopó a temperatura ambiente para dar el compuesto del título en forma de un aceite pardo que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional; tiempo de retención LC-MS 1,62 min, $(\text{M}+\text{H})^{+}$ 205.

6-(4-Hidroxitetrahidropiran-4-il)piridina-2-metanamina

Se disolvió 6-(4-hidroxitetrahidropiran-4-il)piridina-2-carbonitrilo (aprox. 18,9 mmol) en THF anhidro (80 ml), y se añadió una disolución 1 M de BH_3 en THF (95 ml, 95 mmol). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas, luego se inactivó con metanol. La disolución se ajustó hasta pH 1 por adición de disolución de ácido clorhídrico 2 N y luego se neutralizó hasta pH 5 con una disolución 5 N de hidróxido sódico. A la extracción con diclorometano le siguió la adición de más hidróxido sódico 2 N a la fase acuosa hasta que el pH llegó a 14. Esta fase se extrajo dos veces con diclorometano, y estos extractos combinados se evaporaron para dar una goma amarilla. Los extractos acuosos se acidificaron con ácido clorhídrico 2 N y se concentraron hasta sequedad para dar un residuo blanco. Tres trituraciones de este residuo con metanol y la concentración de los licores metanólicos proporcionaron una segunda cosecha de goma amarilla. El secado a vacío proporcionó el compuesto del título (2,51 g, 64%) en forma de un sólido amarillo espumoso; NMR δ_{H} (400 MHz, DMSO) 8,53 (1H, br s), 7,85 (1H, t, J 7,8 Hz), 7,62 (1H, d, J 7,8 Hz), 7,34 (1H, d, J 7,5 Hz), 5,75 (1H, s), 3,72 (4H, m), 3,16 (2H, s), 2,29 (2H, m), 1,42 (1H, d, J 12,3 Hz); tiempo de retención LC-MS 0,43 min, $(\text{M}+\text{H})^{+}$ 209.

7-Cloro-3-(6-[4-hidroxitetrahidropiran-4-il]piridina-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-2-amina

Se preparó a partir de 2-amino-4,6-dicloro-5-formilaminopirimidina (1,77 g, 8,55 mmol) y 6-(4-hidroxitetrahidropiran-4-il)piridina-2-metanamina (1,96 g, 9,71 mmol) por el método descrito en el ejemplo de referencia 1 para dar el compuesto del título (0,42 g, 14%) en forma de un polvo pardo; NMR δ_{H} (400 MHz, DMSO) 7,77 (1H, t, J 7,7 Hz), 7,65 (2H, br s), 7,56 (1H, d, J 7,5 Hz), 7,07 (1H, d, J 7,7 Hz), 5,77 (2H, s), 5,19 (1H, s), 3,63 (4H, m), 1,90 (2H, m), 1,31 (2H, d, J 11,9 Hz); tiempo de retención LC-MS 1,83 min, $(\text{M}+\text{H})^{+}$ 362.

3-(6-[4-Hidroxitetrahidropiran-4-il]piridina-2-ilmetil)-7-fenil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-2-amina

Una disolución de 7-cloro-3-(6-[4-hidroxitetrahidropiran-4-il]piridina-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-2-amina (0,10 g, 0,27 mmol) y ácido fenilborónico (0,05 g, 0,41 mmol) y fosfato de potasio (0,12 g, 0,55 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se desgaseó rociando con nitrógeno. Se añadió luego tetraquis trifenilfosfina paladio (16 mg), la disolución se desgaseó nuevamente, y la mezcla resultante se calentó a 100 °C durante siete horas. La mezcla se concentró luego en Isolute-HM a vacío, se purificó por cromatografía en columna (sílice, eluyendo con 3:1 acetato de etilo: hexano y acetato de etilo puro) y se trituró con éter dietílico para dar el compuesto del título (41 mg, 37%) en forma de un sólido beis pálido.

NMR δ_H (400 MHz, DMSO) 8,76 (2H, m), 7,77 (1H, t, J 7,8 Hz), 7,64 (3H, m), 7,57 (1H, d, J 7,5 Hz), 7,31 (2H, brs), 7,02 (1H, d, J 7,5 Hz), 5,81 (2H, s), 5,20 (1H, s), 3,60 (4H, m), 1,97 (2H, m), 1,33 (2H, d, J 12,0 Hz); tiempo de retención LC-MS 2,17 min; (M+H)⁺ 404.

Ejemplo 11: 7-fenil-3-(6-[1-hidroxyciclobutil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina2-(1-Hidroxi-1-ciclobutil)piridina

Se preparó a partir de 2-bromopiridina y ciclobutanona por el método descrito en el Ejemplo 10 para dar el compuesto del título (7,62 g, cuantitativo) en forma de un aceite anaranjado; NMR δ_H (400 MHz, DMSO) 8,54 (1H, m), 7,75 (1H, td, J 7,6, 1,7 Hz), 7,59 (1H, m), 7,22 (1H, m), 5,70 (1H, s), 2,58 (2H, m), 2,23 (2H, m), 1,91 (2H, m); (M+H)⁺ 151.

2-(1-Hidroxi-1-ciclobutil)piridina-N-óxido

Se preparó a partir de 2-(1-hidroxi-1-ciclobutil)piridina por el método descrito en el Ejemplo 10 para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo; NMR δ_H (400 MHz, DMSO) 8,36 (1H, dd, J 6,3, 1,1 Hz), 8,31 (1H, s), 7,67 (1H, dd, J 8,1, 2,1 Hz), 7,50 (1H, td, J 8,7, 1,1 Hz), 7,44 (1H, m), 6,84 (1H, s), 2,51 (2H, m), 2,27 (2H, m), 1,94 (2H, m); (M+H)⁺ 167.

6-(1-Hidroxi-1-ciclobutil)piridina-2-carbonitrilo

Se preparó a partir de 2-(1-hidroxi-1-ciclobutil)piridina-N-óxido por el método descrito en el Ejemplo 10 para dar el compuesto del título (1,66 g; 21%); NMR δ_H (400 MHz, DMSO) 8,02 (1H, app t, J 8,0 Hz), 7,89 (1H, d, J 2,7 Hz), 7,87 (1H, dd, J 3,0, 0,9 Hz), 5,96 (1H, s), 2,54 (2H, m), 2,25 (2H, m), 1,94 (1H, m), 1,79 (1H, m); (M+H)⁺ 177.

6-(1-Hidroxi-1-ciclobutil)piridina-2-metanamina

Se preparó a partir de 6-(1-hidroxi-1-ciclobutil)piridina-2-carbonitrilo por el método descrito en el Ejemplo 10 para dar el compuesto del título (0,87 g, 53%) en forma de un aceite amarillo; NMR δ_H (400 MHz, DMSO) 7,68 (1H, t, J 7,8 Hz), 7,40 (1H, d, J 7,6 Hz), 7,25 (1H, d, J 7,6 Hz), 5,73 (1H, s), 3,82 (2H, s), 2,55 (2H, m), 2,22 (2H, m), 1,83 (2H, m); (M+H)⁺ 181.

N-(2-amino-6-cloro-4-[6-(1-hidroxi-1-ciclobutil)piridina-2-metilamino]pirimidin-5-il)formamida

Se preparó a partir de N-(2-amino-4,6-dicloropirimidin-5-il)formamida y 6-(1-hidroxi-1-ciclobutil)piridina-2-metanamina por el método descrito en el Ejemplo 7 para dar el compuesto del título (0,92 g, 85%) en forma de un sólido anaranjado; NMR δ_H (400 MHz, DMSO) 9,77 (1H, s), 9,22 (1H, s), 7,70 (1H, t, J 7,7 Hz), 7,65 (2H, br s), 7,57 (1H, d, J 9,7 Hz), 7,37 (1H, t, J 5,7 Hz), 7,14 (1H, d, J 7,7 Hz), 5,66 (1H, s), 5,40 (2H, d, J 5,7 Hz), 2,52 (2H, m), 2,19 (2H, m), 1,90 (1H, m), 1,81 (1H, m); (M+H)⁺ 350.

7-Cloro-3-(6-[1-hidroxi-1-ciclobutil]piridin-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamina

Se preparó a partir de N-(2-amino-6-cloro-4-[6-(1-hidroxi-1-ciclobutil)piridina-2-metilamino]pirimidin-5-il)formamida por el método descrito en el Ejemplo 7 para dar el compuesto del título (0,12 g, 66%) en forma de un sólido anaranjado; NMR δ_H (400 MHz, DMSO) 7,74 (1H, t, J 7,8 Hz), 7,60 (2H, br s), 7,43 (1H, d, J 7,8 Hz), 7,15 (1H, d, J 7,6 Hz), 5,83 (2H, s), 5,62 (1H, s), 2,12 (2H, m), 2,04 (2H, m), 1,64 (1H, m), 1,29 (1H, m); (M+H)⁺ 332.

3-(6-[1-Hidroxi-1-ciclobutil]piridin-2-ilmetil)-7-fenil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamina

Se preparó a partir de 7-cloro-3-(6-[1-hidroxi-1-ciclobutil]piridin-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamina y ácido fenilborónico por el método descrito en el Ejemplo 7 para dar el compuesto del título (0,03 g).

NMR δ_H (400 MHz, DMSO) 1,32 - 1,39 (1H, m), 1,59 - 1,66 (1H, m), 2,01 - 2,09 (2H, m), 2,18 - 2,24 (2H, m), 5,62 (1H, s), 5,87 (2H, s), 7,10 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,25 (2H, b), 7,43 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,62 - 7,66 (3H, m), 7,74 (1H, t, J 7,5 Hz), 8,74 - 8,77 (2H, m); (M+H)⁺ 374.

Ejemplo 12: 7-fenil-3-(6-[metoximetil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina

El compuesto del título se preparó a partir de 7-cloro-3-(6-metoximetilpiridin-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina y el ácido arilborónico apropiado, por el método descrito en el ejemplo de referencia 1.

NMR δ_H (400 MHz, DMSO) 8,75 (2H, m), 8,35 (2H, br s), 7,78 (1H, t, J 6,9 Hz), 7,64 (2H, m), 7,34 (2H, br s), 7,04 (1H, d, J 7,6 Hz), 5,78 (2H, s), 4,43 (2H, s), 3,37 (3H, s); tiempo de retención LC-MS 2,25 min; (M+H)⁺ 348.

5 Ejemplo 13: S-7-(3-metoxifenil)-3-(6-[tetrahidrofuran-3-il]oximetilpirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina

Una disolución de 7-cloro-3-{6-[(S)-(tetrahidrofuran-3-il)oximetil]piridin-2-ilmetil}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamina (0,100 g, 0,276 mmol) y ácido 3-metoxifenilborónico (0,084 g, 0,55 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) y salmuera saturada (1 ml) se desgaseó con nitrógeno, se trató con tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,016 g, 0,014 mmol), se calentó a 90 °C durante 6,5 h, luego se repartió entre agua y EtOAc. Se separó la fase orgánica y se re-extrajo la fase acuosa con EtOAc. El extracto orgánico combinado se secó (Na₂SO₄), se concentró a vacío, y el sólido pardo resultante (0,150 g) se purificó por LC-MS semi-preparativa para dar el compuesto del título (0,052 g, 43%) en forma de un sólido blanquecino.

10 NMR δ_H (400 MHz, d₆-DMSO) 8,39 (1H, dt, J 7,5, 1 Hz), 8,30 (1H, dd, J 2,5, 0,5 Hz), 7,79 (1H, t, J 7,5 Hz), 7,65 - 7,53 (3H, m), 7,37 (2H, br s), 7,24 (1H, ddd, J 8,5, 2,5, 1 Hz), 7,09 (1H, d, J 7,5 Hz), 5,78 (2H, s), 4,47 (2H, s), 4,23 - 4,19 (1H, m), 3,88 (3H, s), 3,76 - 3,60 (4H, m) y 1,93 - 1,88 (2H, m); tiempo de retención LC-MS 2,32 min; (M+H)⁺ 434.

Ejemplo 14: 7-(3-metoxifenil)-3-(6-[1-hidroxi-1-metiletil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina2-Bromometil-6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridina

20 A una disolución de 2-hidroximetil-6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridina (5,1 g, 30,5 mmol) en diclorometano (300 ml) se le añadieron tetrabromuro de carbono (8,81 g, 33,6 mmol) y trifenilfosfina (11,14 g, 33,6 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, luego se vertió en una disolución saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se separó, se concentró hasta sequedad y se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de hexano a 3:1 hexano:acetato de etilo. Se obtuvo el compuesto del título (5,21 g, 74%) en forma de un aceite incoloro; tiempo de retención LC-MS 2,08 min, (M+H)⁺ 230, 232

25 2-Azidometil-6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridina

Se disolvió 2-bromometil-6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridina (7,61 g, 33 mmol) en dimetilformamida (100 ml) y se añadió azida de sodio (2,6 g, 39,7 mmol). Después de agitar la mezcla resultante durante una noche a temperatura ambiente, la reacción se vertió en diclorometano y se lavó bien con agua. La capa orgánica se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró hasta sequedad. El aceite amarillo resultante (5,88 g, 93%) se usó sin purificación adicional; NMR δ_H (400 MHz, CDCl₃) 7,70 (1H, t, J 7,8 Hz), 7,30 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,19 (1H, d, J 7,8 Hz), 4,82 (1H, br s), 4,42 (2H, s), 1,51 (6H, s); tiempo de retención LC-MS 2,06 min, (M+H)⁺ 193.

6-(1-Hidroxi-1-metiletil)piridina-2-metanamina

35 Se disolvió 2-azidometil-6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridina (5,88 g, 30,6 mmol) en metanol (100 ml) y se añadió paladio (5% p/p sobre carbono). La suspensión se agitó suavemente en atmósfera de hidrógeno durante toda la noche, se filtró a través de celite y se concentró hasta sequedad para dar 4,61 g (90%) de la amina en forma de un aceite incoloro; NMR δ_H (400 MHz, CDCl₃) 7,63 (1H, t, J 7,8 Hz), 7,19 (1H, d, J 7,8 Hz), 7,12 (1H, d, J 7,6 Hz), 3,93 (2H, s), 1,49 (6H, s); tiempo de retención LC-MS 0,42 min, (M+H)⁺ 167.

7-Cloro-3-(6-[1-hidroxi-1-metiletil]piridina-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-2-amina

40 Una disolución de la 6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridina-2-metanamina (2,5 g, 15,0 mmol), 2-amino-4,6-dicloro-5-formilaminopirimidina (3,12 g, 15,0 mmol) y trietelamina (4,2 ml, 30 mmol) en alcohol isopropílico (35 ml) se calentó a 90 °C durante cuatro horas, luego se enfrió hasta 0 °C y se vertió en agua con hielo. Esta mezcla se filtró, y los licorres se concentraron hasta sequedad. Los sólidos resultantes se redisolviaron en etanol (35 ml) y se añadió ácido clorhídrico concentrado (12 M, 2,5 ml, 30 mmol). Esta mezcla se calentó luego a 90 °C durante dos horas antes de enfriar nuevamente hasta 0 °C. Se añadió gota a gota una disolución de nitrito de sodio (1,24 g, 18 mmol) en agua (2,5 ml), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Después de verter en disolución saturada con hielo de bicarbonato sódico y de eliminar el etanol residual a vacío seguido por filtración y secado a vacío, se obtuvo el compuesto del título (2,25 g, 47%) en forma de un polvo rojo/pardo; NMR δ_H (400 MHz, CDCl₃) 7,66 (1H, t, J 7,7 Hz), 7,28 (1H, d, J 7,8 Hz), 7,02 (1H, d, J 7,7 Hz), 5,77 (2H, d), 5,45 (2H, brs), 1,47 (6H, s); tiempo de retención LC-MS 1,89 min, (M+H)⁺ 320.

3-(6-[1-Hidroxi-1-metiletil]piridin-2-ilmetil)-7-(3-metoxifenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-2-amina

Se preparó como se describe en el Ejemplo 20, a partir de 7-cloro-3-(6-[1-hidroxi-1-metiletil]piridina-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-2-amina y ácido 3-metoxifenilborónico (0,08 g, 0,56 mmol) para dar el compuesto del título (68 mg, 37%) en forma de un sólido amarillo.

5 NMR δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 8,49 (1H, d, J 7,7 Hz), 8,38 (1H, br s), 7,64 (1H, t, 8,0 Hz), 7,47 (1H, t, J 8,0 Hz), 7,27 (1H, d, J 7,9 Hz), 7,13 (1H, dd, J 7,9 Hz, 3,4 Hz), 6,99 (1H, d, J 7,7 Hz) 5,84 (2H, s), 5,45 (2H, br s), 3,93 (2H, s), 1,49 (6H, s); tiempo de retención LC-MS 2,27 min; (M+H)⁺ 392.

Ejemplo 15: 7-(3-metoxifenil)-3-(6-[1-hidroxi-1-ciclopentil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina

Se preparó a partir de 7-cloro-3-(6-[1-hidroxi-1-ciclopentil]piridina-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-2-amina por el método anteriormente descrito en el Ejemplo 10.

10 IR ν_{max} (DR)/ cm^{-1} 3375, 3187, 2954, 1602, 1522, 1219, 1017 y 793; NMR δ_H (400 MHz, DMSO) 1,42 - 1,52 (2H, m), 1,57 - 1,84 (6H, m), 3,88 (3H, s), 4,96 (1H, s), 5,81 (2H, s), 7,02 (1H, d, J 7,5 Hz), 7,22 - 7,28 (3H, m), 7,54 - 7,58 (2H, m), 7,73 (1H, t, J 8,0 Hz), 8,29 - 8,30 (1H, m), 8,38 (1H, dt, J 8,0, 1,5 Hz); (M+H)⁺ 418.

Ejemplo 16: 7-(3-metoxifenil)-3-(6-[4-hidroxitetrahidropiran-4-il]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina

15 Se preparó a partir de 7-cloro-3-(6-[4-hidroxitetrahidropiran-4-il]piridina-2-ilmetil)-3H [1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-2-amina y ácido 3-metoxifenilborónico (0,08 g, 0,55 mmol) como se describió en el Ejemplo 10 para dar el compuesto del título (45 mg, 38%) en forma de un sólido.

NMR δ_H (400 MHz, DMSO) 8,40 (1H, dt, J 7,9, 1,1 Hz), 8,30 (1H, m), 7,77 (1H, t, J 7,8 Hz), 7,56 (2H, t, J 8,1 Hz), 7,31 (2H, br s), 7,24 (1H, m), 7,02 (1H, d, J 7,2 Hz), 5,81 (2H, s), 5,43 (1H, s), 3,69 (3H, s), 3,58 (4H, m), 3,41 (2H, m), 1,33 (2H, d, J 12,2 Hz); tiempo de retención LC-MS 2,18 min; (M+H)⁺ 434.

Ejemplo 17: 7-(3-metoxifenil)-3-(6-[1-hidroxiciclobutil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina

Se preparó a partir de 7-cloro-3-(6-[1-hidroxi-1-ciclobutil]piridin-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamina y ácido 3-metoxifenilborónico por el método descrito en el Ejemplo 7 para dar el compuesto del título (0,04 g, 16%).

25 NMR δ_H (400 MHz, DMSO) 1,32 - 1,38 H, m), 1,57 - 1,66 (1H, m), 2,01 - 2,09 (2H, m), 2,17 - 2,24 (2H, m), 3,88 (3H, s), 5,63 (1H, s), 5,86 (2H, s), 7,10 (1H, d, J 7,5 Hz), 7,22 - 7,30 (3H, m), 7,43 (1H, d, J 7,5 Hz), 7,56 (1H, t, J 8,0 Hz), 7,74 (1H, t, J 7,5 Hz), 8,30 (1H, s), 8,40 (1H, d, J 7,5 Hz); (M+H)⁺ 404.

Ejemplo 18: 7-(3-metoxifenil)-3-(6-[metoximetil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina

Se preparó el compuesto del título a partir de 7-cloro-3-(6-metoximetilpiridin-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina y el ácido arilborónico apropiado, por el método descrito en el ejemplo de referencia 1.

Ejemplo 19: S-7-(3-cianofenil)-3-(6-[tetrahidrofuran-3-il]oximetilpirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina

Se preparó a partir de 7-cloro-3-{6-[(S)-(tetrahidrofuran-3-il)oximetil]piridin-2-ilmetil}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamina y ácido 3-cianofenilborónico, por el método del Ejemplo 13 para dar 0,039 g (33%).

35 NMR δ_H (400 MHz, d_6 -DMSO) 9,04 (1H, s), 8,14 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,89 (1H, t, J 8,0 Hz), 7,80 (1H, t, 7,5 Hz), 7,50 (2H, br s), 7,36 (1H, d, J 7,5 Hz), 7,09 (1H, d, J 7,5 Hz), 5,81 (2H, s), 4,47 (2H, s), 4,25 -, 4,18 (1H, m), 3,75 - 3,60 (4H, m) y 1,93 - 1,90 (2H, m); tiempo de retención LC-MS 2,29 min; (M+H)⁺ 429.

Ejemplo 20: 7-(3-cianofenil)-3-(6-[1-hidroxi-1-metiletil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina

Una disolución de la 7-cloro-3-(6-[1-hidroxi-1-metiletil]piridina-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-2-amina (0,15 g, 0,47 mmol) y ácido 3-cianofenilborónico (0,08 g, 0,56 mmol) en THF (5 ml) y disolución de bicarbonato sódico (0,8 ml) se desgaseó en tres ciclos alternantes de vacío y nitrógeno. Se añadió luego tetraquis trifenilfosfina paladio (50 mg), la disolución se desgaseó nuevamente, y la mezcla resultante se calentó a 70 °C durante una noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se cargó directamente a una columna de sílice de 20 g pre-rellena. Esto se eluyó usando un gradiente de diclorometano a diclorometano:metanol 95:5 para dar un aceite ceroso amarillo que se purificó adicionalmente por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (15 mg, 8%) en forma de un polvo amarillo.

45 NMR δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 9,17 (1H, dt, J 8,1, 1,4 Hz), 9,11 (1H, br s), 7,83 (1H, dt, J 7,8, 1,3 Hz), 7,66 (2H, m), 7,28 (1H, d, J 7,8 Hz), 7,04 (1H, d, J 7,8 Hz), 5,86 (2H, s), 5,40 (2H, br s), 1,48 (6H, s); tiempo de retención LC-MS 2,25 min; (M+H)⁺ 387.

Ejemplo 21: 7-(3-cianofenil)-3-(6-[1-hidroxi-1-ciclopentil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina

Se preparó a partir de 7-cloro-3-(6-[1-hidroxi-1-ciclopentil]piridina-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-2-amina por el método descrito en el Ejemplo 10.

IR $\nu_{\max}$ (DR)/ cm^{-1} 3323, 2967, 2232, 1732, 1595, 1507, 1436, 1234, 1012 y 794; NMR δ_{H} (400 MHz, DMSO) 1,40 - 1,48 (2H, m), 1,55 - 1,81 (6H, m), 4,96 (1H, s), 5,83 (2H, s), 7,04 (1H, d, J 7,5 Hz), 7,40 (2H, s), 7,55 (1H, d, J 7,0 Hz), 7,73 (1H, t, J 7,5 Hz), 7,90 (1H, t, J 8,0 Hz), 8,14 (1H, dt, J 8,0, 1,5 Hz), 9,02 - 9,07 (2H, m); (M+H)⁺ 413.

Ejemplo 22: 7-(3-cianofenil)-3-(6-[4-hidroxitetrahidropiran-4-il]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina

5 Se preparó a partir del Ejemplo 10, a partir de 7-cloro-3-(6-[4-hidroxitetrahidropiran-4-il]piridina-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-2-amina y ácido 3-cianofenilborónico (0,09 g, 0,66 mmol) para dar el compuesto del título (28 mg, 20%) en forma de un sólido amarillo.

NMR δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) 9,06 (2H, m), 8,13 (1H, dt, J 7,8, 1,3 Hz), 7,89 (1H, t, J 7,9 Hz), 7,78 (1H, t, J 7,8 Hz), 7,57 (1H, d, J 7,8 Hz), 7,45 (2H br s), 7,05 (1H, d, J 7,6 Hz), 5,83 (2H, s), 5,20 (1H, s), 3,63 (4H, m), 1,95 (2H, td, J 11,4, 4,5 Hz), 1,33 (1H, d, J 12,4 Hz); tiempo de retención LC-MS 2,16 min; (M+H)⁺ 429.

10 Ejemplo 23: 7-(3-cianofenil)-3-(6-[1-hidroxiciclobutil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina

Se preparó a partir de 7-cloro-3-(6-[1-hidroxi-1-ciclobutil]piridin-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamina y ácido 3-cianofenilborónico por el método descrito en el Ejemplo 7 para dar el compuesto del título (0,06 g) en forma de un polvo blanco.

15 NMR δ_{H} (400 MHz, DMSO) 1,31 - 1,39 (1H, m), 1,60 - 1,66 (1H, m), 2,04 - 2,08 (2H, m), 2,17 - 2,26 (2H, m), 5,62 (1H, s), 5,89 (2H, s), 7,15 (1H, d, J 7,5 Hz), 7,40 - 7,51 (3H, m), 7,75 (1H, t, J 8,0 Hz), 7,90 (1H, t, J 7,5 Hz), 8,15 (1H, d, J 7,5 Hz), 9,04 - 9,12 (2H, m); (M+H)⁺ 399.

Ejemplo 24: 7-(3-cianofenil)-3-(6-[metoximetil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina

El compuesto del título se preparó a partir de 7-cloro-3-(6-metoximetilpiridin-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina y el ácido arilborónico apropiado, por el método descrito en el ejemplo de referencia 1.

20 Ejemplo 25: S-7-(4-metiltiazol-2-il)-3-(6-[tetrahidrofuran-3-il]oximetilpirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina

Se preparó a partir de 7-cloro-3-{6-[(S)-(tetrahidrofuran-3-il)oximetil]piridin-2-ilmetil}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamina y 4-metiltiazol, por el método del Ejemplo 38.

Ejemplo 26: 7-(4-metiltiazol-2-il)-3-(6-[1-hidroxi-1-metiletil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina

25 Se preparó a partir de 7-cloro-3-(6-[1-hidroxi-1-metiletil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina y 4-metiltiazol, por el método del Ejemplo 38.

Ejemplo 27: 7-(4-metiltiazol-2-il)-3-(6-[1-hidroxi-1-ciclopentil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina

7-Cloro-3-{6-[1-trimetilsililoxi-1-ciclopentil]piridin-2-ilmetil}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamina

30 Una disolución de 7-cloro-3-{6-[1-hidroxi-1-ciclopentil]piridin-2-ilmetil}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamina (0,5 g, 1,5 mmol) en THF seco (15 ml) a temperatura ambiente se trató con cloruro de trimetilsililo (0,38 ml, 3,0 mmol), luego trietilamina (0,42 ml, 3,0 mmol); se agitó a 35°C durante la noche, se trató con cantidades adicionales de cloruro de trimetilsililo (0,19 ml, 1,5 mmol), después con trietilamina (0,21 ml, 1,5 mmol) y se agitó a 35°C durante 24 h. La mezcla se vertió en agua (60 ml), se extrajo con EtOAc (x2), se concentró a vacío y se purificó por cromatografía (SiO_2 : isohexano - EtOAc (3:1)) para dar el compuesto del título (0,55 g, 88%); NMR δ_{H} (400 MHz, DMSO) 7,78 (1H, t, J 7,8 Hz), 7,59 (2H, br s), 7,43 (1H, d, J 7,8 Hz), 7,19 (1H, d, J 7,8 Hz), 5,79 (2H, s), 1,68 (7H, m), 1,40 (2H, m), -0,11 (9H, s); (M+H)⁺ 418.

7-(4-Metiltiazol-2-il)-3-{6-[1-trimetilsililoxi-1-ciclopentil]piridin-2-ilmetil}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamina

40 Se preparó a partir de 7-cloro-3-{6-[1-trimetilsililoxi-1-ciclopentil]piridin-2-ilmetil}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamina y 4-metiltiazol por el método descrito en el Ejemplo 30 para dar el compuesto del título (0,105 g, 20%); NMR δ_{H} (400 MHz, DMSO) 7,77 (1H, t, J 7,9 Hz), 7,72 (1H, s), 7,44 (1H, d, J 7,9 Hz), 7,35 (2H, br s), 7,14 (1H, d, J 7,4 Hz), 5,82 (2H, s), 2,56 (3H, s), 1,84 (2H, m), 1,73 (2H, m), 1,64 (2H, m), 1,40 (3H, m), -0,10 (9H, s); (M+H)⁺ 481.

7-(4-Metiltiazol-2-il)-3-{6-[1-hidroxi-1-ciclopentil]piridin-2-ilmetil}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamina

45 Una disolución de 7-(4-metiltiazol-2-il)-3-{6-[1-trimetilsililoxi-1-ciclopentil]piridin-2-ilmetil}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamina (0,105 g, 0,22 mmol) en THF (6 ml) se trató con fluoruro de tetrabutilamonio (1,0 M en THF, 0,33 ml, 0,33 mmol), se sometió a reflujo durante 90 min, se enfrió, se concentró a vacío y se repartió entre agua y EtOAc. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y la fase orgánica combinada se secó (MgSO_4) se concentró a vacío,

se trituró con EtOAc, y se filtró el sólido resultante para dar el compuesto del título (0,021 g, 24%) en forma de un sólido amarillo pálido.

NMR δ_H (400 MHz, DMSO) 1,43 - 1,51 (2H, m), 1,58 - 1,62 (2H, m), 1,67 - 1,73 (2H, m), 1,77 - 1,83 (2H, m), 2,57 (3H, s), 4,97 (1H, s), 5,82 (2H, s), 7,02 (1H, d, J 7,5 Hz), 7,38 (2H, b), 7,55 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,72 - 7,75 (2H, m); (M+H)⁺ 409.

Ejemplo 28: 7-(4-metiltiazol-2-il)-3-(6-[4-hidroxitetrahidropiran-4-il]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina

Se preparó a partir de 7-cloro-3-(6-[4-hidroxitetrahidropiran-4-il]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina y 4-metiltiazol por el método del Ejemplo 38.

Ejemplo 29: 7-(4-metiltiazol-2-il)-3-(6-[1-hidroxiciclobutil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina

Se preparó a partir de 7-cloro-3-(6-[1-hidroxiciclobutil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirid-5-amina y 4-metiltiazol por el método del Ejemplo 38.

Ejemplo 30: 7-(4-metiltiazol-2-il)-3-(6-[metoximetil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina

N-[2-Amino-4-cloro-6-((6-metoximetil)piridin-2-ilmetil)amino]pirimidin-5-il]formamida

Se preparó a partir de N-(2-amino-4,6-dicloropirimidin-5-il)formamida (se comercializa) y 6-metoximetilpiridina-2-metanamina por el método descrito en el ejemplo de referencia 1.

7-Cloro-3-(6-metoximetilpiridin-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]amina

Se preparó a partir de N-[2-amino-4-cloro-6-((6-metoximetil)piridin-2-ilmetil)amino]pirimidin-5-il]formamida por el método descrito en el ejemplo de referencia 1 para dar el compuesto del título; tiempo de retención LC-MS 1,91 min, (M+H)⁺ 306.

3-(6-Metoximetilpiridin-2-ilmetil)-7-(4-metiltiazol-2-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]amina

Una disolución de 4-metiltiazol (0,15 ml, 1,65 mmol) en THF seco (7,5 ml) se enfrió hasta -78°C en nitrógeno, se trató con n-BuLi (1,0 ml, 1,65 mmol) y se agitó durante 30 minutos, luego se añadió ZnCl (1 M, 1,65 ml, 1,65 mmol), y la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente. Se añadió luego 7-cloro-3-(6-metoximetilpiridin-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina (250 mg, 0,825 mmol) seguido de Pd(PPh₃)₄ (48 mg, 0,04 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se inactivó con cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía (eluyente: EtOAc-heptano 1:1 a 2:1) para dar el compuesto del título (38 mg, 13%) en forma de un sólido amarillo.

IR ν_{max} (DR)/cm⁻¹ 3324, 3302, 2921, 1651, 1596, 1519, 1418, 1366, 1257, 1198 y 1112; NMR δ_H (400 MHz, DMSO) 7,78 (1H, t, J 7,5 Hz), 7,73 (1H, s), 7,43 (2H, br s), 7,34 (1H, d, J 7,5 Hz), 7,04 (1H, d, J 7,0 Hz), 5,78 (2H, s), 4,42 (2H, s), 3,33 (3H, s) y 2,56 (3H, s); tiempo de retención LC 1,01 min (50:80); (M+H)⁺ 369.

Ejemplo 31: 7-(5-metilfuran-2-il)-3-(6-[difluorometiloximetil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina

6-Difluorometoximetilpiridina-2-carboxilato de etilo

Se añadió ácido 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acético (495 ml, 4,79 mmol) gota a gota a una disolución de 6-hidroximetilpiridina-2-carboxilato de etilo (800 mg, 4,79 mmol) y CuI (91 mg, 0,479 mmol) en MeCN (10 ml) a temperatura ambiente a un índice como para mantener la temperatura interna < 30°C. La mezcla se agitó durante otros 20 min a temperatura ambiente, se vertió en salmuera/agua y se extrajo con EtOAc (x3). Los extractos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron, se evaporaron y se purificaron por cromatografía en columna (4:1 a 2:1, isohexano:EtOAc) para dar el compuesto del título (130 mg, 13%) en forma de un aceite incoloro; NMR δ_H (400 MHz, CDCl₃) 8,01 (1H, d, J 7,5 Hz), 7,89 (1H, t, J 7,5 Hz), 7,66 (1H, d, J 7,5 Hz), 6,41 (1H, t, J 7,0 Hz), 5,14 (2H, s), 4,49 (2H, q, J 7,0 Hz), 1,44 (3H, t, J 7,0 Hz); (M+H)⁺ 232.

6-Difluorometoximetilpiridina-2-metanol

Se añadió NaBH₄ (377 mg, 9,96 mmol) a una disolución de 6-difluorometoximetilpiridina-2-carboxilato de etilo (2,30 g, 9,96 mmol) en EtOH (50 ml), a 0 °C, la mezcla se calentó hasta 80°C y se agitó durante 5 h. La mezcla se enfrió hasta 0 °C, se inactivó con NH₄Cl saturado, acuoso, se concentró a vacío y se repartió entre EtOAc y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título (1,50 g, 80%) en forma de un aceite incoloro; NMR δ_H (400 MHz, CDCl₃) 7,73 (1H, t, J 8,0 Hz), 7,35 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,19 (1H, d, J 8,0 Hz), 6,39 (1H, t, J 7,0 Hz), 5,02 (2H, s), 4,76 (2H, s); (M+H)⁺ 190.

2-Bromometil-6-difluorometoximetilpiridina

Se preparó a partir de 6-difluorometoximetilpiridina-2-metanol por el método de brominación descrito en el Ejemplo 36 para dar el compuesto del título (52%); NMR δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 7.74 (1H, t, J 8.0 Hz), 7.39 (1H, d, J 8.0 Hz), 7.37 (1H, d, J 8.0 Hz), 6.40 (1H, t, J 74.0 Hz), 5.01 (2H, s), 4.53 (2H, s); (M+H)⁺ 252, 254

3-(6-Difluorometoximetilpiridin-2-ilmetil)-7-(5-metil-2-furil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamina

Se preparó a partir de 7-(5-metil-2-furil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamina y 2-bromometil-6-difluorometoximetilpiridina por el método de alquilación descrito en el Ejemplo 36.

Mp: 194.8 - 195.1 °C; IR ν_{max} (DR)/cm⁻¹ 3512, 3295, 3172, 1632, 1574, 499, 1464, 1436 y 1417; NMR δ_H (400 MHz, DMSO) 7.88 (1H, d, J 3.5 Hz), 7.84 (1H, t, J 8.0 Hz), 7.40 (1H, d, J 8.0 Hz), 7.31 (2H, br s), 7.10 (1H, d, J 8.0 Hz), 6.81 (1H, t, J 75.8 Hz), 6.52 (1H, m), 5.76 (2, s), 4.92 (2H, s), 2.46 (3H, s); (M+H)⁺ 388; Anál. calc. para C₁₇H₁₅N₇O₂F₂: C, 52,17; H, 3,90; N, 25,30. Experimental: C, 52,69; H, 3,97; N, 25,19.

Ejemplo 32: 7-(5-metilfuran-2-il)-3-(6-[2-etoxietoximetil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina3-(6-Bromometilpiridin-2-ilmetil)-7-(5-metil-2-furil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamina

Se preparó a partir de 7-(5-metil-2-furil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamina y 2,6-bis(bromometil)piridina por el método de alquilación descrito en el Ejemplo 36; MNM δ_H (400 MHz, DMSO) 2.46 (3H, s), 4.64 (2H, s), 5.75 (2H, s), 6.50 (1H, d, J 3.5 Hz), 7.04 (1H, d, J 8.0 Hz), 7.31 (2H, s), 7.49 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.80 (1H, t, J 7.5 Hz), 7.88 (1H, d, J 3.5 Hz). TLC (Hexano:EtOAc (1:1)) Rf = 0.28**

3-(6-Etoxietoximetilpiridin-2-ilmetil)-7-(5-metil-2-furil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamina

Una disolución de 2-etoxietanol (242 μ l, 2,5 mmol) en THF anhidro (15 ml) se enfrió hasta 0 °C y se trató con NaH (100 mg, 2,5 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 10 min, después se trató con 3-(6-bromometilpiridin-2-ilmetil)-7-(5-metil-2-furil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamina (100 mg, 0,25 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se inactivó con NH₄Cl acuoso y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. El sólido resultante se suspendió en MeOH (10 ml) y se trató con HCl 4M en dioxano (2mL), la mezcla de reacción se diluyó luego con éter dietílico (40mL), y el sólido resultante se aisló por filtración para dar el producto (34 mg, 31%) en forma de un sólido amarillo.

IR ν_{max} (DR)/cm⁻¹ 3519, 3296, 3177, 2877, 1625, 1574, 1499, 1433, 1322, 1228, 1112, 1023, 958 y 767; NMR δ_H (400 MHz, DMSO) 1.09 (3H, t, J 7.0 Hz), 2.46 (3H, s), 3.42 (2H, q, J 7.0 Hz), 3.50 (2H, dd, J 5.5 Hz, 3.0 Hz), 3.58 (2H, dd, J 5.5 Hz, 4.0 Hz), 4.51 (2H, s), 5.73 (2H, s), 6.51 (1H, dd, J 3.5 Hz, 1.0 Hz), 7.03 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.29 (2H, s), 7.36 (1H, t, J 7.5 Hz), 7.88 (1H, d, J 3.5 Hz).

Ejemplo 33: 7-(5-metilfuran-2-il)-3-(6-[tetrahydrofuran-2-ilmetil]oximetilpirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina2-Bromometil-6-(tetrahydrofuran-2-ilmetoximetil)piridina

Se preparó a partir de 2,6-bis(bromometil)piridina y (RS)-tetrahydrofuran-2-metanol por el método de alquilación descrito en la etapa final del Ejemplo 32 para dar el compuesto del título (19%); NMR δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 7.70 (1H, t, J 7.5 Hz), 7.42 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.33 (1H, d, J 7.5 Hz), 4.73-4.65 (2H, m), 4.52 (2H, s), 4.17-4.10 (1H, m), 3.93-3.87 (1H, m), 3.82-3.77 (1H, m), 3.62-3.55 (2H, m), 2.03-1.85 (3H, m), 1.71-1.62 (1H, m); (M+H)⁺ 286, 288.

(RS)-3-(6-(Tetrahydrofuran-2-ilmetoximetil)piridin-2-ilmetil)-7-(5-metil-2-furil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamina

Se preparó a partir de 7-(5-metil-2-furil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamina y 2-bromometil-6-(tetrahydrofuran-2-ilmetoximetil)piridina por el método de alquilación descrito en el Ejemplo 36.

Mp: 154.2 - 154.5 °C; IR ν_{max} (DR)/cm⁻¹ 3334, 3188, 2871, 1738, 1652, 1600 y 1419; NMR δ_H (400 MHz, DMSO) 7.88 (1H, d, J 3.5 Hz), 7.78 (1H, t, J 8.0 Hz), 7.36 (1H, d, J 8.0 Hz), 7.29 (2H, br s), 7.04 (1H, d, J 8.0 Hz), 6.53 - 6.51 (1H, m), 5.73 (2H, s), 4.51 (2H, s), 3.98 - 3.93 (1H, m), 3.74 - 3.68 (1H, m), 3.64 - 3.58 (1H, m), 3.45 - 3.43 (2H, m), 2.46 (3H, s), 1.91 - 1.71 (3H, m), 1.56 - 1.48 (1H, m); (M+H)⁺ 422.

Ejemplo 34: 7-(5-metilfuran-2-il)-3-(6-[tetrahydrofuran-3-ilmetil]oximetilpirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina2-Bromometil-6-(tetrahydrofuran-3-ilmetoximetil)piridina

Se preparó a partir de 2,6-bis(bromometil)piridina y (RS)-tetrahydrofuran-3-metanol por el método de alquilación descrito en la etapa final del Ejemplo 32 para dar el compuesto del título (37%); NMR δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 7.70 (1H, t, J 8.0 Hz), 7.37-7.33 (2H, m), 4.63 (2H, s), 4.53 (2H, s), 3.89-3.82 (2H, m), 3.77-3.72 (1H, m), 3.65-3.61 (1H, m), 3.56-3.46 (1H, m), 2.66-2.56 (1H, m), 2.09-1.99 (1H, m), 1.69-1.60 (1H, m); (M+H)⁺ 286, 288.

(RS)-3-{6-(Tetrahydrofuran-3-ilmetoximetil)piridin-2-ilmetil}-7-(5-metil-2-furil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamina

Se preparó a partir de 7-(5-metil-2-furil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamina y 2-bromometil-6-(tetrahydrofuran-3-ilmetoximetil)piridina por el método de alquilación descrito en el Ejemplo 36.

- 5 Mp: 168,7 – 168,9 °C; IR ν_{max} (DR)/cm⁻¹ 3514, 3293, 3171, 2935, 2860, 1610, 1575, 1498 y 1434; NMR δ_{H} (400 MHz, DMSO) 7,88 (1H, d, J 3,5 Hz), 7,79 (1H, t, J 7,5 Hz), 7,34 (1H, d, J 7,5 Hz), 7,28 (2H, br s), 7,06 (1H, d, J 7,5 Hz), 6,51 (1H, dd, J 3,5, 1,0 Hz), 5,73 (2H, s), 4,49 (2H, s), 3,71 - 3,55 (3H, m), 3,44 - 3,33 (3H, m), 2,51 - 2,41 (1H, m), 2,46 (3H, s), 1,93 - 1,84 (1H, m), 1,54 - 1,45 (1H, m); (M+H)⁺ 422.

10 Ejemplo 35: 7-(5-metilfuran-2-il)-3-(6-[2-isopropiloxietiloxi]oximetilpirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamina

2-Bromometil-6-(isopropiloxietoximetil)piridina

- 15 Se preparó a partir de 2,6-bis(bromometil)piridina y 2-(isopropiloxi)etanol por el método de alquilación descrito en la etapa final del Ejemplo 32 para dar el compuesto del título (28%); NMR δ_{H} (400 MHz, CDCl₃) 7,69 (1H, t, J 7,5 Hz), 7,43 (1H, d, J 7,5 Hz), 7,33 (1H, d, J 7,5 Hz), 4,69 (2H, s), 4,53 (2H, s), 3,73-3,69 (2H, m), 3,68-3,58 (3H, m), 1,18 (6H, d, J 6,0 Hz); (M+H)⁺ 288, 290.

3-{6-(Isopropiloxietoximetil)piridin-2-ilmetil}-7-(5-metil-2-furil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamida

Se preparó a partir de 7-(5-metil-2-furil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamina y 2-bromometil-6-(isopropiloxietoximetil)piridina por el método de alquilación descrito en el Ejemplo 36.

- 20 Mp: 127,4 – 127,6 °C; IR ν_{max} (DR)/cm⁻¹ 3484, 3326, 3210, 2968, 2869, 1640, 1569, 1541, 1512, 1438 y 1416; NMR δ_{H} (400 MHz, DMSO) 7,88 (1H, d, J 3,5 Hz), 7,78 (1H, t, J 7,5 Hz), 7,37 (1H, d, J 7,5 Hz), 7,28 (2H, br s), 7,03 (1H, d, J 7,5 Hz), 6,51 (1H, dd, J 3,5, 1,0 Hz), 5,73 (2H, s), 4,51 (2H, s), 3,58 - 3,47 (5H, m), 2,46 (3H, s), 1,06 (6H, d, J 6,0 Hz); (M+H)⁺ 424.

25 Ejemplo 36: 7-(5-metilfuran-2-il)-3-(6-[1-metoxi-1-metiletil]oximetilpirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamina

2-Hidroximetil-6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridina

- 30 Se añadió lentamente bromuro de metilmagnesio (1,0 M en tolueno/THF 3:1, 19,7 ml, 27,6 mmol) a una disolución agitada de 2-(hidroximetil)piridina-2-carboxilato de metilo (1,0 g, 5,52 mmol) en THF (15 ml) a 0 °C, la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl ac, se repartió entre EtOAc y NH₄Cl saturado, acuoso, la porción orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. Este residuo se purificó por cromatografía en columna (1:1, EtOAc:isohexano) para dar el compuesto del título (530 mg, 58%) en forma de un aceite incoloro; NMR δ_{H} (400 MHz, CDCl₃) 7,72 (1H, t, J 7,5 Hz), 7,32 (1H, d, J 7,5 Hz), 7,19 (1H, d, J 7,5 Hz), 4,79 (2H, s), 4,42 (1H, br s), 3,18 (1H, br s), 1,57 (6H, s); (M+H)⁺ 168.

2-terc-Butildimetilsililoximetil-6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridina

- 35 Se añadió imidazol (2,27 g, 33,3 mmol) a una disolución agitada de 2-hidroximetil-6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridina (5,30 g, 31,7 mmol) y terc-butildimetilsililcloruro (5,02 g, 33,3 mmol) en DMF (70 ml), y la mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua, se extrajo con EtOAc, la porción orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título (8,19 g, 92%) en forma de un aceite incoloro; NMR δ_{H} (400 MHz, CDCl₃) 7,74-7,70 (1H, m), 7,40-7,38 (1H, m), 7,20-7,18 (1H, m), 5,34 (1H, s), 4,83 (2H, s), 1,52 (6H, s), 0,97 (9H, s), 0,13 (6H, s); (M+H)⁺ 282.

40 2-terc-Butildimetilsililoximetil-6-(1-metoxi-1-metiletil)piridina

- 45 Se añadió NaH (285 mg, 7,12 mmol) en porciones a una disolución agitada de 2-terc-butildimetilsililoximetil-6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridina (2,0 g, 7,12 mmol) en DMF (30 ml) a temperatura ambiente. Después de 20 min, se añadió yoduro de metilo (1,33 ml, 21,4 mmol), la mezcla se calentó hasta 50°C y se agitó durante 16 h a esta temperatura. La mezcla se vertió en agua, se extrajo con EtOAc (x3), los extractos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron, se evaporaron, y el residuo se purificó por cromatografía en columna (20:1 a 10:1, isohexano:EtOAc) para dar el compuesto del título (1,20 g, 57%) en forma de un aceite incoloro; NMR δ_{H} (400 MHz, CDCl₃) 7,69-7,65 (1H, m), 7,38-7,34 (2H, m), 4,81 (2H, s), 3,15 (3H, s), 1,53 (6H, s), 0,96 (9H, s), 0,12 (6H, s).

2-Hidroximetil-6-(1-metboxi-1-metiletil)piridina

- 50 Una disolución de 2-terc-butildimetilsililoximetil-6-(1-metoxi-1-metiletil)piridina (1,20 g, 4,08 mmol) en AcOH (45 ml), THF (15 ml) y H₂O (15 ml) se agitó durante 48 h a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a vacío, el residuo se repartió entre DCM y NaHCO₃ saturado, acuoso, la porción orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título (740 mg, 100%) en forma de un aceite incoloro; NMR δ_{H} (400 MHz, CDCl₃)

7,70-7,66 (1H, m), 7,48-7,45 (1H, m), 7,07-7,04 (1H, m), 4,74 (2H, d, J 5,0 Hz), 4,14 (1H, t, J 5,0 Hz), 3,18 (3H, s), 1,57 (6H, s).

2-Bromometil-6-(1-metoxi-1-metiletil)piridina

- 5 Se añadió en porciones tetrabromuro de carbono (1,59 g, 4,80 mmol) a una disolución agitada de 2-hidroximetil-6-(1-metoxi-1-metiletil)piridina (724 mg, 4,00 mmol) y trifenilfosfina (1,15 g, 4,40 mmol) en DCM (50 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, luego se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (20:1 a 5:1 isohexano:EtOAc) para dar el compuesto del título (732 mg, 75%) en forma de un aceite incoloro; NMR δ_H (400 MHz, CDCl₃) 7,69-7,65 (1H, m), 7,46-7,43 (1H, m), 7,32-7,30 (1H, m), 4,55 (2H, s), 3,17 (3H, s), 1,55 (6H, s).

3-{6-(2-Metoxi-2-propil)piridin-2-ilmetil}-7-(5-metil-2-furil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamina

- 10 Se añadió NaH (100 mg, 2,50 mmol) en porciones a una suspensión agitada de triazol (538 mg, 2,50 mmol) en DMF (10 ml) a 0 °C. Después de 15 min, se añadió 2-bromometil-6-(1-metoxi-1-metiletil)piridina (732 mg, 3,00 mmol) en DMF (3 ml), la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. El disolvente se eliminó a vacío, el residuo se extrajo en MeOH y se evaporó en sílice antes de la purificación por cromatografía en columna (1:1 a 2:1 EtOAc:isohexano) para dar el compuesto del título (280 mg, 30%) en forma de un sólido blanquecino.
- 15 Mp: 178,0 - 178,5 °C; IR ν_{max} (DR)/cm⁻¹ 3469, 3317, 3175, 2982, 2932, 2825, 1648, 1568, 1512 y 1436; NMR δ_H (400 MHz, DMSO) 7,88 (1H, d, J 3,0 Hz), 7,76 (1H, t, J 7,5 Hz), 7,41 (1H, d, J 7,5 Hz), 7,24 (2H, br s), 7,02 (1H, d, J 7,5 Hz), 6,52 - 6,50 (1H, m), 5,77 (2H, s), 3,01 (3H, s), 2,46 (3H, s), 1,28 (6H, s); (M+H)⁺ 380.

Ejemplo 37: 7-(5-metilfuran-2-il)-3-(6-[2,2,2-trifluoroetil]oximetilpirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamina

- 20 Se preparó 3-(6-bromometilpiridin-2-ilmetil)-7-(5-metil-2-furil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamina y trifluoroetanol por el método descrito en el Ejemplo 32.
- [0215] IR ν_{max} (DR)/cm⁻¹ 3282, 3098, 1954, 1649, 1520, 1463, 1282, 1165, 1029 y 761; NMR δ_H (400 MHz, DMSO) 2,46 (3H, s), 4,14 (2H, q, J 9,0 Hz), 4,68 (2H, s), 5,76 (4H, s), 6,52 (1H, d, J 3,0 Hz), 7,11 (1H, d, J 7,5 Hz), 7,37 (1H, d, J 7,5 Hz), 7,84 (1H, t, J 7,5 Hz), 7,89 (1H, d, J 3,0 Hz).

- 25 Ejemplo 38: S-7-(tiazol-2-il)-3-(6-[tetrahydrofuran-3-il]oximetilpirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamina

- Una disolución de tiazol (0,070 g, 0,822 mmol) en THF seco (8 ml), a -78°C, se trató con n-butil-litio (2,5 M en hexanos, 0,39 ml, 0,987 mmol), se agitó durante 20 min, se trató con una disolución de ZnCl₂ (0,5 M en THF, 2,47 ml), luego se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla se trató con 7-cloro-3-{6-[(S)-(tetrahydrofuran-3-il]oximetil]piridin-2-ilmetil}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamina (0,099 g, 0,274 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0) (0,016 g, 0,014 mmol), se calentó a reflujo durante 5 h, se enfrió, se concentró a vacío y se purificó por cromatografía (SiO₂; EtOAc) para dar el compuesto del título (0,024 g, 21%) en forma de un sólido.

- 30 NMR δ_H (400 MHz, d₆-DMSO) 8,28 (1H, d, J 3,0 Hz), 8,17 (1H, d, J 3,0 Hz), 7,79 (1H, t, J 8,0 Hz), 7,50 (2H, br s), 7,35 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,08 (1H, d, J 8,0 Hz), 5,78 (2H, s), 4,47 (2H, s), 4,22 - 4,19 (1H, m), 3,75 - 3,60 (4H, m) y 1,99 - 1,88 (2H, m); tiempo de retención LC-MS 1,89 min; (M+H)⁺ 411.

El siguiente ejemplo no forma parte de la invención:

Ejemplo de referencia 1: 7-fenil-3-(6-[2-oxopirrolidin-1-il]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamina

6-Bromopiridina-2-metanol

- 40 Una disolución de 6-bromopiridina-2-carbaldehído (10,00 g, 53,76 mmol) en MeOH (120 ml) se trató con borohidruro de sodio (2,04 g, 53,76 mmol), se agitó durante 1 h y se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se separó y la acuosa se re-extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título (9,76 g, 97%) en forma de un líquido amarillo pálido; tiempo de retención LC-MS 1,52 min, (M+H)⁺ 188 y 190.

1-(6-Hidroximetilpiridin-2-il)pirrolidin-2-ona

- 45 Una mezcla de (6-bromopiridina-2-metanol (9,76 g, 51,9 mmol), yoduro de cobre (I) (0,99 g, 5,19 mmol) N,N-dimetiletano-1,2-diamina (1,12 ml, 10,38 mmol), 1,4-dioxano (400 ml) y carbonato de potasio (14,35 g, 103,84 mmol) se calentó a reflujo durante 8 h, se enfrió, se concentró a vacío y se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se separó, la fase acuosa se re-extrajo con EtOAc, y los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y concentraron a vacío para dar el compuesto del título (10,19 g, cuantitativo) en forma de un sólido amarillo pálido;
- 50 NMR δ_H (400 MHz, CDCl₃) 8,32 (1H, d, J 8,5 Hz), 7,69 (1H, dd, J 8,5, 7,5 Hz), 6,96 (1H, dd, J 7,5, 1,5 Hz), 4,71 (2H, d, J 5,0 Hz), 4,17-4,13 (2H, m), 3,50 (1H, t, J 5,0 Hz), 2,70-2,66 (2H, m), 2,19-2,11 (2H, m); (M+H)⁺ 193; tiempo de retención LC-MS 1,46 min.

1-(6-Bromometilpiridin-2-il)pirrolidin-2-ona

Una disolución agitada de 1-(6-hidroximetilpiridin-2-il)pirrolidin-2-ona (10,19 g, 53,01 mmol), en diclorometano (600 ml) se trató con trifenilfosfina (15,29 g, 58,31 mmol) seguida de tetrabromuro de carbono (15,66 g, 58,31 mmol), se agitó durante 1 h, se concentró a vacío y se purificó por cromatografía en columna (SiO₂; EtOAc : hexano (1:1)) para dar el compuesto del título (10,19 g) en forma de un sólido blanco que también contenía óxido de trifenilfosfina en forma de una impureza; NMR δ_H (400 MHz, d₆-DMSO) entre otros 8,22 (1H, d, J 8,5 Hz), 7,81 (1H, t, J 7,5 Hz), 7,28 (1H, d, J 7,5 Hz), 4,63 (2H, s), 3,98 (2H, t, J 7,0 Hz), 2,58 (2H, t, J 8,0 Hz) y 2,08-2,00 (2H, m); (M+H)⁺ 255, 257.

1-(6-Azidometilpiridin-2-il)pirrolidin-2-ona

Una disolución de 1-(6-bromometilpiridin-2-il)pirrolidin-2-ona (10,19 g, 39,94 mol) que contenía impurezas de óxido de trifenilfosfina en DMF (80 ml) se trató con azida de sodio (2,60 g, 39,94 mmol), se agitó durante 18 h y se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se re-extrajo con EtOAc (x2). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo, contaminado con óxido de trifenilfosfina; se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional; tiempo de retención LC-MS 2,19 min, (M+H)⁺ 218.

1-(6-Aminometilpiridin-2-il)pirrolidin-2-ona

Una disolución de 1-(6-azidometilpiridin-2-il)pirrolidin-2-ona bruta (que contenía óxido de trifenilfosfina), en etanol (100 ml) se trató con platino (5% sobre carbono), se agitó bajo hidrógeno a 45°C y presión ambiente durante 18 h, se filtró a través de un lecho de Celite, se concentró a vacío, luego se co-evaporó con tolueno y después cloroformo para dar el compuesto del título (11,32 g) en forma de un sólido blanco, contaminado con óxido de trifenilfosfina; tiempo de retención LC-MS 0,66 min, (M+H)⁺ 192.

N-(2-Amino-4-cloro-6-[[6-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-2-ilmetil]amino]pirimidin-5-il)formamida

Una mezcla de N-(2-amino-4,6-dicloropirimidin-5-il)formamida (3,61 g, 17,43 mmol) y 1-(6-aminometilpiridin-2-il)pirrolidin-2-ona (que contenía óxido de trifenilfosfina) (10,00 g, aprox. 50 mmol) y trietilamina (4,86 ml, 34,86 mmol) en propan-2-ol (100 ml) se calentó a reflujo durante 18 h, se enfrió, y el precipitado resultante se filtró para dar el compuesto del título (3,41 g) en forma de un sólido blanquecino; NMR δ_H (400 MHz, d₆-DMSO) 9,21 (1H, s), 8,20 (1H, d, J 1 Hz), 8,12 (1H, d, J 8,5 Hz), 7,73 (1H, t, J 7,5 Hz), 7,38 (1H, t, J 6 Hz), 7,02 (1H, d, J 7,5 Hz), 6,45 (2H, br s), 4,53 (2H, d, J 6,0 Hz), 4,00-3,95 (2H, m), 2,57 (2H, t, J 8,0 Hz) y 2,08-2,00 (2H, m).

1-[6-[(2,5-diamino-6-cloro-pirimidin-4-ilamino)metil]piridin-2-il]pirrolidin-2-ona

Una mezcla de N-(2-amino-4-cloro-6-[[6-(2-oxo-pirrolidin-1-il)piridin-2-ilmetil]amino]pirimidin-5-il)formamida (3,41 g, 9,43 mmol) en etanol (36 ml) se trató con ácido clorhídrico (6 M, 8 ml), se calentó a reflujo durante 2 h, se enfrió y se ajustó el pH hasta 13 con hidróxido sódico acuoso (5 M). La mezcla se extrajo con EtOAc (x3), y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título (2,12 g, 68%) en forma de un sólido de color rosado-coral; tiempo de retención LC-MS 1,64 min; (M+H)⁺ 334.

1-[6-(5-Amino-7-cloro[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-pirrolidin-2-ona

Una suspensión de 1-[6-[(2,5-diamino-6-cloro-pirimidin-4-ilamino)metil]piridin-2-il]pirrolidin-2-ona (2,10 g, 6,29 mmol) en ácido acético glacial (6 ml) y EtOH (24 ml), a 0°C, se trató con una disolución de nitrito de sodio (0,564 g, 8,17 mmol) en agua (1,5 ml), se agitó durante 2 h, se calentó hasta temperatura ambiente, y el precipitado resultante se filtró y secó para dar el compuesto del título (1,67 g, 77%) en forma de un sólido blanquecino; tiempo de retención LC-MS 1,99 min, (M+H)⁺ 345.

1-[6-(5-Amino-7-fenil[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-ilmetil)piridin-2-il]pirrolidin-2-ona

Una mezcla de 1-[6-(5-amino-7-cloro[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-ilmetil)piridin-2-il]pirrolidin-2-ona (0,50 g, 1,45 mmol) y ácido fenilborónico (0,354 g, 2,90 mmol) en hidrógenocarbonato de sodio saturado, acuoso (5 ml) y 1,4-dioxano (20 ml) se degasó con una corriente de nitrógeno durante 10 min, luego se trató con tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0) (0,083 g, 0,0725 mmol), se sometió a reflujo durante 2 h, después se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se re-extrajo con EtOAc (x2). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se concentraron a vacío para dar un sólido amarillo (1,00 g) que se purificó por cromatografía en columna [SiO₂; EtOAc-hexano (1:1) luego EtOAc]. El sólido amarillo resultante (0,68 g) se trituró con éter dietílico para dar el compuesto del título (0,38 g, 68%) en forma de un sólido blanquecino.

NMR δ_H (400 MHz, d₆-DMSO) 8,77 - 8,74 (2H, m), 8,19 (1H, d, J 8,5 Hz), 7,79 (1H, t, J 7,5 Hz), 7,66 - 7,65 (2H, m), 7,32 (2H, br s), 6,96 (1H, d, J 7,5 Hz), 5,77 (2H, s), 3,67 (2H, t, J 7 Hz) y 1,99 - 1,89 (2H, m); tiempo de retención LC-MS 2,32 min; (M+H)⁺ 387.

Métodos biológicosUnión a los receptores de adenosina: afinidades de unión en los receptores hA₁

Los compuestos se examinaron en un ensayo que mide la unión *in vitro* a los receptores de adenosina humana A₁ determinando el desplazamiento del radioligando 8-Ciclopentil-1,3-dipropilxantina ([³H]DPCPX) selectivo de los receptores de adenosina A₁ usando técnicas estándar. Véase, por ejemplo, Lohse MJ, et al., (1987), 8-Cyclopentil-1,3-dipropilxanthine (DPCPX)--a selective high affinity antagonist radioligand for A₁ adenosine receptors. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol., 336(2):204-10, que se incorpora por referencia en su totalidad.

Células CHO-K1 congeladas (transfectadas con un vector de expresión del receptor de adenosina humana A₁) se homogeneizaron en 130 ml de tampón de HCl-Tris 50 mM (pH 7,5) que contenía MgCl₂ 10 mM y 0,1 IU /ml Adenosina desaminasa por sedimento usando un homogeneizador Ultra-Turrax. El homogeneizado resultante se guardó para uso inmediato en el ensayo de unión. Los ensayos de unión se realizaron en un volumen total de 250 µl, que contenía [³H]-DPCPX (3,0 nM), membranas y fármacos adicionales. La unión total se determinó usando el tampón de dilución de fármaco (Tris-HCl 50 mM pH:7,5, MgCl₂ 10 mM, 5% DMSO). La unión no específica se determinó usando 300 µM de N6-ciclohexiladenosina (CHA). Después de la incubación durante 90 minutos a 21 °C, los ensayos se terminaron por filtración rápida con filtros GF/B (pre-embobidos en 0,1% (p/v) polietilenimina) usando una almohadilla de filtro Canberra Packard 196, se lavaron 3 veces con Tris-HCl enfriado con hielo (pH 7,4). Los filtros se dejaron secar durante la noche, y se añadió luego fluido de centelleos Microscint-0 a los filtros. Los filtros se dejaron luego durante por lo menos 2 horas antes de evaluar la radiactividad usando un contador de centelleos de microplacas Canberra Packard TopCount.

Para determinar la concentración de ligando libre, se contaron tres viales con 25 µL de [³H]DPCPX que contenía 4 ml de cóctel de centelleos Ultima-Gold MV en un contador de centelleos de múltiples propósitos Beckman LS6500.

Los datos se analizaron usando una ecuación logística de 4 parámetros y regresión no lineal, lo que proporciona constantes de afinidad (pIC₅₀), y parámetros de pendiente:

$$E = NSB + \frac{Total - NSB}{1 + \left(\frac{\log[IC_{50}]}{\log[A]} \right)^{pendiente}}$$

donde E es la cantidad de unión y [A] es la concentración del competidor. K_i se determina luego usando la ecuación de Cheng-Prusoff:

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + \left(\frac{[L]}{[K_D]} \right)}$$

Unión a los receptores de adenosina: afinidades de unión en los receptores hA_{2A} Los compuestos se examinaron en un ensayo que mide la unión *in vitro* a los receptores de adenosina humana A_{2A} determinando el desplazamiento del radioligando hidrocloreuro de ácido 4-[2-[[6-Amino-9-(N-etil-β-D-ribofuranuronamidosil)-9H-purin-2-il]amino]etil]bencenopropanoico ([³H]CGS-21680) selectivo del receptor de adenosina A_{2A} usando técnicas estándar. Véase, por ejemplo, Jarvis et al., J Pharmacol Exp Ther., 251(3):888-93, que se incorpora por referencia en su totalidad.

Se homogenizaron células HEK-293 congeladas en 65 ml de tampón Tris-HCl 50 mM (pH 7,5) que contenía MgCl₂ 10 mM y 0,1 IU/ml de adenosina desaminasa por sedimento, usando un homogeneizador Ultra-Turrax. El homogeneizado resultante se guardó para uso inmediato en el ensayo de unión. Los ensayos de unión se llevaron a cabo en un volumen total de 250 µL, que contenía [³H]-CGS21680 (20,0 nM), membranas y fármacos adicionales. La unión total se determinó usando el tampón de dilución de fármaco (Tris-HCl 50 mM, pH 7,5, MgCl₂ 10mM, 5% DMSO). La unión no específica se determinó usando 300 µM CHA. Después de 90 minutos de incubación a 21 °C, los ensayos finalizaron por filtración rápida con filtros GF/B (pre-embobidos en 0,1% (p/v) de polietilenimina) usando una almohadilla de filtro Canberra Packard 196, se lavaron 3 veces con Tris-HCl enfriado con hielo (pH 7,4). Los filtros se dejaron secar durante una noche, y se añadió luego fluido de centelleos Microscint-0 a los filtros. Los filtros se dejaron luego durante por lo menos 2 horas antes de evaluar la radiactividad usando un contador de centelleos de microplacas Canberra Packard TopCount.

Para determinar la concentración de ligando libre, se contaron tres viales con 25 µL de [³H]CGS21680 que contenía 4 ml de cóctel de centelleos Ultima-Gold MV en un contador de centelleos de múltiples propósitos Beckman LS6500.

Los datos se analizaron usando una ecuación logística de 4 parámetros y regresión no lineal, lo que proporciona constantes de afinidad (pIC_{50}) y parámetros de pendiente:

$$E = NSB + \frac{Total - NSB}{1 + \left(\frac{\log[IC_{50}]}{\log[A]} \right)^{pendiente}}$$

donde E es la cantidad de unión y [A] es la concentración del competidor. K_i se determina luego usando la ecuación de Cheng-Prusoff:

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + \left(\frac{[L]}{[K_D]} \right)}$$

Unión a los receptores de adenosina: afinidades de unión en los receptores hA_{2B}

Los compuestos se examinaron en un ensayo que mide la unión *in vitro* a los receptores de adenosina humana A_3 determinando el desplazamiento del radioligando 4-(2-[7-Amino-2-(2-furil)[1,2,4]triazolo[2,3-a] [1,3,5]triazin-5-ilamino]etil)fenol ($[^3H]$ -ZM241385) del receptor de adenosina A_{2B} usando técnicas estándar. Véase, por ejemplo, Ji and Jacobson., Drug Design and Discovery., 16:217-226, que se incorpora por referencia en su totalidad.

Se homogeneizaron células HEK-293 congeladas en 65 ml de tampón Tris HCl 50 mM (pH 7,5) que contenía $MgCl_2$ 10 mM, EDTA 10nM, Benzamidina 0,1 mM y 0,1 IU/ml adenosina por sedimento, usando un homogeneizador Ultra-Turrax. El homogeneizado resultante se guardó para uso inmediato en el ensayo de unión. Los ensayos de unión se llevaron a cabo en un volumen total de 250 μ L, que contenía $[^3H]$ -ZM 241385 (20nM), membranas y fármacos adicionales. La unión total se determinó usando tampón de dilución de fármaco (Tris-HCl 50 mM, pH 7,5, $MgCl_2$ 10mM, 5% DMSO). La unión no específica se determinó usando 10 μ M ZM 241385. Después de incubar durante 60 minutos a 21 °C, los ensayos finalizaron por filtración rápida con filtros GFB (pre-embebidos en 0,1% (p/v) de polietilenimina) usando una almohadilla de filtro Canberra Packard 196, se lavaron 3 veces con Tris-HCl enfriado con hielo (pH 7,4). Los filtros se dejaron secar durante una noche, y se añadió luego fluido de centelleos Microscint-0 a los filtros. Los filtros se dejaron luego por lo menos 2 horas antes de evaluar la radiactividad usando un contador de centelleos de microplacas Canberra Packard TopCount.

Para determinar la concentración de ligando libre, se contaron tres viales con 25 μ L de $[^3H]$ -ZM 241385 que contenía 4 ml de cóctel de centello Ultima-Gold MV en un contador de centelleos de múltiples propósitos Beckman LS6500.

Los datos se analizaron usando una ecuación logística de 4 parámetros y regresión no lineal, lo que proporciona constantes de afinidad (pIC_{50}) y parámetros de pendiente:

$$E = NSB + \frac{Total - NSB}{1 + \left(\frac{\log[IC_{50}]}{\log[A]} \right)^{pendiente}}$$

donde E es la cantidad de unión y [A] es la concentración del competidor. K_i se determina luego usando la ecuación de Cheng-Prusoff

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + \left(\frac{[L]}{[K_D]} \right)}$$

Unión a los receptores de adenosina: afinidades de unión en los receptores hA₃ Los compuestos se examinaron en un ensayo que mide la unión *in vitro* a los receptores de adenosina humana A₃ determinando el desplazamiento del radioligando 4-aminobencil-5'-N-metilcarboxamidoadenosina ([¹²⁵I]-AB MECA) selectivo del receptor de adenosina A₃ usando técnicas estándar. Véase, por ejemplo, Olah et al., Mol Pharmacol., 45(5):978-82, que se incorpora por referencia en su totalidad.

Se homogeneizaron células CHO-K1 congeladas en 45 ml de tampón Tris-HCl 50 mM (pH 7,5) que contenía MgCl₂ 10 mM, EDTA 1mM y 0,1 IU/ml adenosina desaminasa por sedimento, usando un homogeneizador Ultra-Turrax. El homogeneizado resultante se guardó para uso inmediato en el ensayo de unión. Los ensayos de unión se llevaron a cabo en un volumen total de 250 µL, que contenía [¹²⁵I]-AB MECA (0,04-0,08 nM), membranas y fármacos adicionales. La unión total se determinó usando tampón de dilución de fármaco (Tris-HCl 50 mM, pH 7,5, MgCl₂ 10mM, 5% DMSO). La unión no específica se determinó usando 10 µM IB-MECA. Después de 60 minutos de incubación a 21 °C, los ensayos finalizaron por filtración rápida con filtros GFB (pre-embebidos en 0,1% (p/v) de polietilenimina) usando una almohadilla de filtro Canberra Packard 196, se lavaron 3 veces con Tris-HCl enfriado con hielo (pH 7,4). Los filtros se dejaron secar durante una noche, y se añadió luego el fluido de centelleos Microscint-0 a los filtros. Los filtros se dejaron durante por lo menos 2 horas antes de evaluar la radiactividad usando un contador de centelleos de microplacas Canberra Packard TopCount.

Para determinar la concentración de ligando libre, se contaron tres viales con 25 µL de [¹²⁵I]-AB MECA que contenía 4 ml de cóctel de centelleo Ultima-Gold MV en un contador de centelleos de múltiples propósitos Beckman LS6500.

Los datos se analizaron usando una ecuación logística de 4 parámetros y regresión no lineal, lo que produce constantes de afinidad (pIC₅₀) y parámetros de pendiente:

$$E = NSB + \frac{Total - NSB}{1 + \left(\frac{\log[IC_{50}]}{\log[A]} \right)^{pendiente}}$$

donde E es la cantidad de unión y [A] es la concentración del competidor. K_i se determina luego usando la ecuación de Cheng-Prusoff:

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + \left(\frac{[L]}{[K_D]} \right)}$$

Usando los ensayos anteriormente descritos, se compilaron los datos de unión para una serie de los compuestos ejemplificados de la presente invención. Estos datos se indican en la siguiente Tabla 1.

Tabla 1

Ejemplo núm.	Afinidad de unión				Selectividad de unión		
	hA1-Ki	hA2A-Ki	hA2B-Ki	hA3-Ki	A1/A2a	A2b/A2a	A3/A2a
1 (isómero S)	192	3,4	3975	2498	56	1157	727
1 (isómero R)	143	3,4	5513	2516	42	1605	733
2	360,3	1,9	2192,3	706,3	192	1165	375
3	366,2	1,6	976,2	754,1	226	602	465
4	196,5	3,1	1134,3	1635,1	63	366	528
5	852,6	4,3	4199,7	8521,5	199	980	1989

	Afinidad de unión				Selectividad de unión		
Ejemplo núm.	hA1-Ki	hA2A-Ki	hA2B-Ki	hA3-Ki	A1/A2a	A2b/A2a	A3/A2a
6	354,1	1,1	1373,4	1498,2	313	1216	1326
7	731,2	13,4	1244,7	8522,8	54	93	634
8	214,3	4,8	1299,2	3762,2	44	269	780
9	706,1	9,8	3405,9	NE	72	347	NE
11	319,9	5,2	3265,6	4304,6	62	634	836
12	270,2	2,8	1000,3	8173,7	96	354	2893
14	498,4	6,0	437,1	612,9	83	73	102
17	385,7	9,9	4688,7	1947,4	39	472	196
20	731,2	13,4	1244,7	8522,8	54	93	634
21	2389,1	23,9	2047,7	NE	100	86	NE
23	1333,3	14,8	6821,6	NE	90	462	NE
27	1729,3	11,3	5741,2	7523,2	154	510	668
30	798,6	4,8	2373,4	4599,9	168	498	965
32	333,7	4,6	2022,4	2495,9	73	442	545
33	298,9	7,2	1975,7	2178,5	42	274	303
34	164,4	4,1	1893,9	2123,5	40	457	513
35	357,2	4,5	3452,9	2396,4	79	761	528
36	421,6	4,5	NE	939,3	93	NE	208
37	231,2	4,4	2383,9	2489,3	52	536	560
38	2089,3	28,4	2979,8	NE	73	105	NE
NE = no ensayado.							

Para propósitos comparativos, también se ensayaron diversos antagonistas de adenosina A_{2A} conocidos que se describen en la publicación de solicitud de patente internacional WO 02/055083. Los resultados obtenidos se indican en la Tabla 2 a continuación.

5 Tabla 2

	Afinidad de unión				Selectividad de unión		
WO 02/055083 Ejemplo núm.	hA1-Ki	hA2A-Ki	hA2B-Ki	hA3-Ki	A1/A2a	A2b/A2a	A3/A2a
151	101,5	5,3	276,3	830,8	19	52	156
183	84,1	1,3	231,0	655,6	67	183	519
213	584,5	2,7	270,7	1695,3	216	100	625

WO 02/055083 Ejemplo núm.	Afinidad de unión				Selectividad de unión		
	hA1-Ki	hA2A-Ki	hA2B-Ki	hA3-Ki	A1/A2a	A2b/A2a	A3/A2a
217	153,1	2,9	381,7	475,5	53	131	163
247	276,0	3,0	453,8	1461,2	92	151	487

Ejemplo 151 = 3-(3-aminobencil)-7-fenil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina. Ejemplo 183 = 3-(6-metoximetil-2-piridilmetil)-7-(5-metil-2-furil)-3H [1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina.

Ejemplo 213 = hidrocloreto de 7-(2-furil)-3-(6-hidroximetil-2-piridilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina.

Ejemplo 217 = 7-(2-furil)-3-(6-isobutiloximetil-2-piridilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina.

5 Ejemplo 247 = 7-(2-furil)-3-(6-isopropoximetil-2-piridilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina.

Evaluación de posible actividad antiparkinsoniana *in vivo*: modelo de hipolocomoción inducida por haloperidol

10 Ya se ha demostrado que los antagonistas de adenosina, tales como la teofilina, pueden revertir los efectos depresores de la conducta de los antagonistas de dopamina, tales como haloperidol, en roedores (véase, por ejemplo, Mandhane S. N. et al., Adenosine A2 receptors modulate haloperidol-induced catalepsy in rats. Eur. J. Pharmacol. 1997, 328, 135-141, que se incorpora por referencia en su totalidad). Este planteamiento también se considera un método válido para estudiar fármacos con posibles efectos antiparkinsonianos. Por consiguiente, la capacidad de los nuevos antagonistas de adenosina para bloquear los déficits inducidos por haloperidol en la actividad locomotora de ratones se puede usar para evaluar tanto la eficacia antiparkinsoniana potencial como *in vivo*.

15 Se utilizan ratones TO hembra (25-30 g) en todos los experimentos. Los animales son alojados en grupos de 8 (tamaño de jaula: 40 cm (ancho) por 40 cm (largo) por 20 cm (alto)) en ciclos de luz/oscuridad de 12 horas (las luces se encienden a las 08:00), en un ambiente controlado por temperatura (20 ± 2 °C) y humedad ($55 \pm 15\%$). Los animales tienen libre acceso a agua y alimento, y se los deja aclimatarse durante por lo menos 7 días después de la administración y antes del uso experimental.

20 Se diluye haloperidol líquido, inyectable (p. ej., ampollas Serenace de 1 ml de Baker Norton, Harlow, Essex, donde cada una contiene haloperidol BP 5 mg) hasta una concentración final de 0,02 mg/ml, usando disolución salina. Los compuestos de ensayo típicamente se preparan como suspensiones acuosas en 8% Tween. Todos los compuestos se administran por vía intraperitoneal en un volumen de 10 ml/kg.

25 Una hora y media antes del ensayo, los ratones reciben 0,2 mg/kg de haloperidol, una dosis que reduce la actividad locomotora inicial en por lo menos 50%. Las sustancias de ensayo se administran típicamente 5-60 minutos antes de los ensayos. Los animales se disponen luego individualmente en jaulas de policarbonato claras y limpias (20 cm (ancho) por 40 cm (largo) por 20 cm (alto), con una tapa plana perforada Perspex). Se determina la actividad locomotora horizontal disponiendo las jaulas dentro de un marco que contiene una ordenación de fotocélulas de 3 por 6 vinculada a un ordenador, que tabula las interrupciones del haz de luz. Los ratones no son perturbados para exploración durante 1 hora, y el número de interrupciones del haz de luz durante este periodo sirve como registro de la actividad locomotora, que se compara con los datos de los animales control para diferencias estadísticamente significativas.

Se ensayó en este estudio una serie de los compuestos ejemplificados de la presente invención, y los resultados obtenidos se indican en la Tabla 3 a continuación.

35 Tabla 3

Actividad <i>in vivo</i>		Actividad <i>in vivo</i>	
Ejemplo núm.	HaloLMA MED (mg/kg)	Ejemplo núm.	HaloLMA MED (mg/kg)
1	0,3	24	10
2	1	25	3
3	1	27	10
4	3	30	3

	Actividad <i>in vivo</i>		Actividad <i>in vivo</i>
Ejemplo núm.	HaloLMA MED (mg/kg)	Ejemplo núm.	HaloLMA MED (mg/kg)
5	3	31	1
6	1	32	1
8	3	33	3
9	10	34	1
12	10	36	1-3
14	30	37	1
18	<30	38	10
20	3		

Evaluación de posible actividad anti-parkinsoniana *in vivo*: modelo 6-OHDA

La enfermedad de Parkinson es un trastorno neurodegenerativo progresivo caracterizado por síntomas de rigidez muscular, temblores, falta de movimiento (hipocinesia) e inestabilidad postural. Se ha establecido durante algún tiempo que la carencia primaria en la enfermedad de Parkinson consiste en una falta de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra, que se proyectan hacia el estriado, y de hecho se pierde una proporción sustancial de dopamina estriatal (aproximadamente 80-85%) antes de que se observen los síntomas. La pérdida de dopamina estriatal genera una actividad anormal de los ganglios basales, una serie de núcleos que regulan el movimiento uniforme y bien coordinado (véase, p. ej., Blandini F. et al., Glutamate and Parkinson's Disease. Mol. Neurobiol. 1996, 12, 73-94, que se incorpora por referencia en su totalidad). Las carencias neuroquímicas observadas en la enfermedad de Parkinson pueden reproducirse por inyección local de la neurotoxina dopaminérgica 6-hidroxidopamina en las regiones cerebrales que contienen o bien los cuerpos celulares o las fibras axonales de las neuronas nigroestriadas.

Al lesionar unilateralmente la vía nigroestriatal solamente de un lado del cerebro, se observa una asimetría conductual en la inhibición del movimiento. Si bien los animales lesionados unilateralmente incluso se mueven y son capaces de auto-mantenimiento, el resto de las neuronas sensibles a la dopamina en el lado lesionado se tornan supersensibles a la estimulación. Esto se demuestra con la observación de la administración sistémica de agonistas de dopamina, tales como animales de apomorfina que demuestran una rotación pronunciada en una dirección contralateral al lado de la lesión. La capacidad de los compuestos de inducir rotaciones contralaterales en ratas lesionadas 6-OHDA ha demostrado que es un modelo sensible para predecir la eficacia del fármaco en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

Se utilizan ratas macho Sprague-Dawley, obtenidas de Charles River, en todos los experimentos. Los animales son alojados en grupos de 5 en un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas (las luces se encienden a las 08:00), en un ambiente controlado por temperatura ($20 \pm 2^\circ\text{C}$) y humedad ($55 \pm 5\%$). Los animales tienen libre acceso a agua y alimento, y se los deja aclimatarse durante por lo menos 7 días después de la administración y antes del uso experimental.

Se obtienen comercialmente ácido ascórbico, desipramina, 6-OHDA y apomorfina. 6-OHDA se prepara en el momento como una disolución al 0,2% de ascorbato en una concentración de 4 mg/ml antes de la cirugía. Se disuelve desipramina en disolución salina tibia y se administra en un volumen de 1 ml/kg. Se disuelve apomorfina en ascorbato al 0,02% y se administra en un volumen de 2 ml/kg. Los compuestos de ensayo se suspenden en 8% Tween y se inyectan en un volumen de 2 ml/kg.

Quince minutos antes de la cirugía, los animales reciben una inyección intraperitoneal del inhibidor de absorción noradrenérgica desipramina (25 mg/kg) para prevenir el daño a las neuronas no dopaminérgicas. Los animales se disponen luego en una cámara anestésica y se anestesian usando una mezcla de oxígeno e isoflurano. Una vez inconscientes, los animales son transferidos a un marco estereotáxico, donde se mantiene la anestesia a través de una máscara. Se rasura y esteriliza la parte superior de la cabeza del animal usando una disolución de yodo. Una vez seca, se realiza una incisión de 2 cm de longitud a lo largo de la línea media del cuero cabelludo, se retrae la piel y se engancha por detrás para exponer el cráneo. Se perfora luego un pequeño orificio a través del cráneo por encima del sitio de inyección. Con el fin de lesionar la vía nigroestriada, la cánula de inyección se desciende lentamente hasta la posición encima del fascículo prosencefálico medial derecho a -3,2 mm antero-posterior, -1,5

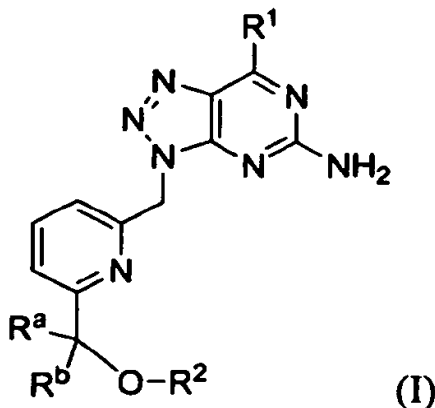
mm medial-lateral del bregma, y hasta una profundidad de 7,2 mm debajo del durámetro. Dos minutos después de descender la cánula, se infunden 2 VAL de 6-OHDA a un índice de 0,5 µL/min durante 4 minutos, produciendo una dosis final de 8 µg. La cánula se deja entonces en el sitio durante otros 5 minutos para facilitar la difusión antes de retirarla lentamente. La piel se cierra con sutura usando Ethicon W501 Mersilk, y el animal es retirado del marco estereotáxico y se retorna a su jaula. Se dejan transcurrir dos semanas para que las ratas se recuperen de la cirugía antes del ensayo conductual.

La conducta rotacional se mide usando un sistema de rotámetro de ocho estaciones, como aquellos comercializados por Med Associates, San Diego, EE. UU. Cada estación está comprendida por un recipiente de acero inoxidable (45 cm de diámetro por 15 cm de alto) cercado en una cubierta transparente Plexiglas que pasa alrededor del borde del recipiente, y se extiende hasta una altura de 29 cm. Para evaluar la rotación, se les coloca un chaleco de tela a las ratas conectado a un catéter de resorte que a su vez está conectado a un rotámetro óptico posicionado encima del recipiente, que evalúa el movimiento hacia la izquierda o hacia la derecha o bien como rotaciones parciales (45°) o totales (360°). Las ocho estaciones se interconectan a un ordenador que tabula los datos.

Para reducir el estrés durante los ensayos del fármaco, las ratas se habitúan inicialmente al aparato durante 15 minutos en cuatro días consecutivos. El día del ensayo, las ratas reciben una inyección intraperitoneal del compuesto de ensayo 30 minutos antes del ensayo. Inmediatamente antes del ensayo, los animales reciben una inyección subcutánea de una dosis sub-umbral de apomorfina, luego se disponen en el arnés, y se registra el número de rotaciones durante una hora. El número total de rotaciones contralaterales totales durante el periodo de ensayo de una hora sirve como un índice de la eficacia del fármaco antiparkinsoniano.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



5 en la que:

R^1 es fenilo o heteroarilo, donde dicho grupo fenilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con alquilo, alcoxi, halo o -CN;

R^a es H o alquilo;

R^b es H o alquilo;

10 o R^a y R^b junto con el átomo al que están unidos forman un anillo hidrocarbonado saturado o parcialmente saturado de 3 a 8 miembros o forman un anillo heterocíclico saturado o parcialmente saturado de 4 a 8 miembros que comprende un miembro de anillo seleccionado entre O, N(R^3) y S;

R^2 es H, alquilo o heterocicloalquilo, donde dicho alquilo puede estar opcionalmente sustituido con halo, alcoxi o heterocicloalquilo;

15 siempre que R^2 se seleccione entre heterocicloalquilo y alquilo sustituido con halo, alcoxi o heterocicloalquilo, cuando R^1 es furan-2-ilo o 5-metil-furan-2-ilo, y R^a y R^b son ambos H;

R^3 es H o alquilo;

donde:

20 heteroarilo es un anillo aromático de 5 o 6 miembros, que comprende uno o dos miembros de anillo seleccionados entre N, N(R^4), S y O;

alquilo (o el grupo alquilo del grupo alcoxi) es un hidrocarburo saturado lineal o ramificado que contiene hasta 10 átomos de carbono;

25 heterocicloalquilo es un anillo monocíclico, no aromático unido a C o unido a N de 3 a 10 miembros, donde dicho anillo heterocicloalquilo comprende 1, 2 o 3 miembros de anillo independientemente seleccionados entre N, N(R^4), S(O) q y O;

R^4 es H o alquilo;

q es 0, 1 o 2;

y sus tautómeros, estereoisómeros, sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

30 2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R^1 se selecciona entre fenilo, 2-furanilo, 2-pirrolilo, 2-imidazoilo, 2-oxazolilo y 2-tiazolilo, donde cada uno puede estar opcionalmente sustituido con alquilo o alcoxi.

3. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R^1 es 5-metil-furan-2-ilo.

4. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R^a y R^b , junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo tetrahidropirilo, un anillo ciclobutilo, un anillo ciclopentilo o un anillo ciclohexilo.

35 5. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R^a y R^b se seleccionan independientemente entre H y alquilo (C_1 - C_6).

6. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R² se selecciona entre H, alquilo (C₁-C₄) y tetrahidrofuranilo,

donde dicho alquilo (C₁-C₄) puede estar opcionalmente sustituido con fluoro, alcoxi (C₁-C₃) y tetrahidrofuranilo.

7. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1a 5, en el que R² se selecciona entre H y tetrahidrofurilo.

8. El compuesto según la reivindicación 1, seleccionado entre:

7-(5-metilfuran-2-il)-3-(6-[2-isopropiloxietiloxi]oximetilpirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

7-(5-metilfuran-2-il)-3-(6-[1-hidroxi-1-metiletil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

7-(5-metilfuran-2-il)-3-(6-[1-hidroxi-1-ciclopentil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3] triazolo[4,5- d]pirimidin-5-amina;

7-(5-metilfuran-2-il)-3-(6-[4-hidroxitetrahidropiran-4-il]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

S-7-fenil-3-(6-[tetrahidrofuran-3-il]oximetilpirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

7-fenil-3-(6-[1-hidroxi-1-metiletil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

7-fenil-3-(6-[1-hidroxi-1-ciclopentil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

7-fenil-3-(6-[1-hidroxiciclobutil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

7-fenil-3-(6-[metoximetil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

S-7-(3-metoxifenil)-3-(6-[tetrahidrofuran-3-il]oximetilpirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

S-7-(5-metilfuran-2-il)-3-(6-[tetrahidrofuran-3-il]oximetilpirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

7-(3-metoxifenil)- 3-(6-[1- hidroxi-1-ciclopentil] pirid- 2-ilmetil)- 3H-[1,2,3] triazolo [4,5- d] pirimidin- 5-amina;

7-(3-metoxifenil)-3-(6-[4-hidroxitetrahidropiran-4-il]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

7-(3-metoxifenil)-3-(6-[1-hidroxiciclobutil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

7-(3-metoxifenil)-3-(6-[metoximetil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

7-(5-metilfuran-2-il)- 3-(6-[1-hidroxi-1-ciclohexil] pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5- d]pirimidin-5-amina;

S-7-(3-cianofenil)-3-(6-[tetrahidrofuran-3-il]oximetilpirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

7-(3-cianofenil)-3-(6-[1-hidroxi-1-metiletil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

7-(3-cianofenil)-3-(6-[4-hidroxitetrahidropiran-4-il]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]biazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

7-(3-cianofenil)-3-(6-[1-hidroxiciclobutil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

7-(3-metoxifenil)- 3-(6-[1-hidroxi- 1-metiletil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3] triazolo [4,5- d] pirimidin-5-amina;

7-(3-cianofenil)-3-(6-[metoximetil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

S-7-(4-metiltiazol-2-il)-3-(6-[tetrahidrofuran-3-il]oximetilpirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

7-(4-metiltiazol-2-il)-3-(6-[1-hidroxi-1-ciclopentil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

7-(4-metiltiazol-2-il)-3-(6-[4-hidroxitetrahidropiran-4-il]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

7-(5-metilfuran-2-il)-3-(6-[1-hidroxiciclobutil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

7-(4-metiltiazol-2-il)-3-(6-[1-hidroxiciclobutil] pirid-2-ilmetil)- 3H-[1,2,3] triazolo [4,5- d] pirimidin-5-amina;

7-(4-metiltiazol-2-il)-3-(6-[metoximetil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

7-(5-metilfuran-2-il)-3-(6-[difluorometiloximetil]-pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

7-fenil-3-(6-[4-hidroxitetrahidropiran-4-il]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

7-(5-metilfuran- 2-il)- 3-(6-[2-etoxietoximetil] pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3] triazolo [4,5- d] pirimidin-5-amina;

7-(5-metilfuran-2-il)-3-(6-[tetrahidrofuran-2-ilmetil]oximetilpirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-d]pirimidin-5-amina;

7-(5-metilfuran-2-il)-3-(6-[tetrahidrofuran-3-ilmetil]oximetilpirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-d]pirimidin-5-amina;

7-(5-metilfuran-2-il)-3-(6-[1-metoxi-1-metiletil]oximetilpirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

7-(3-cianofenil)-3-(6-[1-hidroxi-1-ciclopentil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

7-(5-metilfuran-2-il)-3-(6-[2,2,2-trifluoroetil]oximetilpirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

5 S-7-(tiazol-2-il)-3-(6-[tetrahidrofuran-3-il]oximetilpirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

7-(4-metiltiazol-2-il)-3-(6-[1-hidroxi-1-metiletil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

9. El compuesto según la reivindicación 1, que es S-7-(5-metilfuran-2-il)-3-(6-[tetrahidrofuran-3-il]oximetilpirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable.

10 10. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable.

11. Un compuesto según una cualquiera de la reivindicaciones 1-9, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, para uso en un método para tratar un trastorno tratable mediante el bloqueo de los receptores de purina, donde dicho método comprende administrar una dosis eficaz de un compuesto según una cualquiera de las

15 reivindicaciones 1-9, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, a un sujeto que lo necesita.

12. El compuesto según la reivindicación 11, en el que los receptores de purina son los receptores de adenosina A_{2A}.

13. El compuesto según la reivindicación 11, en el que el trastorno es un trastorno del movimiento seleccionado entre la enfermedad de Parkinson, síndrome de las piernas inquietas, mioclonos nocturnos, parkinsonismo inducido por fármacos, parkinsonismo post-encefálico, parkinsonismo inducido por intoxicación o enfermedad de Parkinson

20 post-traumática, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Huntington, atrofia sistémica múltiple, degeneración corticobasal, enfermedad de Wilson, enfermedad de Hallerorden-Spatz, atrofia palidal progresiva, distonia-parkinsonismo sensible a Dopa y espasticidad u otros trastornos de los ganglios basales que producen discinesias.

14. El compuesto según la reivindicación 13, en el que el trastorno del movimiento es la enfermedad de Parkinson.

25 15. El compuesto según la reivindicación 13, en el que el tratamiento comprende además administrar al sujeto un fármaco adicional útil en el tratamiento de los trastornos del movimiento.

16. El compuesto según la reivindicación 15, en el que el fármaco adicional útil en el tratamiento de los trastornos del movimiento es un fármaco útil en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

17. El compuesto según la reivindicación 16, en el que el fármaco adicional es L-DOPA o un agonista de dopamina.

30 18. El compuesto según la reivindicación 11, en el que el trastorno es depresión, deterioro cognitivo o de la memoria, dolor agudo o crónico, ADHD o narcolepsia.

19. El compuesto según la reivindicación 18, en el que el trastorno de deterioro cognitivo o de la memoria es la enfermedad de Alzheimer.