

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 117**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08747140 .5**

96 Fecha de presentación: **30.04.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2142552**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **13.01.2010**

54 Título: **Inhibidores de enzima diacilglicerol O-aciltransferasa de tipo 1**

30 Prioridad:

30.04.2007 US 914999 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

04.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

04.12.2012

73 Titular/es:

**ABBOTT LABORATORIES (100.0%)
100 ABBOTT PARK ROAD
ABBOTT PARK, ILLINOIS 60064, US**

72 Inventor/es:

**LIU, GANG;
XIN, ZHILI;
KYM, PHILIP R. y
SOUERS, ANDREW J**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 392 117 T3

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).

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de enzima diacilglicerol O-aciltransferasa de tipo 1

5 **Campo de la invención**

Se divulgan compuestos que son inhibidores de la enzima diacilglicerol O-aciltransferasa de tipo 1 (DGAT-1). Los métodos de uso de tales compuestos para inhibir la actividad de diacilglicerol O-aciltransferasa de tipo 1 y las composiciones farmacéuticas que incluyen tales compuestos también se incluyen.

10

Antecedentes de la invención

Los triacilglicéridos representan la forma principal de almacenamiento de energía en eucariotas y los trastornos o desequilibrios en el metabolismo en los triacilglicéridos están implicados en la patogénesis y en el riesgo aumentado de obesidad, resistencia a insulina, diabetes de tipo II, enfermedad del hígado graso no alcohólico y cardiopatía isquémica (Lewis, *et al.*, *Endocrine Reviews* 23: 201, 2002). El almacenamiento de exceso de triacilglicéridos en tejidos magros, tales como hígado, músculo y otros tejidos periféricos, conduce a disfunción inducida por lípidos en esos tejidos, por tanto, la reducción de la acumulación de grasa en sitios no adiposos parece ser beneficiosa en el tratamiento de lipotoxicidad (Unger, R. H. *Endocrinology*, 144: 5159-5165, 2003). La acumulación de exceso de triacilglicéridos en tejido adiposo blanco (WAT) conduce a obesidad, una afección que está asociada con disminución del periodo de vida, diabetes de tipo II, arteriopatía coronaria, hipertensión, apoplejía y el desarrollo de algunos cánceres (Grundy, S. M. *Endocrine* 13(2): 155-165, 2000). La obesidad es una enfermedad crónica que es altamente frecuente en la sociedad moderna y las opciones de tratamiento farmacológico actuales son limitadas, creando una necesidad de desarrollar agentes farmacéuticos para el tratamiento de obesidad que sean seguros y eficaces.

25

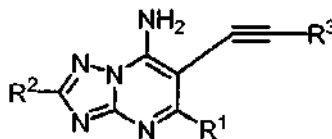
Las diacilglicerol O-aciltransferasas (DGAT) son enzimas unidas a membrana que catalizan la etapa terminal de biosíntesis de triacilglicéridos. Se han caracterizado dos enzimas que muestran actividad DGAT: DGAT-1 (diacilglicerol O-aciltransferasa de tipo 1; Patente de Estados Unidos N° 6.100.077; Cases, *et al.*, *Proc. Nat. Acad. Sci.* 95: 13018-13023, 1998) y DGAT-2 (diacilglicerol O-aciltransferasa de tipo 2) (Cases, *et al.*, *J. Biol. Chem.* 276: 38870-38876, 2001). DGAT-1 y DGAT-2 comparten únicamente el 12% de identidad de secuencia. De forma significativa, ratones sin DGAT-1 son resistentes a obesidad inducida por dieta y tienen sensibilidad aumentada a insulina y leptina (Smith, *et al.*, *Nature Genetics* 25: 87-90, 2000; Chen y Farese, *Trends Cardiovasc Med.* 10: 188, 2000; Chen *et al.*, *J. Clin. Invest.* 109: 10049, 2002). Los ratones sin DGAT-1 están protegidos frente a esteatosis hepática, demuestran gasto energético aumentado y niveles reducidos de triacilglicéridos tisulares. Además del metabolismo de triacilglicéridos mejorado, los ratones sin DGAT-1 también tienen metabolismo de glucosa mejorado, con niveles de glucosa e insulina más bajos a continuación de una carga de glucosa, en comparación con ratones de tipo silvestre. La deficiencia de DGAT-1 parcial en animales de DGAT-1+/- heterocigotos es suficiente para suministrar un fenotipo intermedio con respecto a peso corporal, adiposidad y metabolismo de insulina y glucosa cuando se compara con cachorros de la misma camada de tipo silvestre y homocigotos (Chen y Farese, *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.* 25: 482-486, 2005) y se ha informado que los inhibidores de DGAT-1 de molécula pequeña inducen pérdida de peso en ratones obesos inducidos por la dieta (DIO) (documento US 2004/0224997). Los fenotipos de ratones sin DGAT-1 y la actividad farmacológica registrada con inhibidores de DGAT-1 sugiere que el descubrimiento de moléculas pequeñas que bloquean eficazmente la conversión de diacilglicerol en triacilglicéridos mediante la inhibición de la enzima DGAT-1 tienen utilidad en el tratamiento de obesidad y otras enfermedades asociadas con desequilibrio de triacilglicéridos.

30

35

Sumario de la Invención

50 Un aspecto de la presente invención está dirigido a compuestos de fórmula (I), o una sal, profármaco, sal de un profármaco farmacéuticamente aceptable o una combinación de los mismos,



(I),

o sales, profármacos, sales de profármacos farmacéuticamente aceptables, o una combinación de los mismos, en la que

55

R¹ es hidrógeno o alquilo;

R² es hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclo;

R³ es cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, -(CR^aR^b)_m-R⁴, -C(O)OR⁵, -C(R⁵)=N-O(R^v), -C(O)-R⁵, o -C(O)-N(R⁵)(R⁶);

m es 1, 2, 3 ó 4;

- R^a , en cada caso, es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, alqueno, haloalquilo, $-OR^{7a}$, $-N(R^8)(R^9)$, $-C(O)OR^{7b}$, $-C(O)-R^{7b}$, $-C(O)-N(R^8)(R^9)$, $-(CR^cR^d)_p-OR^{7a}$, $-(CR^cR^d)_p-N(R^8)(R^9)$, $-(CR^cR^d)_p-C(O)OR^{7b}$, $-(CR^cR^d)_p-C(O)-R^{7b}$, $-(CR^cR^d)_p-C(O)-N(R^8)(R^9)$, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterociclo;
- R^b , en cada caso, es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, alqueno, haloalquilo, $-C(O)OR^{7b}$, $-C(O)-R^{7b}$, $-C(O)-N(R^8)(R^9)$, $-(CR^cR^d)_p-OR^{7a}$, $-(CR^cR^d)_p-N(R^8)(R^9)$, $-(CR^cR^d)_p-C(O)OR^{7b}$, $-(CR^cR^d)_p-C(O)-R^{7b}$, $-(CR^cR^d)_p-C(O)-N(R^8)(R^9)$, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclo; opcionalmente R^a y R^b son juntos $=CH_2$;
- R^c y R^d , en cada caso, cada uno es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, o haloalquilo; R^c y R^d son juntos $=CH_2$;
- R^4 es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclo, con la condición de que cuando R^4 es hidrógeno, alquilo o haloalquilo, entonces al menos un R^a sea $-OR^{7a}$, $-N(R^8)(R^9)$, $-C(O)OR^{7b}$, $-C(O)-R^{7b}$, $-C(O)-N(R^8)(R^9)$, $-(CR^cR^d)_p-OR^{7a}$, $-(CR^cR^d)_p-N(R^8)(R^9)$, $-(CR^cR^d)_p-C(O)OR^{7b}$, $-(CR^cR^d)_p-C(O)-R^{7b}$, o $-C(O)-N(R^8)(R^9)$; o R^a y R^b son juntos $=CH_2$;
- R^5 , en cada caso, es independientemente alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo o heterocicloalquilo; en la que cada uno de los restos cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo del resto cicloalquilalquilo, arilo del resto arilalquilo, heteroarilo del resto heteroarilalquilo y heterociclo del heterocicloalquilo, según se representan por R^2 , R^3 , R^a , R^b , R^4 , R^5 y R^y , está independientemente sin sustituir o sustituido adicionalmente por 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados entre, pero sin limitación, alquilo, halógeno, haloalquilo, oxo, $-OR^{10}$, $-S(R^{14})$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{11})(R^{12})$, $-N(R^{11})(R^{12})$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)O(trialquilsililalquilo)$, $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-(CR^eR^f)_q-OR^{10}$, $-(CR^eR^f)_q-N(R^{11})(R^{12})$, $-(CR^eR^f)_q-C(O)OR^{10}$, $-(CR^eR^f)_q-C(O)N(R^{11})(R^{12})$, G^1 y $=N-O(R^{10})$;
- R^6 , R^9 y R^{12} , en cada caso, cada uno es independientemente hidrógeno, alquilo o haloalquilo;
- R^{7a} , en cada caso, cada uno es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, $-N=C(H)R^{13a}$, $-(CR^9R^h)_p-C(O)OR^{13}$ o G^1 , R^{7b} y R^{10} , en cada caso, cada uno es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, $-(CR^9R^h)_p-C(O)OR^{13}$, o G^1 , R^8 y R^{11} , en cada caso, cada uno es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, $-S(O)_2R^{13a}$, $-S(O)_2-N(R^{13})(R^{14})$, $-C(O)OR^{13}$, $-C(O)N(R^{13})(R^{14})$ o G^1 ;
- p , q y r , en cada caso, cada uno es independientemente 1, 2, 3 ó 4;
- R^e , R^f , R^9 , y R^h , en cada caso, cada uno es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo;
- R^{14} , en cada caso, es independientemente hidrógeno, alquilo o haloalquilo;
- R^{15} , en cada caso, es independientemente alquilo, haloalquilo o G^1 ;
- R^{13} , en cada caso, es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo o G^1 ;
- R^{13a} , en cada caso, es independientemente alquilo, haloalquilo, o G^1 ; y
- G^1 , en cada caso, es independientemente arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilo, en el que el resto arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclo, resto arilo del arilalquilo, resto heteroarilo del heteroarilalquilo, resto cicloalquilo del cicloalquilalquilo y resto heterociclo del heterocicloalquilo, está cada uno independientemente sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados entre, pero sin limitación, alquilo, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-O$ (alquilo), $-NH_2$, $-N(H)$ (alquilo), $-N$ (alquilo) $_2$, $-C(O)OH$, $-C(O)O$ (alquilo), $-C(O)NH_2$, $-C(O)N(H)$ (alquilo), $-C(O)N$ (alquilo) $_2$, haloalquilo y alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre, pero sin limitación, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-O$ (alquilo), $-NH_2$, $-N(H)$ (alquilo), $-N$ (alquilo) $_2$, $-C(O)OH$, $-C(O)O$ (alquilo), $-C(O)NH_2$, $-C(O)N(H)$ (alquilo) y $-C(O)N$ (alquilo) $_2$.

Otro aspecto de la invención proporciona métodos para tratar diversas enfermedades o afecciones en un sujeto, preferentemente un ser humano, en el que los métodos incluyen administrar al sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente o profilácticamente eficaz de un compuesto de la invención como se divulga en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en solitario o en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable. En otro aspecto, la invención proporciona métodos para prevenir o tratar una enfermedad o afección relacionada con niveles de lípidos elevados, tal como niveles de lípidos en plasma, especialmente niveles de triacilglicéridos elevados, en un sujeto, especialmente ser humano, aquejado con tales niveles elevados, incluyendo administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente o profilácticamente eficaz de un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica que incluye el mismo, como se divulga en el presente documento. La invención también se refiere a compuestos que tienen capacidad terapéutica para reducir los niveles de lípidos, especialmente los niveles de triacilglicéridos, en un sujeto. Por consiguiente, los compuestos y composiciones de la invención, en solitario o junto con uno o más agentes farmacéuticos seleccionados entre el grupo que consiste en inhibidor de DPPIV, mimético de incretina, metformina, fenofibrato, rimonabant, sibutramina, orlistat, ácido nicotínico y una estatina, son útiles para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir enfermedades y trastornos descritos en el presente documento, particularmente, para tratar o prevenir diabetes de tipo 2, obesidad, triglicéridos elevados en plasma, síndrome metabólico, esteatohepatitis no alcohólica y enfermedad del hígado graso no alcohólico. Los compuestos de la invención o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o composiciones de los mismos, en solitario o junto con un uno o más agentes farmacéuticos como se describe en el presente documento, también son útiles para la preparación de un medicamento para reducir los niveles de lípidos en un sujeto (por ejemplo mamífero, incluyendo ser humano), especialmente niveles de triglicéridos. En otro aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que incluyen uno o más compuestos de la invención como se divulga en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Descripción detallada de la invención

5 Para una variable que aparece más de una vez en cualquier sustituyente o en el compuesto de la invención o cualquiera de las otras fórmulas en el presente documento, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cada una de las otras apariciones. Las combinaciones de sustituyentes sólo se permiten sin dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables. Son compuestos adecuados, compuestos que pueden aislarse con un grado útil de pureza de la mezcla de reacción.

10 Como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen los significados que se indican:

15 El término "alquenilo", como se usa en el presente documento, significa una cadena hidrocarburo lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 carbonos y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono formado por la retirada de dos hidrógenos. Los ejemplos representativos de alquenilo incluyen, pero sin limitación, etenilo, 2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 3-butenilo, 4-pentenilo, 5-hexenilo, 2-heptenilo, 2-metil-1-heptenilo y 3-decenilo.

20 El término "alquilo", como se usa en el presente documento, significa una cadena de hidrocarburo saturado, lineal o ramificada que contiene de 1 a 10 átomos de carbono. La expresión "alquilo inferior" o "alquilo C₁₋₆" significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. La expresión "alquilo C₁₋₃" significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene 1 a 3 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo y n-decilo.

25 El término "alquileo" representa un grupo divalente obtenido a partir de un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada de 1 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquileo incluyen, pero sin limitación, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂- y -CH₂CH(CH₃)CH₂-.

30 El término "alquinilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Los ejemplos representativos de alquinilo incluyen, pero no se limitan a acetilenilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 3-butinilo, 2-pentinilo y 1-butinilo.

35 El término "arilo", como se usa en el presente documento, significa fenilo o un arilo bicíclico. El arilo bicíclico es naftilo, o un fenilo condensado a un cicloalquilo monocíclico, o un fenilo condensado a un cicloalquenilo monocíclico. El fenilo y los grupos arilo bicíclicos de la presente invención están sin sustituir o sustituidos. El arilo bicíclico está unido al resto molecular precursor a través de cualquier átomo de carbono contenido dentro del arilo bicíclico. Los ejemplos representativos de los grupos arilo incluyen, pero sin limitación, biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-ilo, dihidroindenilo, indenilo, naftilo, dihidronaftalenilo y 5,6,7,8-tetrahidronaftalenilo.

40 El término "arilalquilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo arilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de arilalquilo incluyen, pero sin limitación, bencilo, 2-feniletilo y 3-fenilpropilo.

45 El término "cicloalquilo" o "cicloalcano", como se usa en el presente documento, significa un cicloalquilo monocíclico, bicíclico o un cicloalquilo tricíclico. El cicloalquilo monocíclico es un sistema de anillo hidrocarburo que contiene de tres a ocho átomos de carbono, cero heteroátomos y cero dobles enlaces. Los ejemplos de sistemas de anillo monocíclico incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. El cicloalquilo bicíclico es un cicloalquilo monocíclico condensado con un anillo cicloalquilo monocíclico, o un cicloalquilo monocíclico puenteado en el que dos átomos de carbono no adyacentes del anillo monocíclico están enlazador por un puente de alquileo que contiene uno, dos, tres o cuatro átomos de carbono. Los ejemplos representativos de sistemas de anillo bicíclicos incluyen, pero sin limitación, biciclo[3.1.1]heptano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, biciclo[3.2.2]nonano, biciclo[3.3.1]nonano y biciclo[4.2.1]nonano. Se ilustran cicloalquilos tricíclicos por un cicloalquilo bicíclico condensado con un cicloalquilo monocíclico, o un cicloalquilo bicíclico puenteado en el que dos átomos de carbono no adyacentes del sistema de anillo bicíclico están enlazados por un puente de alquileo de entre uno y cuatro átomos de carbono. Los ejemplos representativos de sistemas de anillo tricíclicos incluyen, pero sin limitación, triciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonano y triciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano (adamantano). Los cicloalquilos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos pueden estar unidos al resto molecular precursor a través de cualquier átomo sustituible contenido dentro de los cicloalquilo bicíclicos y tricíclicos, y cada uno está sin sustituir o sustituido.

60 El término "cicloalquilalquilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo cicloalquilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de cicloalquilalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilmetilo, 2-ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo y ciclohexilmetilo.

El término "cicloalqueno" o "cicloalqueno", como se usa en el presente documento, significa un sistema de anillo hidrocarburo monocíclico o bicíclico. El cicloalqueno monocíclico contiene cuatro, cinco, seis, siete u ocho átomos de carbono y cero heteroátomos. Los sistemas de anillo de cuatro miembros tienen un doble enlace, los sistemas de anillo de cinco o seis miembros tienen uno o dos dobles enlaces, y los sistemas de anillo de siete u ocho miembros tienen uno, dos o tres dobles enlaces. El cicloalqueno monocíclico puede estar unido al resto molecular precursor a través de cualquier átomo adecuado contenido dentro del cicloalqueno monocíclico. Los ejemplos representativos de grupos cicloalqueno monocíclicos incluyen, pero sin limitación, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo. El cicloalqueno bicíclico es un cicloalqueno monocíclico condensado con un grupo cicloalquilo monocíclico, o un cicloalqueno monocíclico condensado con un grupo cicloalqueno monocíclico. El anillo monocíclico o bicíclico puede contener uno o cuatro puentes de alqueno, incluyendo cada uno, uno, dos tres o cuatro átomos de carbono y enlazando cada uno dos átomos de carbono no adyacentes del anillo. El cicloalqueno bicíclico puede estar unido al resto molecular precursor a través de cualquier átomo sustituible contenido dentro del cicloalqueno bicíclico. Los ejemplos representativos de los grupos cicloalqueno bicíclicos incluyen, pero sin limitación, 4,5,6,7-tetrahidro-3aH-indeno, octahidro-naftalenilo y 1,6-dihidro-pentaleno. Los grupos cicloalqueno monocíclicos y bicíclicos de la presente invención pueden estar sin sustituir o sustituidos.

El término "cicloalquenoalquilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo cicloalqueno, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento.

El término "halo" o "halógeno", como se usa en el presente documento, significa Cl, Br, I o F.

El término "haloalquilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo alquilo, como se define en el presente documento, en el que uno, dos, tres cuatro, cinco o seis átomos de hidrógeno están reemplazados por halógeno. Los ejemplos representativos de haloalquilo incluyen, pero sin limitación, clorometilo, 2-fluoroetilo, trifluorometilo, difluorometilo, pentafluoroetilo y 2-cloro-3-fluoropentilo.

El término "heterociclo" o "heterocíclico", como se usa en el presente documento, significa un heterociclo monocíclico, uno bicíclico o un heterociclo tricíclico. El heterociclo monocíclico es un anillo de tres, cuatro, cinco, seis o siete miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado independientemente entre, pero sin limitación, O, N y S. El anillo de tres o cuatro miembros contiene cero o un doble enlace, y un heteroátomo seleccionado entre, pero sin limitación, O, N y S.

El anillo de cinco miembros contiene cero o un doble enlace y uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre, pero sin limitación, O, N y S. El anillo de seis miembros contiene cero, uno o dos dobles enlaces y uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre, pero sin limitación, O, N y S. El anillo de siete miembros contiene cero, uno, dos o tres dobles enlaces y uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre, pero sin limitación, O, N y S. Los ejemplos representativos de heterociclos monocíclicos incluyen, pero sin limitación, azetidino, azepano, aziridino, diazepano, 1,3-dioxano, 1,3-dioxolano, 1,3-ditiano, 1,3-ditiano, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolinilo, isotiazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, oxadiazolinilo, oxadiazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirano, pirazolinilo, pirazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidro-2H-pirano, tetrahidrotieno, tiadiazolinilo, tiadiazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxidotiomorfolinilo (tiomorfolin sulfona), tiopirano y tritiano. El heterociclo bicíclico es un heterociclo monocíclico condensado con un grupo fenilo o un heterociclo monocíclico condensado con un cicloalquilo monocíclico, o un heterociclo monocíclico condensado con un cicloalqueno monocíclico, o un heterociclo monocíclico condensado con un heterociclo monocíclico, o un sistema de anillo heterocíclico monocíclico, puenteado en el que dos átomos no adyacentes del anillo están enlazados por un puente de alqueno que contiene uno, dos, tres o cuatro átomos de carbono. Los ejemplos representativos de heterociclos bicíclicos incluyen, pero sin limitación, benzopirano, benzotiopirano, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidrobenzotieno y 2,3-dihidro-1H-indolilo. Se ilustran heterociclos tricíclicos por un heterociclo bicíclico condensado con un grupo fenilo, o un heterociclo bicíclico condensado con un cicloalquilo monocíclico, o un heterociclo bicíclico condensado con un cicloalqueno monocíclico, o un heterociclo bicíclico condensado con un heterociclo monocíclico, heterociclo o un heterociclo bicíclico puenteado en el que dos átomos no adyacentes del anillo bicíclico están enlazados por un puente de alqueno que incluye uno, dos, tres o cuatro átomos de carbono. Los ejemplos de heterociclos tricíclicos incluyen, pero sin limitación, oxaadamantano y azaadamantano. Los heterociclos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos están conectados al resto molecular precursor a través de cualquier átomo de carbono o cualquier átomo de nitrógeno contenido dentro de los anillos. Los heterociclos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos de la presente invención pueden estar sin sustituir o sustituidos.

El término "heterocicloalquilo", como se usa en el presente documento, significa un heterociclo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento.

El término "heteroarilo", como se usa en el presente documento, significa un heteroarilo monocíclico o un heteroarilo bicíclicos. El heteroarilo monocíclico es un anillo de cinco o seis miembros. El anillo de seis miembros contiene dos dobles enlaces. El anillo de cinco miembros puede contener un heteroátomo seleccionado entre O o S; o uno, dos o tres átomos de nitrógeno y opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno o azufre; o cuatro

átomos de nitrógeno. El anillo de seis miembros contiene tres dobles enlaces y uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno. Los ejemplos representativos de heteroarilo monocíclico incluyen, pero sin limitación, furanilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, 1,3-oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, 1,3-tiazolilo, tienilo, triazolilo y triazinilo. El heteroarilo bicíclico se ilustra por un heteroarilo monocíclico condensado con un fenilo, o un heteroarilo monocíclico condensado con un cicloalquilo monocíclico, o un heteroarilo monocíclico condensado con un heteroarilo monocíclico condensado con un alqueno monocíclico, o un heteroarilo monocíclico condensado con un heteroarilo monocíclico, o un heteroarilo monocíclico condensado con un heterociclo monocíclico. Los ejemplos representativos de grupos heteroarilo bicíclicos incluyen, pero sin limitación, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benzoimidazolilo, benzoxadiazolilo, 6,7-dihidro-1,3-benzotiazolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, piridoimidazolilo, quinolinilo, tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilo, tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-ilo y 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ilo. Los grupos heteroarilo monocíclicos y bicíclicos de la presente invención están conectados con el resto molecular precursor a través de cualquier átomo de carbono o cualquier átomo de nitrógeno contenido dentro de los anillos y están sustituidos o sin sustituir.

El término "heteroarilalquilo", como se usa en el presente documento, significa a heteroarilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento.

El término "heteroátomo", como se usa en el presente documento, significa un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre.

El término "oxo", como se usa en el presente documento, significa un grupo =O.

El término "trialquilsililo", como se usa en el presente documento, significa grupo (alquil)₃-Si, unido al resto molecular precursor a través del átomo de silicio.

El término "trialquilsililalquilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo trialquilsililo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento.

El término "mamífero", como se usa en el presente documento, significa seres humanos y otros animales, tales como gatos, perros, cerdos, vacas, caballos y similares.

Los compuestos de la invención tienen la fórmula (I) como se ha descrito anteriormente.

Los valores particulares de grupos variables en compuestos de fórmula (I) son como se indican a continuación. Dichos valores pueden usarse cuando sea adecuado, con cualquiera de los otros valores, definiciones, reivindicaciones o realizaciones definidas anteriormente en el presente documento o más adelante en el presente documento.

En los compuestos de fórmula (I), R¹ es hidrógeno o alquilo. Los ejemplos del grupo alquilo para R¹ incluyen, pero sin limitación, metilo y etilo.

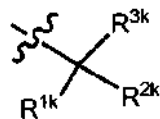
R² es hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclo, en los que cada uno de los anillos como se representan por R² está independientemente sin sustituir o sustituido adicionalmente como se describe en el sumario. En ciertas realizaciones, R² es hidrógeno, halógeno, alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, y similares) o haloalquilo. En otras realizaciones, R² es hidrógeno.

R³ es cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, -(CR^aR^b)_m-R⁴, -C(O)OR⁵, -C(R⁵)=N-O(R^y), -C(O)-R⁵ o -C(O)-N(R⁵)(R⁶); en el que cada uno de los anillos está independientemente sin sustituir o sustituido adicionalmente, y los sustituyentes opcionales, R^a, R^b, m, R⁴, R⁵, R⁶ y R^y son como se definen en el sumario.

En ciertas realizaciones, R³ es cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo[2.2.1]heptilo o cicloheptilo), o heterociclo (por ejemplo, morfolinilo o tetrahidro-2H-piranilo), cada uno de los mismos está independientemente sin sustituir o sustituido adicionalmente como se desvela en la sección de sumario. Los ejemplos particulares de los sustituyentes opcionales en el anillo como se representa por R³ incluyen, pero sin limitación, alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo o terc-butilo), haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo o difluorometilo), halógeno, oxo, -OR¹⁰, -S(R¹⁴), -S(O)₂R¹⁵, -S(O)₂N(R¹¹)(R¹²), -N(R¹¹)(R¹²), -C(O)OR¹⁰, -C(O)O(trialquilsililalquilo), -C(O)N(R¹¹)(R¹²), -(CR^eR^f)_q-OR¹⁰, -(CR^eR^f)_q-N(R¹¹)(R¹¹), -(CR^eR^f)_q-C(O)OR¹⁰, -(CR^eR^f)_q-C(O)N(R¹¹)(R¹²) y =N-O(R¹⁰), en los que R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹⁴, R¹⁵, R^e, R^f y q son como se definen en la sección de sumario. Por ejemplo, R¹², R^e y R^f, en cada caso, cada uno es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo o terc-butilo). R¹⁰, en cada caso, por ejemplo, es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo o terc-butilo), haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo o difluorometilo), -(CR^gR^h)_r-C(O)OR¹³, o fenilo (sin sustituir o sustituido como se describe para G¹ en el sumario), en los que R⁹, R^h y R¹³ cada uno de es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo o terc-butilo, y similares), y r es 1,2,3 ó 4, preferiblemente, r es 1 ó 2. R¹¹, en cada caso, por ejemplo, es

independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo o terc-butilo), haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo o difluorometilo), -S(O)₂-R^{13a}, -S(O)₂-N(R¹³)(R¹⁴), -C(O)OR¹³ o -C(O)N(R¹³)(R¹⁴), en los que R^{13a}, R¹³, y R¹⁴ son como se desvelan en el sumario, y q, en cada caso, por ejemplo, es 1 ó 2.

- 5 Cuando R³ es un cicloalquilo sustituido o heterociclo sustituido, uno de los sustituyentes puede estar unido al mismo átomo de carbono que está conectado al alquínilo de la fórmula general (I). Por tanto, en ciertas realizaciones, R³ es de fórmula (a),

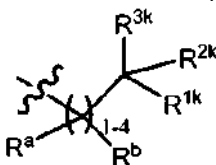


(a)

- 10 en la que R^{1k} y R^{2k}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo[2.2.1]heptilo o cicloheptilo), o un anillo heterociclo (por ejemplo, tetrahidro-2H-piraniolo), estando cada uno de los mismos independientemente sin sustituir o sustituido adicionalmente como se describe en el Sumario y en los párrafos anteriores, y R^{3k} es -OR¹⁰, -N(R¹¹)(R¹²), -C(O)OR¹⁰ o -C(O)O(trialquilsililalquilo), en los que R¹⁰, R¹¹ y R¹² son como se definen en el sumario. R¹², por ejemplo, es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo o terc-butilo). Un ejemplo particular de R¹⁰, en cada caso, es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo o terc-butilo), haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo o difluorometilo), -(CR⁹R^h)_r-C(O)OR¹³ o fenilo (sin sustituir o sustituido como se describe para G¹ en el sumario), en los que R⁹, R^h y R¹³, son, por ejemplo, cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo o terc-butilo), y r es 1, 2, 3 ó 4, preferiblemente, r es 1 o 2. R¹¹ es, por ejemplo, hidrógeno, alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo o terc-butilo), haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo o difluorometilo), -S(O)₂-R^{13a}, -S(O)₂-N(R¹³)(R¹⁴), -C(O)OR¹³ o -C(O)N(R¹³)(R¹⁴), en los que R^{13a}, R¹³ y R¹⁴ son como se desvelan en el sumario. En ciertas realizaciones, R^{3k} es -OH o -OCH₂COOH. En otras realizaciones más, R^{3k} es -NH₂ o -N(H)S(O)₂R^{13a}, en el que R^{13a} es fenilo opcionalmente sustituido.

- 25 En otras realizaciones adicionales, R³ es arilo (por ejemplo, fenilo), sin sustituir o sustituido como se describe en el sumario. Los ejemplos de los sustituyentes opcionales en el arilo como se representan por R³ incluyen, pero sin limitación, alquilo tal como alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo o terc-butilo), haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo o difluorometilo), halógeno, -OR¹⁰, -S(R¹⁴), -S(O)₂R¹⁵, -S(O)₂N(R¹¹)(R¹²), -N(R¹¹)(R¹²), -C(O)OR¹⁰, -C(O)O(trialquilsililalquilo), -C(O)N(R¹¹)(R¹²), -(CR^eR^f)_q-OR¹⁰, -(CR^eR^f)_q-N(R¹¹)(R¹²), -(CR^eR^f)_q-C(O)OR¹⁰, -(CR^eR^f)_q-C(O)N(R¹¹)(R¹²) y G¹, en los que G¹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹⁴, R¹⁵, R^e, R^f y q son como se definen en la sección de sumario. Por ejemplo, G¹ es arilo (por ejemplo, fenilo) o heteroarilo, estando cada uno de los mismos opcionalmente sustituido adicionalmente como se describe en el sumario. R¹², R^e, y R^f, en cada caso, por ejemplo, cada uno es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo o terc-butilo). R¹⁰, en cada caso, por ejemplo, es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo o terc-butilo), haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo o difluorometilo), -(CR⁹R^h)_r-C(O)OR¹³, o fenilo (sin sustituir o sustituido como se describe para G¹ en el sumario), en los que R⁹, R^h y R¹³ son, por ejemplo, cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo o terc-butilo) y r es 1, 2, 3 o 4, preferiblemente, r es 1 ó 2. R¹¹, en cada caso, por ejemplo, es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo o terc-butilo), haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo o difluorometilo), -S(O)₂-R^{13a}, -S(O)₂-N(R¹³)(R¹⁴), -C(O)OR¹³ o -C(O)N(R¹³)(R¹⁴), en los que R^{13a}, R¹³ y R¹⁴ son como se desvelan en el sumario, q, en cada caso, por ejemplo, es independientemente 1 ó 2. En ciertas realizaciones, R³ es fenilo, sin sustituir o sustituido adicionalmente como se describe en el Sumario y en las realizaciones en el presente documento.

- 45 En otras realizaciones más, R³ es -(CR^aR^b)_m-R⁴, en el que R^a, R^b, R⁴ y m son como se definen en el sumario. En otras realizaciones adicionales, R³ es -(CR^aR^b)_m-R⁴, en el que R^a y R^b, en cada caso, cada uno es independientemente hidrógeno, alquilo (por ejemplo, alquilo C₁₋₆, tal como metilo, etilo, isopropilo o terc-butilo), alquénilo, halógeno o haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo o difluorometilo), m es 1, 2, 3 ó 4 y R⁴ es cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclo, estando cada uno de los mismos opcionalmente sustituido adicionalmente como se describe en el sumario. En ciertas realizaciones, m es 1 ó 2. Los ejemplos de un subconjunto de compuestos descritos en el presente documento incluyen, pero sin limitación, aquellos en los que R³ es de la fórmula (b)

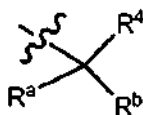


(b)

50

en la que R^a y R^b , en cada caso, cada uno es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, tal como alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo o terc-butilo), alqueno o haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo o difluorometilo), R^{1k} y R^{2k} , junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo[2.2.1]heptilo o cicloheptilo), o un anillo heterociclo (por ejemplo, tetrahidro-2H-pirano), estando cada uno de los mismos independientemente sin sustituir o sustituido adicionalmente como se describe para R^3 en la sección de sumario, y R^{3k} es $-OR^{10}$, $-N(R^{11})(R^{12})$, $-C(O)OR^{10}$ o $-C(O)O(\text{trialquilsililalquilo})$, en los que R^{10} , R^{11} y R^{12} son como se definen en el sumario. Los ejemplos de los sustituyentes opcionales en el anillo formado por R^{1k} , R^{2k} y el átomo de carbono incluyen, pero sin limitación, alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo o terc-butilo), haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo o difluorometilo), halógeno, oxo, $-OR^{10}$, $-N(R^{11})(R^{12})$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)O(\text{trialquilsililalquilo})$, $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-(CR^eR^f)_q-OR^{10}$, $-(CR^eR^f)_q-N(R^{11})(R^{12})$, $-(CR^eR^f)_q-C(O)OR^{10}$, $-(CR^eR^f)_q-C(O)N(R^{11})(R^{12})$ y $=N-O(R^{10})$, en los que R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^e , R^f , y q son como se definen en la sección de sumario. Por ejemplo, R^{12} , R^e , y R^f , en cada caso, cada uno es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo o terc-butilo). Por ejemplo, R^{10} , en cada caso, es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo o terc-butilo), haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo o difluorometilo), $-(CR^gR^h)_r-C(O)OR^{13}$ o fenilo (sin sustituir o sustituido como se describe para G^1 en el sumario), en los que R^g , R^h y R^{13} , son, por ejemplo, cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo o terc-butilo) y r es 1, 2, 3 ó 4, preferiblemente, r es 1 ó 2. R^{11} , en cada caso, por ejemplo, es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo o terc-butilo), haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo o difluorometilo), $-S(O)_2-R^{13a}$, $-S(O)_2-N(R^{13})(R^{14})$, $-C(O)OR^{13}$ o $-C(O)N(R^{13})(R^{14})$, en los que R^{13} , R^{13a} y R^{14} son como se desvelan en el sumario, y q , en cada caso, por ejemplo, es 1 ó 2.

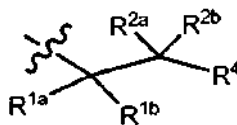
En otras realizaciones, R^3 es de la fórmula (c)



(c)

en la que R^b es hidrógeno, halógeno, alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo o terc-butilo), alqueno, $-C(O)OR^{7b}$, haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo o difluorometilo), arilo (por ejemplo, fenilo), heteroarilo, cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo), o heterociclo (por ejemplo, morfolinilo), en los que cada uno del arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclo está independientemente sin sustituir o sustituido como se describe en la sección de sumario. Los ejemplos de los sustituyentes opcionales de R^b en forma de un anillo incluyen, pero sin limitación, alquilo C_{1-6} , halógeno y haloalquilo. R^a es OR^{7a} , $N(R^8)(R^9)$ o $-C(O)OR^{7b}$, o R^a y R^b son juntos $=CH_2$; R^4 es hidrógeno, alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo o terc-butilo), haloalquilo, cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, o biciclo[2.2.1]heptilo), arilo (por ejemplo, fenilo), heteroarilo o heterociclo (por ejemplo, morfolinilo, tetrahidro-2H-pirano), en los que cada uno de los anillos es como se representan por R^4 está opcionalmente sustituido adicionalmente como se describe en el sumario y R^{7a} , R^{7b} , R^8 y R^9 son como se desvelan en el sumario. Por ejemplo, R^{7a} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo, o terc-butilo), haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo o difluorometilo), $-(CR^gR^h)_r-C(O)OR^{13}$ en el que R^g , R^h , R^{13} y r son como se describen en el sumario, o fenilo (sin sustituir o sustituido como se describe en el sumario). R^{7b} , R^g , R^h , R^{13} y R^9 , en cada caso, por ejemplo, cada uno es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo o terc-butilo) o haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo o difluorometilo). r , por ejemplo, es 1 ó 2. R^8 , por ejemplo, es hidrógeno, alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo o terc-butilo), haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo o difluorometilo), $-S(O)_2-R^{13a}$, $-S(O)_2-N(R^{13})(R^{14})$, $-C(O)OR^{13}$ o $-C(O)N(R^{13})(R^{14})$, en los que R^{13} , R^{13a} , y R^{14} son como se desvelan en el sumario.

En otra realización, R^3 es de la fórmula (d)



(d)

en la que R^{1b} es hidrógeno, alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo o terc-butilo), alqueno, halógeno, $-C(O)OR^{7b}$, haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo o difluorometilo), arilo, heteroarilo, cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo) o heterociclo (por ejemplo, morfolinilo), R^{1a} es OR^{7a} , $N(R^8)(R^9)$ o $-C(O)OR^{7b}$ y R^{2a} y R^{2b} , en cada caso, son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo o terc-butilo), alqueno o haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo o difluorometilo); o R^{2b} es hidrógeno, alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo o terc-butilo), alqueno, halógeno, $-C(O)OR^{7b}$, haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo o difluorometilo), arilo (por ejemplo, fenilo), heteroarilo, cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo,

ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo) o heterociclo (por ejemplo, morfolinilo), R^{2a} , es OR^{7a} , $N(R^8)(R^9)$ o $-C(O)OR^{7b}$, y R^{1a} y R^{1b} , en cada caso, son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo o terc-butilo), alqueno o haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo o difluorometilo); en los que cada uno de los arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclo como se representan por R^{1b} y R^{2b} está independientemente sin sustituir o sustituido como se describe para R^b en la sección de sumario. Los ejemplos de los sustituyentes opcionales de R^{1b} o R^{2b} en forma de un anillo incluyen, pero sin limitación, alquilo C_{1-6} , halógeno y haloalquilo. R^4 es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o biciclo[2.2.1]heptilo), arilo (por ejemplo, fenilo), heteroarilo o heterociclo (por ejemplo, tetrahidro-2H-piraniilo), en los que cada uno de los cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclo como se representan por R^4 está opcionalmente e independientemente sustituido adicionalmente como se describe en el sumario, y R^{7a} , R^{7b} , R^8 y R^9 son como se desvelan en el sumario. Por ejemplo, R^{7a} , en cada caso, es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo o terc-butilo), haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo o difluorometilo), $-(CR^9R^b)_r-C(O)OR^{13}$, en los que R^8 , R^h , R^{13} y r son como se describe en el sumario, o fenilo (sin sustituir o sustituido como se describe en el sumario). R^{7b} , R^9 , R^h , R^9 , R^{13} y R^9 , en cada caso, por ejemplo, cada uno es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo o terc-butilo) o haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo o difluorometilo). r , por ejemplo, es 1 ó 2. R^8 , en cada caso, por ejemplo, es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo o terc-butilo), haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo o difluorometilo), $-S(O)_2-R^{13a}$, $-S(O)_2-N(R^{13})(R^{14})$, $-C(O)OR^{13}$ o $-C(O)N(R^{13})(R^{14})$, en los que R^{13} , R^{13a} , y R^{14} son como se desvelan en el sumario.

En otra realización, R^3 es $-C(O)-R^5$, en el que R^5 es como se describe en el sumario. Por ejemplo, R^5 es arilo, tal como fenilo, sin sustituir o sustituido adicionalmente como se describe en el sumario.

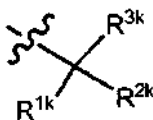
Se aprecia que la presente invención contempla compuestos de fórmula (I) con combinaciones de las realizaciones anteriores, incluyendo realizaciones particulares, más particulares y preferidas.

Por consiguiente, un aspecto de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables, profármacos, sales de profármacos, o una combinación de los mismos, en las que R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo, R^3 es arilo (por ejemplo, fenilo), sin sustituir o sustituido como se describe en el sumario. Los ejemplos de los sustituyentes opcionales en el arilo como se representan por R^3 incluyen, pero sin limitación, alquilo tal como alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo o terc-butilo), haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo o difluorometilo), halógeno, $-OR^{10}$, $-S(R^{14})$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{11})(R^{12})$, $-N(R^{11})(R^{12})$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)O(\text{trialquilsililalquilo})$, $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-(CR^eR^f-OR^{10})$, $-(CR^eR^f)_q-N(R^{11})(R^{12})$, $-(CR^eR^f)_q-C(O)OR^{10}$, $-(CR^eR^f)_q-C(O)N(R^{11})(R^{12})$ y G^1 , en los que G^1 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{14} , R^{15} , R^e , R^f y q son como se definen en la sección de sumario. Por ejemplo, G^1 es arilo (por ejemplo, fenilo) o heteroarilo, estando cada uno de los mismos opcionalmente sustituido adicionalmente como se describe en el sumario. R^{12} , R^e , y R^f , en cada caso, por ejemplo, cada uno es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo o terc-butilo). R^{10} , en cada caso, por ejemplo, es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo o terc-butilo), haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo o difluorometilo), $-(CR^9R^h)_r-C(O)OR^{13}$ o fenilo (sin sustituir o sustituido como se describe para G^1 en el sumario), en el que R^9 , R^b y R^{13} son, por ejemplo, cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo o terc-butilo), y r es 1, 2, 3 ó 4, preferiblemente, r es 1 ó 2. R^{11} , en cada caso, por ejemplo, es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo o terc-butilo), haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo o difluorometilo), $-S(O)_2-R^{13a}$, $-S(O)_2-N(R^{13})(R^{14})$, $-C(O)OR^{13}$ o $-C(O)N(R^{13})(R^{14})$, en los que R^{13a} , R^{13} y R^{14} son como se desvelan en el sumario, q , en cada caso, por ejemplo, es independientemente 1 ó 2. En ciertas realizaciones, R^3 es fenilo, sin sustituir o sustituido adicionalmente como se describe en el Sumario y en realizaciones en el presente documento. En ciertas realizaciones, R^2 es hidrógeno.

Otro aspecto de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables, profármacos, sales de profármacos o una combinación de los mismos, en los que R^3 es cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo[2.2.1]heptilo o cicloheptilo), o heterociclo (por ejemplo, morfolinilo o tetrahidro-2H-piraniilo), estando cada uno de los mismos sin sustituir o sustituido adicionalmente como desvela en la sección de sumario, y R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo. Los ejemplos de los sustituyentes opcionales en el anillo como se representan por R^3 incluyen, pero sin limitación, alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo o terc-butilo), haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo o difluorometilo), halógeno, oxo, $-OR^{10}$, $-S(R^{14})$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{11})(R^{12})$, $-N(R^{11})(R^{12})$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)O(\text{trialquilsililalquilo})$, $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-(CR^eR^f)_q-OR^{10}$, $-(CR^eR^f)_q-N(R^{11})(R^{12})$, $-(CR^eR^f)_q-C(O)OR^{10}$, $-(CR^eR^f)_q-C(O)N(R^{11})(R^{12})$ y $=N-O(R^{10})$, donde R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{14} , R^{15} , R^e , R^f y q son como se definen en la sección de sumario. Por ejemplo, R^{12} , R^e , y R^f , en cada caso, cada uno es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo o terc-butilo). R^{10} , en cada caso, por ejemplo, es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo o terc-butilo), haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo o difluorometilo), $-(CR^9R^h)_r-C(O)OR^{13}$, o fenilo (sin sustituir o sustituido como se describe para G^1 en el sumario), en el que cada uno de R^9 , R^h y R^{13} es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo o terc-butilo) y similares) y r es 1, 2, 3 ó 4, preferiblemente, r es 1 ó 2. R^{11} , en cada caso, por ejemplo, es hidrógeno, alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo o terc-butilo), haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo o difluorometilo), $-S(O)_2-R^{13a}$, $-S(O)_2-N(R^{13})(R^{14})$, $-C(O)OR^{13}$ o $-C(O)N(R^{13})(R^{14})$ en los que R^{13} , R^{13a} y R^{14} son como se desvelan en el sumario, y q es,

por ejemplo, 1 ó 2. En ciertas realizaciones, R² es hidrógeno.

De este grupo de compuestos, los ejemplos de un subgrupo incluyen aquellos en los que R³ es de la fórmula (a),



(a)

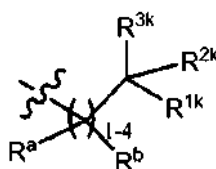
5 en la que R^{1k} y R^{2k}, junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo[2.2.1]heptilo o cicloheptilo), o un anillo heterociclo (por ejemplo, tetrahidro-2H-pirano), estando cada uno de los mismos sin sustituir o sustituido adicionalmente como se describe en los párrafos anteriores, R^{3k} es -OR¹⁰, -N(R¹¹)(R¹²), -C(O)OR¹⁰ o -C(O)O(trialquilsililalquilo), en los que R¹⁰, R¹¹ y R¹² son como se definen en el sumario, y R² es hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo. R¹², por ejemplo, es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo o terc-butilo). Por ejemplo, R¹⁰, en cada caso, es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo o terc-butilo), haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo o difluorometilo), -(CR^gR^h)_r-C(O)OR¹³, o fenilo (sin sustituir o sustituido como se describe para G¹ en el sumario), en el que R^g, R^h y R¹³, son, por ejemplo, cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo o terc-butilo) y r es 1, 2, 3 ó 4, preferiblemente, r es 1 ó 2. R¹¹ es, por ejemplo, hidrógeno, alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo o terc-butilo), haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo o difluorometilo), -S(O)₂-R^{13a}, -S(O)₂-N(R¹³)(R¹⁴), -C(O)OR¹³ o -C(O)N(R¹³)(R¹⁴) en los que R¹³, R^{13a}, y R¹⁴ son como se desvelan en el sumario. En ciertas realizaciones, R² es hidrógeno. En ciertas realizaciones, R^{3k} es -OH o -OCH₂COOH. En otras realizaciones más, R^{3k} es -NH₂ o -N(H)S(O)₂R^{13a}, en los que R^{13a} es fenilo opcionalmente sustituido.

20 Otro aspecto de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables, profármacos, sales de profármacos o una combinación de los mismos, en los que R³ es arilo (por ejemplo, fenilo), sin sustituir o sustituido como se describe en el sumario, y R² es hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo. Los ejemplos de los sustituyentes opcionales en el arilo como se representan por R³ incluyen, pero sin limitación, alquilo tal como alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo o terc-butilo), haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo o difluorometilo), halógeno, -OR¹⁰, -S(R¹⁴), -S(O)₂R¹⁵, -S(O)₂N(R¹¹)(R¹²), -N(R¹¹)(R¹²), -C(O)OR¹⁰, -C(O)O(trialquilsililalquilo), -C(O)N(R¹¹)(R¹²), -(CR^eR^f)_q-OR¹⁰, -(CR^eR^f)_q-N(R¹¹)(R¹²), -(CR^eR^f)_q-C(O)OR¹⁰, -(CR^eR^f)_q-C(O)N(R¹¹)(R¹²) y G¹, en los que G¹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹⁴, R¹⁵, R^e, R^f y q son como se definen en la sección de sumario. Por ejemplo, G¹ es arilo (por ejemplo, fenilo) o heteroarilo, estando cada uno de los mismos opcionalmente sustituido adicionalmente como se describe en el sumario. R¹², R^e, y R^f, en cada caso, por ejemplo, cada uno es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo o terc-butilo). R¹⁰, en cada caso, por ejemplo, es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo o terc-butilo), haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo o difluorometilo), -(CR^gR^h)_r-C(O)OR¹³, o fenilo (sin sustituir o sustituido como se describe para G¹ en el sumario), en el que R^g, R^h, R¹³ son, por ejemplo, cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo o terc-butilo) y r es 1, 2, 3 ó 4, preferiblemente, r es 1 ó 2. R¹¹, en cada caso, por ejemplo, es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo o terc-butilo), haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo o difluorometilo), -S(O)₂-R^{13a}, -S(O)₂-N(R¹³)(R¹⁴), -C(O)OR¹³ o -C(O)N(R¹³)(R¹⁴), en los que R¹³, R^{13a} y R¹⁴ son como se desvelan en el sumario, q, en cada caso, por ejemplo, es independientemente 1 ó 2. En ciertas realizaciones, R² es hidrógeno. En ciertas realizaciones, R³ es fenilo, opcionalmente sustituido como se describe en el Sumario y en las realizaciones en el presente documento.

Otro aspecto más de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables, profármacos, sales de profármacos o una combinación de los mismos, en los que R³ es -(CR^aR^b)_m-R⁴, donde R^a, en cada caso, es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, alqueno, haloalquilo, -OR^{7a}, -N(R⁸)(R⁹), -C(O)OR^{7b}, -C(O)-R^{7b}, -C(O)-N(R⁸)(R⁹), -(CR^cR^d)_p-OR^{7a}, -(CR^cR^d)_p-N(R⁸)(R⁹), -(CR^cR^d)_p-C(O)OR^{7b}, -(CR^cR^d)_p-C(O)-R^{7b}, -(CR^cR^d)_p-C(O)-N(R⁸)(R⁹), arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclo; R^b, en cada caso, es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, alqueno, haloalquilo, -C(O)OR^{7b}, -C(O)-R^{7b}, -C(O)-N(R⁸)(R⁹), -(CR^cR^d)_p-OR^{7a}, -(CR^cR^d)_p-N(R⁸)(R⁹), -(CR^cR^d)_p-C(O)OR^{7b}, -(CR^cR^d)_p-C(O)-R^{7b}, -(CR^cR^d)_p-C(O)-N(R⁸)(R⁹), arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclo, o R^a y R^b son juntos =CH₂; en los que cada uno de los anillos representados por R^a y R^b están independientemente sin sustituir o sustituidos adicionalmente como se describe en el sumario, R⁴ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclo, en los que cada uno de los cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclo está independientemente sustituido opcionalmente como se describe en el sumario, con la condición de que cuando R⁴ es hidrógeno, alquilo o haloalquilo, entonces al menos un R^a sea -OR^{7a}, -N(R⁸)(R⁹), -C(O)OR^{7b}, -C(O)-R^{7b}, -C(O)-N(R⁸)(R⁹), -(CR^cR^d)_p-OR^{7a}, -(CR^cR^d)_p-N(R⁸)(R⁹), -(CR^cR^d)_p-C(O)OR^{7b}, -(CR^cR^d)_p-C(O)-R^{7b} o -(CR^cR^d)_p-C(O)-N(R⁸)(R⁹), o R^a y R^b son juntos =CH₂; R² es hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo, y m, p, R^c, R^d, R^{7a}, R^{7b}, R⁸ y R⁹ son como se desvelan en el sumario. En una realización, R² es hidrógeno.

De este grupo de compuestos, los ejemplos incluyen aquellos en los que R^3 es $-(CR^aR^b)_m-R^4$, donde R^a y R^b , en cada caso, cada uno es independientemente hidrógeno, alquilo (por ejemplo, alquilo C_{1-6} tal como metilo, etilo, isopropilo o terc-butilo), alqueniilo, halógeno o haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo o difluorometilo), m es 1, 2, 3 ó 4 y R^4 es cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo[2.2.1]heptilo o cicloheptilo), arilo (por ejemplo, fenilo), heteroarilo o heteociclo (por ejemplo, tetrahidro-2H-piraniilo), estando cada uno de los mismos opcionalmente sustituido adicionalmente como se describe en el sumario. En ciertas realizaciones, m es 1 ó 2.

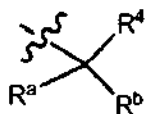
De este grupo de compuestos, otros ejemplos incluyen aquellos en los que R^3 es de fórmula (b)



(b)

en la que R^a y R^b , en cada caso, cada uno es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo (por ejemplo, alquilo C_{1-6} , tal como metilo, etilo, isopropilo o terc-butilo), alqueniilo, o haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo o difluorometilo), R^{1k} y R^{2k} , junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo[2.2.1]heptilo o cicloheptilo), o un anillo heterociclo (por ejemplo, tetrahidro-2H-piraniilo), estando cada uno de los mismos sin sustituir o sustituidos adicionalmente como se describe para R^3 en la sección de sumario, R^{3k} es $-OR^{10}$, $-N(R^{11})(R^{12})$, $-C(O)OR^{10}$ o $-C(O)O$ (trialquilsililalquilo), R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo y R^{10} , R^{11} y R^{12} son como se definen en el sumario. Los ejemplos de los sustituyentes opcionales en el anillo formado por R^{1k} , R^{2k} y el átomo de carbono incluyen, pero sin limitación, alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo o terc-butilo), haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo o difluorometilo), halógeno, oxo, $-OR^{10}$, $-N(R^{11})(R^{12})$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)O$ (trialquilsililalquilo), $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-(CR^eR^f)_q-OR^{10}$, $-(CR^eR^f)_q-N(R^{11})(R^{12})$, $-(CR^eR^f)_q-C(O)OR^{10}$, $-(CR^eR^f)_q-C(O)N(R^{11})(R^{12})$ y $=N-O$ (R^{10}), en los que R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^e , R^f , y q son como se definen en la sección de sumario. R^{12} , en cada caso, por ejemplo, es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo o terc-butilo). Por ejemplo, R^{10} , en cada caso, es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo o terc-butilo), haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo o difluorometilo), $-(CR^gR^h)-C(O)OR^{13}$, o fenilo (sin sustituir o sustituido como se describe para G^1 en el sumario), en el que R^g , R^h , y R^{13} , son, por ejemplo, cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo o terc-butilo) y r es 1, 2, 3 ó 4, preferiblemente, r es 1 ó 2. R^{11} , en cada caso, por ejemplo, es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo o terc-butilo), haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo o difluorometilo), $-S(O)_2-R^{13a}$, $-S(O)_2-N(R^{13})(R^{14})$, $-C(O)OR^{13}$ o $-C(O)N(R^{13})(R^{14})$, en los que R^{13} , R^{13a} y R^{14} son como se desvelan en el sumario y q , en cada caso, por ejemplo, es independientemente 1 ó 2. En ciertas realizaciones, R^2 es hidrógeno.

Otros ejemplos de este grupo de compuestos incluyen aquellos en los que R^3 es la fórmula (c)

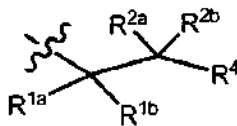


(c)

en la que R^b es hidrógeno, halógeno, alquilo (por ejemplo, alquilo C_{1-6} , tal como metilo, etilo, isopropilo o terc-butilo), alqueniilo, $-C(O)OR^{7b}$, haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo o difluorometilo), arilo (por ejemplo, fenilo), heteroarilo, cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo), o heterociclo (por ejemplo, morfolinilo), en los que cada uno de los arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclo está independientemente sin sustituir o sustituido como se describe en la sección de sumario, R^a es OR^{7a} , $N(R^8)(R^9)$, o $-C(O)OR^{7b}$, o R^a y R^b son juntos $=CH_2$; R^4 es hidrógeno, alquilo (por ejemplo, alquilo C_{1-6} tal como metilo, etilo, isopropilo o terc-butilo), haloalquilo, cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o biciclo[2.2.1]heptilo), arilo (por ejemplo, fenilo), heteroarilo o heterociclo (por ejemplo, tetrahidro-2H-piraniilo), en los que cada uno de los anillos es como se representan por R^4 , está opcionalmente e independientemente sustituido adicionalmente como se describe en el sumario y en las realizaciones anteriormente en el presente documento, y R^{7a} , R^{7b} , R^8 y R^9 son como se desvelan en el sumario. Los ejemplos de los sustituyentes opcionales de R^b como un anillo incluyen, pero sin limitación, alquilo C_{1-6} , halógeno y haloalquilo. R^{7a} es, por ejemplo, hidrógeno, alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo o terc-butilo), haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo o difluorometilo), $-(CR^9R^h)-C(O)OR^{13}$, en el que R^9 , R^h , R^{13} y r son como se describen en el sumario, o fenilo (sin sustituir o sustituido como se describe en el sumario). R^{7b} , R^9 , R^h , R^{13} , y R^9 , en cada caso, por ejemplo, cada uno es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo o terc-butilo) o haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo o difluorometilo). r , por ejemplo, es 1 ó 2. R^8 , por ejemplo, es hidrógeno, alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo,

isopropilo o terc-butilo), haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo o difluorometilo), $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{13a}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$ o $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})$, en los que R^{13} , R^{13a} y R^{14} son como se desvelan en el sumario.

Otros ejemplos más de este grupo de compuestos incluyen aquellos en los que R^3 es la fórmula (d)



(d)

5 en la que R^{1b} es hidrógeno, alquilo (por ejemplo, alquilo C_{1-6} , tal como metilo, etilo, isopropilo o terc-butilo), alqueno, halógeno, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{7b}$, haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo o difluorometilo), arilo, heteroarilo, cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo), o heterociclo (por ejemplo, morfolinilo), R^{1a} es OR^{7a} , $\text{N}(\text{R}^8)(\text{R}^9)$ o $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{7b}$, y R^{2a} y R^{2b} , en cada caso, son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo o terc-butilo), alqueno o haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo o difluorometilo); o R^{2b} es hidrógeno, alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo o terc-butilo), alqueno, halógeno, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{7b}$, haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo o difluorometilo), arilo (por ejemplo, fenilo), heteroarilo, cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo), o heterociclo (por ejemplo, morfolinilo), R^{2a} es OR^{7a} , $\text{N}(\text{R}^8)(\text{R}^9)$ o $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{7b}$, y R^{1a} y R^{1b} , en cada caso, cada uno es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo (por ejemplo, alquilo C_{1-6} , tal como metilo, etilo, isopropilo o terc-butilo), alqueno o haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo o difluorometilo); en los que cada uno de los arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclo, como se representan por R^{1b} y R^{2b} , está independientemente sin sustituir o sustituido adicionalmente como aquellos enumerados para los anillos representados por R^b en la sección de sumario. Los ejemplos de los sustituyentes opcionales de R^{1b} o R^{2b} como un anillo incluyen, pero sin limitación, alquilo C_{1-6} , halógeno y haloalquilo. R^4 es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, o biciclo[2.2.1]heptilo), arilo (por ejemplo, fenilo), heteroarilo o heterociclo (por ejemplo, tetrahidro-2H-piraniolo), en los que cada uno de los anillos es como se representan por R^4 está opcionalmente e independientemente sustituido adicionalmente como se describe en el sumario, y R^{7a} , R^{7b} , R^8 y R^9 son como se desvelan en el sumario. Por ejemplo, R^{7a} , en cada caso, es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo o terc-butilo), haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo o difluorometilo), $-(\text{CR}^9\text{R}^h)-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$, en el que R^9 , R^h , R^{13} y r son como se describen en el sumario, o fenilo (sin sustituir o sustituido como se describe en el sumario). R^{7b} , R^9 , R^h , R^{13} y R^9 , en cada caso, por ejemplo, cada uno es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo o terc-butilo) o haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo o difluorometilo). r , por ejemplo, es 1 ó 2. R^8 , en cada caso, por ejemplo, es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo o terc-butilo), haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo o difluorometilo), $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{13a}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$ o $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})$, en el que R^{13} , R^{13a} y R^{14} son como se desvelan en el sumario.

Otro aspecto más de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables, profármacos, sales de profármacos o una combinación de los mismos, en los que R^3 es $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^5$, R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo, y R^5 es como se desvela en el sumario. Por ejemplo, R^5 es arilo, tal como fenilo, opcionalmente sustituido adicionalmente como se describe en el sumario. En ciertas realizaciones, R^2 es hidrógeno.

Los compuestos ejemplares de la presente invención incluyen, pero sin limitación, los siguientes:

- 40 6-[(4-aminofenil)etnil]-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina;
6-(ciclohexiletinil)-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina;
5-metil-6-(4-fenilbut-1-inil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina;
1-[(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)etnil]ciclopentanol;
1-[(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)etnil]ciclohexanol;
- 45 4-[(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)etnil]tetrahidro-2H-piran-4-ol;
4-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-ciclopentilbut-3-in-2-ol;
4-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-fenilbut-3-in-2-ol;
4-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1,1,1-trifluoro-2-fenilbut-3-in-2-ol;
3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1,1-difenilprop-2-in-1-ol;
- 50 3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1-fenilprop-2-in-1-ol;
6-(3-ciclohexilprop-1-inil)-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina;
3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1-ciclopropil-1-fenilprop-2-in-1-ol;
6-[(4-metoxifenil)etnil]-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina;
- 55 3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1,1-bis(4-clorofenil)prop-2-in-1-ol;
5-metil-6-(3-morfolin-4-il-3-fenilprop-1-inil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina;
3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1-(1-metilciclohexil)-1-fenilprop-2-in-1-ol;
3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1-(3,4'-dicloro-1,1'-bifenil-4-il)prop-2-in-1-ol;
1-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(1,1'-bifenil-4-il)-4,4-dimetilpent-1-in-3-ol;
4-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-hidroxi-2-fenilbut-3-inoato de metilo;

N-{1-[(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)etnil]ciclohexil}-3-clorobencenosulfonamida;
 N-{4-[(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)etnil]fenil}-N'-(3-clorofenil)urea;
 (1R,4R)-2-[(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)etnil]-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-ol;
 oxima de (1Z)-2-[3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)prop-2-inil]-4-terc-butilciclohexanona;
 5 4-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(4-isopropil-2-metilciclopentil)but-3-in-2-ol;
 {[3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1-fenilprop-2-inil]oxiacetato de metilo};
 ácido {[3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1-fenilprop-2-inil]oxi}acético;
 {2-[(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)etnil]fenil}metanol;
 ácido {3-[3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1-hidroxi-1-metilprop-2-inil]-2,2-
 10 dimetilciclobutil}acético;
 4-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-ciclobutilbut-3-in-2-ol;
 4-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(3-metilciclobutil)but-3-in-2-ol;
 5-metil-6-(3-fenilprop-1-inil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina;
 6-(3-ciclopentilprop-1-inil)-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina;
 15 6-[(1-aminociclohexil)etnil]-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina;
 3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1-ciclopentilprop-2-in-1-ol;
 3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1-(2,4-diclorofenil)prop-2-in-1-ol;
 4-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1-ciclopentil-2-metilbut-3-in-2-ol;
 ácido {4-[(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)etnil]-4-hidroxiciclohexil}acético;
 20 {4-[(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)etnil]-4-hidroxiciclohexil}acetato de metilo;
 (1R,4S)-2-[(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)etnil]biciclo[2.2.1]heptan-2-ol;
 (1R,2S,4R)-2-[(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)etnil]-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-ol;
 (1R,2R,4S)-2-[(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)etnil]-1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-ol;
 25 {4-[(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)etnil]-4-hidroxiciclohexil}acetato de terc-butilo;
 (1S,2S,4R)-2-[(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)etnil]-1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-ol;
 (1S,2R,4S)-2-[(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)etnil]-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-ol;
 1-[3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)prop-2-inil]ciclopentanol;
 1-[(7-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)etnil]ciclopentanol;
 1-[3-(7-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)prop-2-inil]ciclopentanol;
 30 (1R,2S,4R)-2-[3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)prop-2-inil]-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-
 ol;
 1-[3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)prop-2-inil]ciclohexanocarboxilato de metilo;
 6-[3-(4-metoxifenoxi)but-1-inil]-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina;
 (1R)-3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1-fenilprop-2-in-1-ol;
 35 (1S)-3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1-fenilprop-2-in-1-ol;
 4-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1-fenilbut-3-in-1-ol;
 2-[3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1-hidroxi-2-inil]ciclopropanocarboxilato de (trans)-etilo;
 ácido 1-[3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)prop-2-inil]ciclohexanocarboxílico;
 1-[(7-amino-5-etil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)etnil]ciclopentanol;
 40 3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1-fenilprop-2-in-1-ona;
 2-{3-[3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1-hidroxi-1-metilprop-2-inil]-2,2-
 dimetilciclobutil}acetamida;
 (1R,2S,4R)-2-[(7-amino-5-etil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)etnil]-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-ol;
 1-[(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)etnil]cicloheptanol;
 45 ácido {[3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1-ciclopentilprop-2-inil]oxi}acético;
 ácido {(1-[(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)etnil]ciclopentil)oxi}acético;
 3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1-ciclohexilprop-2-in-1-ol;
 4-[3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1-hidroxi-2-inil]ciclohexanocarboxilato de metilo;
 ácido 4-[3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1-hidroxi-2-inil]ciclohexanocarboxílico;
 50 ácido {3-[3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1-metilenoprop-2-inil]-2,2-dimetilciclobutil}acético;
 1-[3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)prop-2-inil]ciclopentanocarboxilato de metilo;
 1-[3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)prop-2-inil]ciclohexanocarboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo;
 6-[(4-bromofenil)etnil]-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina;
 6-[(4-clorofenil)etnil]-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina;
 55 2-[4-[(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)etnil]fenil]-2-metilpropanoato de metilo;
 1-[4-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)but-3-inil]-2-oxociclopentanocarboxilato de etilo; y

una sal, profármaco o sal de un profármaco de los mismos.

60 Los compuestos desvelados en el presente documento pueden contener átomos de carbono o azufre sustituidos
 asimétricamente, y por consiguiente pueden existir en, y aislarse en, estereoisómeros individuales (por ejemplo, un
 solo enantiómero o un solo diastereómero), mezclas de estereoisómeros (por ejemplo, cualquier mezcla de
 enantiómeros o diastereómeros) o mezclas racémicas de los mismos. Pueden prepararse formas ópticamente
 65 activas individuales de los compuestos por ejemplo, por síntesis a partir de materiales de partida ópticamente
 activos, por síntesis quiral, por resolución enzimática, por biotransformación o por separación cromatográfica. Debe
 apreciarse que la presente invención abarca cualquier forma racémica, ópticamente activa, estereoisomérica, o

mezclas de diversas proporciones de las mismas, poseyendo dichas formas propiedades útiles en la inhibición de la activada de DGAT-1. Cuando la estereoquímica de centros quirales presentes en las estructuras químicas ilustradas en el presente documento no se especifica, la estructura química pretende incluir compuestos que contienen un estereoisómero de un centro quiral presente en el compuesto, y mezclas de los mismos.

Pueden existir isómeros geométricos en los compuestos de la presente invención. La invención contempla los diversos isómeros geométricos y mezclas de los mismos, resultantes de la disposición de los sustituyentes entorno a un doble enlace carbono-carbono, un grupo cicloalquilo o un grupo heterocicloalquilo. Los sustituyentes entorno a un doble enlace carbono-carbono se designan como que son de configuración Z o E y los sustituyentes entorno a un cicloalquilo o heterocicloalquilo se designan como que son de configuración cis o trans.

Dentro de la presente invención debe entenderse que los compuestos desvelados en el presente documento pueden mostrar el fenómeno de tautomerismo y que las imágenes de las fórmulas dentro de la presente memoria descriptiva pueden representar únicamente una de las formas tautoméricas posibles. Debe apreciarse que la invención abarca cualquier forma tautomérica y no se limita únicamente a una forma tautomérica cualquiera utilizada dentro del nombrado de los compuestos de las imágenes de las fórmulas.

Métodos Sintéticos

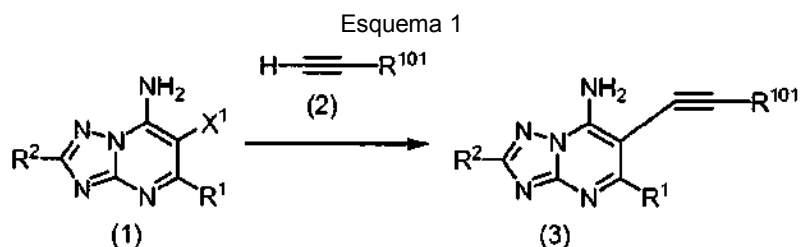
Esta invención pretende incluir compuestos de la invención cuando se preparan por procesos sintéticos o por procesos metabólicos. La preparación de los compuestos de la invención por procesos metabólicos e incluyen los que suceden en el cuerpo de un ser humano u otro animal (*in vivo*) o procesos que suceden *in vitro*.

La síntesis de compuestos de fórmula (I), en la que los grupos R^1 y R^2 tienen los significados establecidos en la sección de sumario, a menos que se indique otra cosa, se ilustra en los Esquemas 1-8.

Como se usa en las descripciones de los esquemas y los ejemplos, ciertas abreviaturas pretenden tener los siguientes significados: DMSO para dimetilsulfóxido, RP-HPLC para cromatografía líquida de alta presión y fase inversa, Boc es terc-butoxicarbonilo y OTs es p-tolilsulfonato.

Los compuestos de la invención se nombraron por ACD/ChemSketch versión 5.06 (desarrollado por Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, ON, Canadá) o se dieron nombres coherentes con la nomenclatura ACD.

Pueden prepararse compuestos de la fórmula general (I) usando procedimientos generales como los que se indican en el Esquema 1.



Pueden acoplarse haluros aromáticos de fórmula (1), en la que X^1 es halógeno con alquinos de fórmula (2) en la que R^{101} es R^3 o trialkilsililo, tales como trimetilsililo, usando condiciones de acoplamiento de Sonogashira. Por ejemplo, la reacción se realiza en presencia de una base, un catalizador de paladio y una sal de cobre (I). Un ejemplo de la sal de cobre (I), que puede emplearse para mediar la reacción de acoplamiento es yoduro de cobre (I). Los ejemplos de los catalizadores de paladio incluyen, pero sin limitación, dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) y tetraakis(trifenilfosfina)paladio (O). Los ejemplos de las bases incluyen bases orgánicas tales como trialkilamina (por ejemplo, diisopropilamina o trietilamina), o bases inorgánicas, tales como sal sódica o potásica de alcóxido C_{1-6} (por ejemplo, metóxido sódico), fluoruro de cesio, sodio, carbonato de potasio o cesio, y similares. Generalmente, la reacción se realiza a una temperatura que varía de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 150 °C, preferiblemente a aproximadamente 50 °C a aproximadamente 150 °C, y más preferiblemente a aproximadamente 90 °C a aproximadamente 120 °C, en un disolvente, tal como acetonitrilo, hidrocarburo aromático, tal como tolueno, xileno o benceno, agua, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, dioxano o mezclas de los mismos.

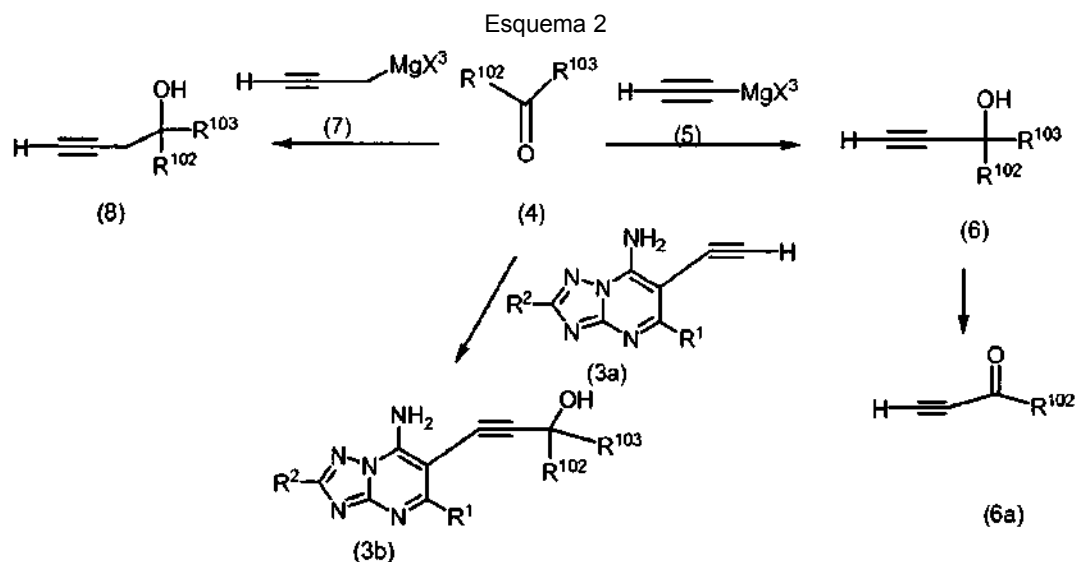
Los compuestos de fórmula (3), en la que R^{101} es trialkilsililo pueden convertirse en compuestos de fórmula (3), en la que R^{101} es hidrógeno por, por ejemplo, tratamiento con una base, tal como carbonato potásico, en un disolvente, tal como una mezcla de tetrahidrofurano y metanol.

Los compuestos de fórmula (3), en la que R^{101} es hidrógeno pueden acoplarse con haluros de fórmula R^3-X^2 , en la que X^2 es haluro y R^3 es arilo o heteroarilo, usando condiciones de acoplamiento de Sonogashira como se ha

descrito anteriormente en el presente documento.

Los intermedios de fórmula (2) pueden adquirirse o prepararse usando condiciones de reacción análogas a las bien conocidas en las bibliografías. Por ejemplo, los alquinos de fórmula (6), (6a) u (8) en los que R¹⁰² y R¹⁰³ son cada uno independientemente arilo, alquilo, haloalquilo, hidrógeno, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilo, o R¹⁰² y R¹⁰³, junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalquilo o heterociclo, pueden prepararse usando procedimientos generales como se ilustran en el Esquema 2.

10



15

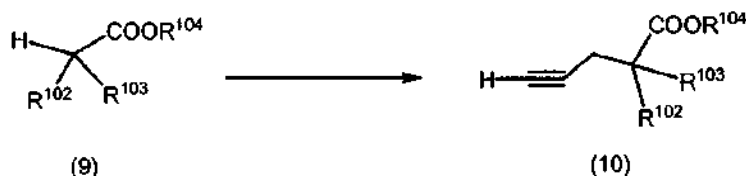
Pueden tratarse reactivos de Grignard de fórmula (5) o (7), en las que X³ es halógeno, con cetonas o aldehídos de fórmula (4), en un disolvente, tal como, pero sin limitación, tetrahidrofurano y éter dietílico, para proporcionar alcoholes de fórmula (6). Pueden prepararse reactivos de Grignard de fórmula (7) a partir de, por ejemplo, la reacción de haluros de propargilo de fórmula (H) CCCH₂X³ con magnesio, en presencia de haluros de mercurio (II), en un disolvente, tal como éter dietílico. Los compuestos de fórmula (6a), en la que R¹⁰² es hidrógeno, arilo, alquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilo pueden prepararse oxidando (6), en la que R¹⁰³ es hidrógeno, con un agente de oxidación, tal como, pero sin limitación, reactivo de Dess-Martin.

20

En presencia de una base, tal como n-butilitio, los compuestos de fórmula (3a) pueden desprotonarse y el anión resultante, cuando se trata con cetonas o aldehídos de fórmula (4) en un disolvente, tal como, pero sin limitación, tetrahidrofurano y éter dietílico, proporciona compuestos de fórmula (3b), en la que R¹⁰² y R¹⁰³ son como se han definido en el Esquema 1.

25

Esquema 3



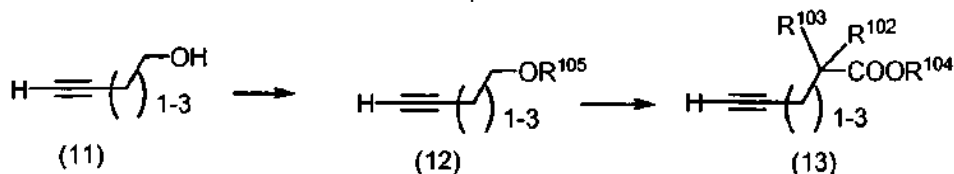
30

Los alquinos de fórmula (10), en la que R¹⁰² y R¹⁰³ son como se han definido anteriormente en el presente documento, pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (9), en la que R¹⁰⁴ es un grupo protector de ácido, tal como, pero sin limitación, alquilo C₁₋₆, trialkilsililalquilo, bencilo (sustituido o sin sustituir), etc. Dichos ácidos de protección pueden prepararse a partir de los ácidos correspondientes usando procedimientos análogos a los que se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, puede incorporarse 2-(trimetilsilil)etilo en el ácido correspondiente, haciendo reaccionar el ácido con 2-(trimetilsilil)etanol, en presencia de un reactivo de acoplamiento, tal como clorhidrato de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]-carbodiimida. En presencia de una base fuerte, tal como hidruro sódico o diisopropilamida de litio, en un disolvente, tal como, pero sin limitación, tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida, a una temperatura de aproximadamente -78 °C a aproximadamente temperatura ambiente, los ácidos protegidos pueden desprotonarse y los aniones resultantes pueden tratarse *in situ* con haluros de propargilo de fórmula (H)CCCH₂X³, en la que X³ es halógeno, a aproximadamente temperatura ambiente, para proporcionar compuestos de fórmula (10).

35

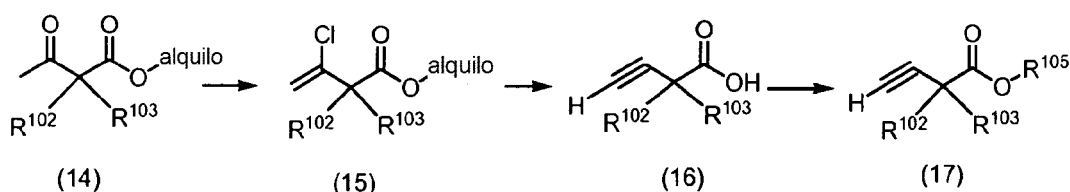
40

Esquema 4



Pueden prepararse ácidos protegidos de fórmula (13) a partir de los alcoholes correspondientes de fórmula (11) por (a) tratamiento con un haluro, tal como haluro de trifluorometanosulfonilo, haluro de bencenosulfonilo o haluro de toluenosulfonilo, en presencia de una base orgánica, tal como piridina, o una base inorgánica, tal como carbonato sódico, para proporcionar compuestos de fórmula (12), en la que R^{105} es trifluorometanosulfonilo, bencenosulfonilo o toluenosulfonilo; y (b) hacer reaccionar los compuestos de fórmula (12) con los aniones formados *in situ* a partir de (9) como se ha descrito en el Esquema 3.

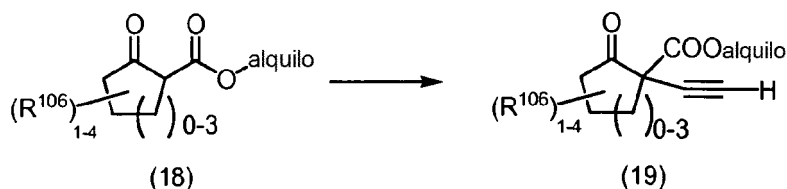
Esquema 5



Pueden prepararse ácidos protegidos de fórmula (17) a partir de p-ceto ésteres de fórmula (14) como se muestra en el Esquema 5.

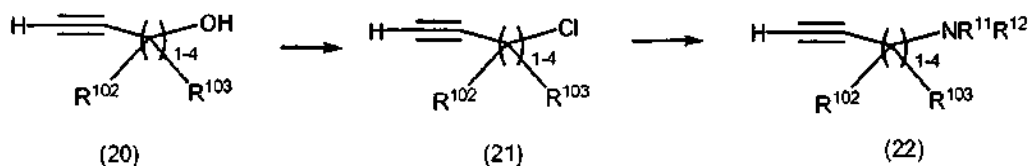
El tratamiento de (14) con pentacloruro de fósforo proporciona cloruros de fórmula (15). La hidrólisis del éster con el ácido correspondiente, seguido de tratamiento con NaNH_2 , en dimetilsulfóxido, proporciona ácidos de fórmula (16), que pueden desprotegerse para producir (17) usando metodologías análogas a las conocidas en la técnica.

Esquema 6



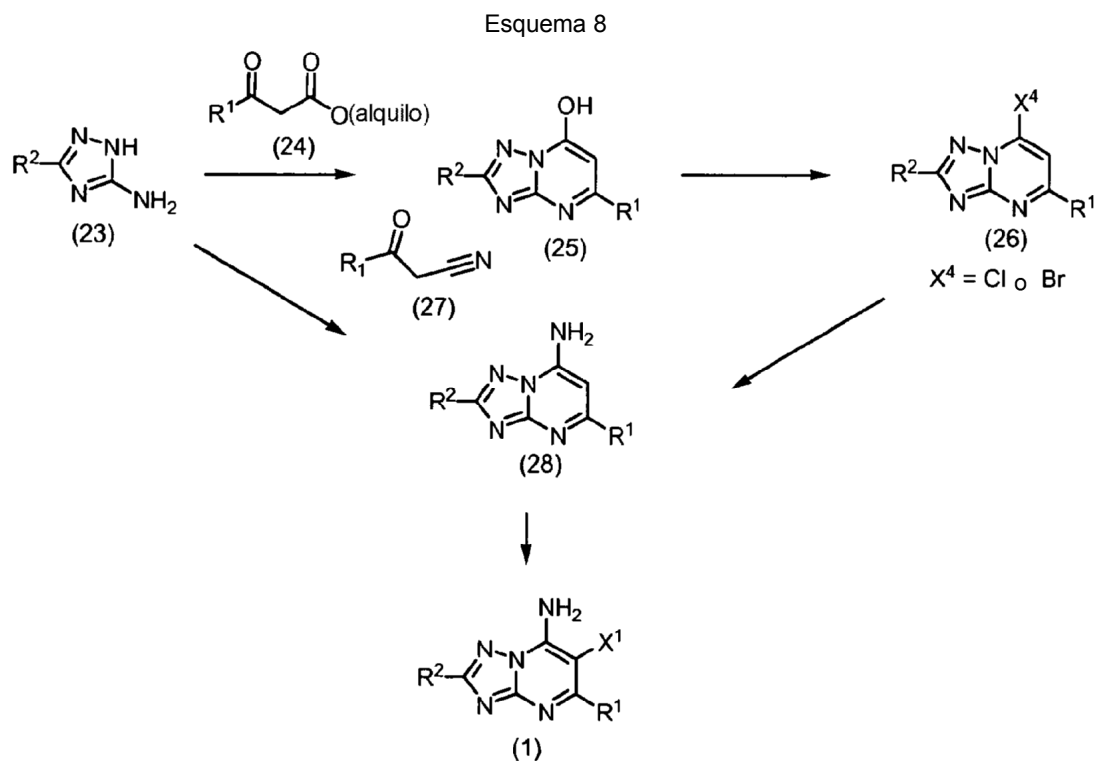
Pueden prepararse alquinos de fórmula (19), en la que R^{106} es alquilo, haloalquilo o halógeno, a partir de los compuestos correspondientes de fórmula (18) usando procedimientos análogos a los que se describen en J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1990, 2, pp. 118-119 y Tetrahedron Lett, 1986, 27, pp. 5024-5028.

Esquema 7



Pueden prepararse alquinos de fórmula (22) a partir de los compuestos correspondientes de fórmula (20) como se ilustra en el Esquema 5.

Puede realizarse la conversión de alcoholes de fórmula (20) en cloruros de fórmula (21) usando procedimientos análogos a los descritos en JACS, 1957, 79, pp. 2142-2144. El desplazamiento de los cloruros con NaNH_2 o aminas de fórmula $\text{HNR}^{11}\text{R}^{12}$, en la que R^{11} y R^{12} no son ambos hidrógeno, proporciona aminas de fórmula (22).



5 La condensación de los β cetoésteres adecuados de fórmula (24) con aminotriazoles de fórmula (23) a una temperatura que varía de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente el punto de ebullición del disolvente empleado, proporciona derivados de hidroxipirimidina de fórmula (25). Los ejemplos del disolvente inerte usado en la reacción incluyen ácido acético, un disolvente de alcohol inferior, tal como etanol, metanol, alcohol isopropílico y similares; un disolvente de hidrocarburo aromático, tal como tolueno, benceno, clorobenceno, xileno, etc.; y un disolvente etéreo, tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, etc.

10 Los derivados de halopirimidina de fórmula (26) pueden obtenerse a partir de la reacción de (25) con un agente de halogenación adecuado, preferiblemente un agente de bromación (por ejemplo, oxibromuro de fósforo) o un agente de cloración (por ejemplo, oxiclورو de fósforo), puro o en presencia de un disolvente, y en presencia de un neutralizador de ácido adecuado. Los ejemplos del neutralizador de ácido adecuados son bases orgánicas, tales como trietilamina, diisopropiletilamina, dimetilaminopiridina, piridina, etc.; y bases orgánicas, tales como hidróxido sódico, bicarbonato sódico o potásico, etc. La reacción se realiza convenientemente a una temperatura de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 150 °C, preferiblemente de aproximadamente 80 °C a aproximadamente 120 °C. Los ejemplos del disolvente incluyen, pero sin limitación, disolventes de hidrocarburo aromático, tales como benceno, xileno, clorobenceno, tolueno etc.

20 La transformación de compuestos de fórmula (26) para dar compuestos de fórmula (28) puede realizarse por reacción del anterior con una solución de amoníaco en un disolvente, tal como, pero sin limitación, metanol. La reacción se realiza típicamente de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 100 °C.

25 Como alternativa, puede tratarse aminotriazoles de fórmula (23) con nitrilos de fórmula (27) en condiciones de temperatura que varían de la temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente empleado, para proporcionar compuestos de fórmula (28). Los ejemplos del disolvente inerte usado en la reacción incluyen ácido acético, un disolvente de alcohol inferior, tal como etanol, metanol, alcohol isopropílico y similares; un disolvente de hidrocarburo aromático, tal como tolueno, benceno, clorobenceno, xileno, etc.; y un disolvente etéreo, tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, etc.

35 La yodación de compuestos de fórmula (28) que proporciona compuestos de fórmula (1), en la que X^1 es yodo, puede realizarse haciendo reaccionar (28) con un agente de yodación. Los ejemplos del agente de yodación son por ejemplo, ICl (disponible en el mercado o producido *in situ* a partir de la reacción de yoduro sódico y T-hidrato de cloraminas, en presencia de ácido acético), N-yodosuccinimida, yodo, dicloroyoduro de benciltrimetilamonio y similares.

40 Los aminotriazoles de fórmula (23) están disponibles en el mercado o pueden prepararse a partir de condiciones de reacción análogas a las conocidas en la técnica. Por ejemplo, (23) puede obtenerse a partir de la reacción de ácidos carboxílicos de fórmula R^2COOH , o sus ésteres, o cloruros de ácido del mismo, con clorhidrato de aminoguanidina o

bicarbonato de aminoguanidina.

Se apreciará que los esquemas sintéticos y ejemplos específicos como se ilustran en la sección de ejemplos sintéticos son ilustrativos y no deben interpretarse como limitantes del alcance de la invención según se define en las reivindicaciones adjuntas. Todas las alternativas, modificaciones y equivalentes de los métodos sintéticos y ejemplos específicos se incluyen dentro del alcance de las reivindicaciones.

Las condiciones de reacción y tiempos de retención óptimos para cada etapa individual pueden variar dependiendo de los reactivos particulares empleados y los sustituyentes presentes en los reactivos usados. A menos que se especifique otra cosa, los disolventes, temperaturas y otras condiciones de reacción pueden seleccionarse fácilmente por un experto en la materia. Se proporcionan procedimientos específicos en la sección de Ejemplos sintéticos. Las reacciones pueden tratarse de una manera convencional, por ejemplo, eliminando el disolvente del residuo y purificando adicionalmente de acuerdo con metodologías conocidas de forma general en la técnica, tales como, pero sin limitación, cristalización, destilación, extracción, trituración y cromatografía. A menos que se describa lo contrario, los materiales de partida y reactivos están disponibles en el mercado o pueden prepararse por un experto en la materia a partir de materiales de partida disponibles en el mercado usando métodos descritos en la bibliografía química.

Los experimentos de rutina, incluyendo manipulación adecuada de las condiciones de reacción, reactivos y secuencia de la ruta sintética, protección de cualquier funcionalidad química que no es compatible con las condiciones de reacción, y desprotección en un punto adecuado en la secuencia de reacción del método se incluyen en el alcance de la invención. Los grupos protectores adecuados y los métodos para proteger y desproteger sustituyentes diferentes usando dichos grupos protectores adecuados son bien conocidos por los expertos en la materia; pueden encontrarse ejemplos de los mismos en T. Greene y P. Wuts, *Protecting Groups in Chemical Synthesis* (3^a ed.), John Wiley & Sons, NY (1999), que se incorpora en la presente memoria como referencia en su totalidad. La síntesis de los compuestos de la invención puede realizarse por métodos análogos a los descritos en los esquemas sintéticos descritos anteriormente en el presente documento y en ejemplos específicos.

Pueden prepararse materiales de partida, si no están disponibles en el mercado, por procedimientos seleccionados entre técnicas de química orgánica convencionales, técnicas que son análogas a la síntesis de compuestos conocidos estructuralmente similares o técnicas que son análogas a los esquemas descritos anteriormente o los procedimientos descritos en la sección de ejemplos sintéticos.

Cuando se necesita una forma ópticamente activa de un compuesto de la invención, ésta puede obtenerse realizando uno de los procedimientos descritos en el presente documento usando un material de partida ópticamente activo (preparado, por ejemplo, por inducción asimétrica de una etapa de reacción adecuada), o por resolución de una mezcla de los estereoisómeros del compuesto o intermedios, usando un procedimiento convencional (tal como separación cromatográfica, recristalización o resolución enzimática).

De forma análoga, cuando se necesita un isómero geométrico puro de un compuesto de la invención, éste puede obtenerse realizando uno de los procedimientos anteriores, usando un isómero geométrico puro como material de partida, o por resolución de una mezcla de los isómeros geométricos del compuesto o intermedios, usando un procedimiento convencional, tal como separación cromatográfica.

Datos biológicos

Inhibición de DGAT-1

La identificación de los compuestos de la invención como inhibidores de DGAT-1 se consiguió fácilmente usando un ensayo de exploración de alto rendimiento FlashPlate. En este ensayo, DGAT-1 humana recombinante que contiene una etiqueta de epítipo His₆ N-terminal se produjo en el sistema de expresión de baculovirus. Células de insecto (por ejemplo, Sf9 o High Five) se infectaron durante 24 a 72 horas y se recogieron mediante centrifugación. Los sedimentos celulares se resuspendieron en tampón de homogeneización [sacarosa 250 mM, Tris-HCl (pH 7,4) 10 mM, EDTA 1 mM] y se lisaron usando un aparato de homogeneización, tal como un Microfluidizador (pase único, 4 °C). Los detritos celulares se eliminaron mediante centrifugación a 10.000 x g durante 30 min y las membranas microsomales se recogieron mediante ultracentrifugación a 100.000 x g durante 30 min.

La actividad de DGAT-1 se determinó de la forma siguiente: Tampón de ensayo [HEPES 20 mM (pH 7,5), MgCl₂ 2 mM, BSA al 0,04%] que contiene 50 μM de sustrato de enzima (didecanoil glicerol) y 7,5 μM de sustrato de acil-CoA marcado radiactivamente [1-¹⁴C]decanoil-CoA) se añadió a cada pocillo de una FlashPlate de fosfolípido (PerkinElmer Life Sciences). Una alícuota pequeña de membrana (1 μg/pocillo) se añadió para iniciar la reacción, que se permitió que procediera durante 60 min. La reacción se terminó tras la adición de un volumen igual (100 μl) de isopropanol. Las placas se sellaron, se incubaron durante una noche y se realizó el recuento a la mañana siguiente en un Lector de Placa de Escintilación TopCount (PerkinElmer Life Science). La DGAT-1 cataliza la transferencia del grupo decanoilo marcado radiactivamente a la posición sn-3 de didecanoilglicerol. El tridecanoil

glicerol marcado radiactivamente resultante (tricaprina) se une preferentemente al revestimiento hidrófobo de la FlashPlate de fosfolípido. La proximidad del producto marcado radiactivamente al escintilador sólido incorporado en el fondo de la FlashPlate indujo liberación de flúor desde el escintilador, que se midió en el Lector de Placa TopCount. Se añadieron diversas concentraciones (por ejemplo 0,0001 μM , 0,00 μM , 0,01 μM , 0,1 μM , 1,0 μM , 10,0 μM) de los compuestos ilustrativos de la invención a pocillos individuales antes de la adición de membranas. Las potencias de inhibición de DGAT-1 para los compuestos de la presente invención se determinaron calculando los valores de CI_{50} definidos como la concentración de inhibidor desde la curva de dosis respuesta sigmoidea a la cual la actividad de la enzima se inhibió el 50%. Los compuestos de la presente invención fueron eficaces para inhibir actividad de DGAT-1 y por tanto son útiles como agentes terapéuticos para tratar afecciones y enfermedades que están asociadas con actividad de DGAT-1.

Tabla 1: Inhibición de DGAT-1 de compuestos de la presente invención (CI_{50} , μM)

0,00754	0,00772	0,01077	0,01104	0,01118	0,0133
0,0133	0,0143	0,0146	0,01535	0,01771	0,01855
0,01912	0,02689	0,028	0,03192	0,03236	0,033
0,03301	0,0333	0,03558	0,039	0,04538	0,04873
0,04973	0,05443	0,0602	0,061	0,06187	0,06317
0,06973	0,07075	0,07371	0,09735	0,1046	0,10806
0,11939	0,14815	0,1534	0,15414	0,20577	0,2751
0,321	0,32826	0,329	0,36042	0,40512	0,41522
0,44694	0,4603	0,483	0,48431	0,50815	0,522
0,5707	0,58654	0,61032	0,71215	0,77617	0,81507

15 Evaluación de la eficacia de compuesto sobre la reducción de excursión de quilomicrón en ratones DIO o CD1

El fin de este protocolo fue determinar el efecto de administración aguda de un compuesto sobre la excursión de quilomicrón inducida por un bolo de aceite de maíz en ratones delgados (ratones CD1, Jackson Laboratories) o ratones forzados a ser obesos mediante consumo *ad libitum* espontáneo de una dieta alta en grasas (Buhman, K. K. *et al.*, J Biol Chem. 2002, 277, 25474-25479). La obesidad inducida por la dieta (DIO) en roedores mimetiza aspectos claves de la obesidad humana y el síndrome metabólico. Se ha demostrado que los ratones DIO usados en este estudio son hiperinsulinémicos y resistentes a insulina, hiperleptinémicos y resistentes a leptina y tienen obesidad visceral marcada (para revisión acerca de ratones DIO véase Collins *et al.*, Physiol. Behav. 81: 243-248, 2004).

Los compuestos ilustrativos de la invención se dosificaron típicamente a 0,03 mg/kg, 0,3 mg/kg, 3 mg/kg o 10 mg/kg p.o. como una formulación en Tween 80 al 1% en agua una hora antes de la administración del bolo de aceite de maíz. Una hora después de que se hubo administrado el bolo, se tomaron muestras de plasma y se analizaron para determinar triglicéridos. Se consideró que los compuestos eran activos si el tratamiento con el fármaco daba como resultado una reducción >30% en triglicéridos en plasma en animales tratados con fármaco (medidos una hora después de la administración del bolo de aceite de maíz) con relación a los animales de control tratados con vehículo. En este modelo, los compuestos ilustrativos produjeron reducciones significativas en triglicéridos en plasma, con relación a los animales de control tratados con vehículo.

Los compuestos de la presente invención y las sales farmacéuticamente aceptables son útiles como agentes terapéuticos. Por consiguiente, una realización de la presente invención incluye un método para tratar las diversas afecciones en un sujeto que lo necesita (incluyendo mamíferos) que incluye administrar a dicho sujeto una cantidad del compuesto de fórmula (I) o una sal, profármaco o sal de un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, que es eficaz para tratar la afección diana o una composición farmacéutica que incluya la misma.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un método para tratar, retardar o prevenir las diversas afecciones en un paciente (tal como mamífero, preferentemente ser humano) que están mediadas por DGAT-1, que incluye administrar a dicho paciente un compuesto de fórmula (I) o una sal, profármaco o sal de un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéutica que incluye el mismo.

Otro aspecto de la presente invención proporciona métodos para la prevención, retardo o tratamiento de obesidad e inducción de pérdida de peso en un individuo que incluye administrar a dicho individuo un compuesto de la invención o su sal, profármaco, sal de un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéutica que incluye el mismo. Aún otro aspecto de la invención proporciona un método para prevenir ganancia de peso en un individuo administrando al menos un compuesto de la invención o su sal, profármaco, sal de un profármaco farmacéuticamente aceptable o una combinación del mismo, en una cantidad que es suficiente para prevenir

ganancia de peso.

La presente invención también se refiere al uso de compuestos de la presente invención para el tratamiento de enfermedades relacionadas con obesidad incluyendo dislipidemia asociada y otras complicaciones relacionados con la obesidad y el sobrepeso tales como, por ejemplo, cálculos biliares de colesterol, enfermedad de vesícula biliar, gota, cáncer (por ejemplo, de colon, de recto, de próstata, mamario, de ovario, de endometrio, de cérvix, de vesícula biliar y de conductos biliares), anormalidades menstruales, infertilidad, ovarios poliquísticos, osteoartritis y apnea del sueño así como también para varios usos farmacéuticos diferentes asociados con las mismas, tales como la regulación del apetito y la ingesta de alimentos, dislipidemia, hipertrigliceridemia, síndrome metabólico o Síndrome X, diabetes de tipo 2 (diabetes no dependiente de insulina), enfermedades ateroscleróticas tales como insuficiencia cardiaca, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, niveles de HDL bajos, hipertensión, enfermedad cardiovascular (incluyendo aterosclerosis, cardiopatía isquémica, arteriopatía coronaria e hipertensión), enfermedad cerebrovascular tal como apoplejía y enfermedad de vasos periféricos. Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles para tratar trastornos fisiológicos relacionados con, por ejemplo, regulación de sensibilidad a insulina, respuesta inflamatoria, esteatosis hepática, triacilglicéridos hepáticos elevados, enfermedad del hígado graso no alcohólico, esteatohepatitis no alcohólica, niveles de triacilglicéridos, HDL, LDL y colesterol en plasma y similares. El síndrome metabólico se caracteriza por un grupo de factores de riesgo metabólico en una persona. Tales factores incluyen, pero sin limitación, obesidad abdominal, dislipidemia aterogénica (trastornos de grasa en sangre tales como triglicéridos elevados, colesterol HDL bajo y colesterol LDL alto), presión arterial elevada, resistencia a insulina (o intolerancia a la glucosa), estado protrombótico (por ejemplo fibrinógeno o inhibidor del activador de plasminógeno 1 elevado en sangre) y estado proinflamatorio (por ejemplo proteína C reactiva elevada en la sangre). En una realización, la presente invención proporciona métodos para tratar los trastornos enumerados anteriormente en los que dichos métodos incluyen la etapa de administrar a un sujeto que lo necesita uno o más de los compuestos de la invención o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica que incluye el mismo. Los compuestos de la presente invención o sales farmacéuticamente aceptables del mismo o composiciones farmacéuticas que incluyen el mismo, también son útiles para la reducción del nivel de triglicéridos en plasma. Por tanto, en una realización, la presente invención proporciona un método para reducir triglicéridos en plasma en el sujeto (incluyendo mamífero) que lo necesita, en el que dicho método incluye la etapa de administrar al sujeto que lo necesita uno o más de los compuestos de la invención o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica que incluye el mismo.

El término "tratamiento" o "tratar" incluye cualquier proceso, acción, aplicación, terapia o similar, en el que a un sujeto, incluyendo ser humano, se proporciona ayuda médica con el objeto de mejorar la condición del sujeto, directamente o indirectamente o de reducir la progresión de una afección o trastorno en el sujeto.

Los compuestos de la invención o sales, profármacos, sales de profármacos farmacéuticamente aceptables o combinación de los mismos, se pueden administrar en solitario o en combinación (es decir, co-administrarse) con uno o más agentes farmacéuticos adicionales. La terapia de combinación incluye administración de una formulación de dosificación farmacéutica única que contiene uno o más de los compuestos de la invención o sales, profármacos, sales de profármacos de los mismos farmacéuticamente aceptables y uno o más agentes farmacéuticos adicionales, así como también la administración de los compuestos de la invención o sales, profármacos, sales de profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos y cada agente farmacéutico adicional, en su propia formulación de dosificación farmacéutica separada. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) o una sal, profármaco, sal o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable y uno o más agentes farmacéuticos adicionales, se pueden administrar al paciente en conjunto, en una composición de dosificación oral única que tiene una proporción fija de cada ingrediente activo, tal como un comprimido o cápsula; o cada agente se puede administrar en formulaciones de dosificación oral separadas.

Cuando se usan formulaciones de dosificación separadas, los compuestos de la invención (o sales, profármacos o sales de profármacos farmacéuticos de los mismos) y uno o más agentes farmacéuticos adicionales se pueden administrar básicamente al mismo tiempo (por ejemplo, simultáneamente) o en momentos escalonados por separado (por ejemplo, secuencialmente).

Por ejemplo, los compuestos de la invención (o sales, profármacos o sales de profármacos farmacéuticos de los mismos) se pueden usar en combinación con uno o más de los siguientes agentes farmacéuticos, incluyendo, pero sin limitación, fármacos antiobesidad incluyendo agonistas β -3 tales como CL-316,243; antagonistas y/o agonistas inversos de CB-1 (por ejemplo rimonabant); inhibidores de neuropéptido Y5; supresores del apetito, tales como, por ejemplo, sibutramina (Meridia); antagonistas de MCHR1 e inhibidores de lipasa, tales como, por ejemplo, orlistat (Xenical) y un compuesto de fármaco que modula la digestión y/o el metabolismo tal como fármacos que modulan la termogénesis, lipólisis, motilidad intestinal, absorción de grasa y saciedad.

Adicionalmente, los compuestos de la invención (o sales, profármacos o sales de profármacos farmacéuticos del mismo) se pueden administrar en combinación con uno o más de los siguientes agentes farmacéuticos incluyendo ligandos de PPAR (agonistas, antagonistas), secretagogos de insulina (por ejemplo, fármacos de sulfonilurea y secretagogos de no sulfonilurea), inhibidores de α -glucosidasa, sensibilizantes de insulina, compuestos de reducción de salida de glucosa hepática e insulina y derivados de insulina. Tales agentes se pueden administrar antes de,

simultáneamente con o a continuación de la administración de los compuestos de la invención. La insulina y los derivados de insulina incluyen formas de acción tanto prolongada como corta y formulaciones de insulina. Los ligandos de PPAR pueden incluir agonistas y/o antagonistas de cualquiera de los receptores de PPAR o combinaciones de los mismos. Por ejemplo, los ligandos de PPAR pueden incluir ligandos de PPAR- α , PPAR- γ , PPAR- δ o cualquier combinación de dos o tres de los receptores de PPAR. Los ligandos de PPAR incluyen, por ejemplo, rosiglitazona, troglitazona y pioglitazona. Los fármacos de sulfonilurea incluyen, por ejemplo, gliburida, glimepirida, clorpropamida, tolbutamida y glipicida. Los inhibidores de α -glucosidasa incluyen acarbosa, miglitol y voglibosa. Los sensibilizantes de insulina incluyen agonistas de PPAR- γ tales como las glitazonas (por ejemplo, troglitazona, pioglitazona, englitazona, MCC-555, rosiglitazona y similares) y otros compuestos de tiazolidinediona y no tiazolidinedionas; biguanidas tales como metformina y fenformina; inhibidores de proteína tirosina fosfatasa-1 B (PP-1B); inhibidores de dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV) (por ejemplo, sitagliptina) e inhibidores de 11beta-HSD. Los compuestos reductores de salida de glucosa hepática incluyen antagonistas de glucagón y metformina, tales como Glucophage y Glucophage XR. Los secretagogos de insulina incluyen fármacos de sulfonilurea y de no sulfonilurea: GLP-1, GIP, PACAP, secretina y derivados de los mismos; nateglinida, meglitinida, repaglinida, glibenclamida, glimepirida, clorpropamida, glipicida. GLP-1 incluye derivados de GLP-1 con semividas más largas que GLP-1 nativo, tales como, por ejemplo, GLP-1 derivatizado con ácidos grasos y exendina.

Los compuestos de la invención (o sales, profármacos o sales de profármacos farmacéuticos del mismo) también se pueden usar en métodos de la invención en combinación con uno o más agentes farmacéuticos incluyendo, pero sin limitación, inhibidores de HMG-CoA reductasa, ácido nicotínico (por ejemplo, Niaspan), compuestos reductores de ácidos grasos (por ejemplo, acipimox); fármacos reductores de lípidos (por ejemplo, ésteres de estanol, glicósidos de esteroles tales como tiquesida y azetidinonas tales como ezetimiba), inhibidores de ACAT (tales como avasimiba), secuestrantes de ácidos biliares, inhibidores de la recaptación de ácido biliar, inhibidores del transporte de triacilglicéridos microsomal y derivados de ácido fibrótico. Los inhibidores de HMG-CoA reductasa incluyen, por ejemplo, estatina tales como lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rivastatina, itavastatina, cerivastatina y ZD-4522. Los derivados de ácido fibrótico incluyen, por ejemplo, clofibrato, fenofibrato, bezafibrato, ciprofibrato, beclofibrato, etofibrato y gemfibrozil. Los secuestrantes incluyen, por ejemplo, colestiramina, colestipol y derivados dialquilaminoalquilo de un dextrano reticulado.

Los compuestos de la invención (o sales, profármacos o sales de profármacos farmacéuticos de los mismos) también se pueden usar en combinación con fármacos antihipertensivos, tales como, por ejemplo, bloqueantes β e inhibidores de ACE. Los ejemplos de agentes antihipertensivos adicionales para uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen bloqueantes del canal de calcio (de tipo L y tipo T; por ejemplo, diltiazem, verapamil, nifedipina, amlodipina y mibefradil), diuréticos (por ejemplo, clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, triclorometiazida, politiazida, benzotiazida, ácido etacrínico, tricrinafen, clortalidona, furosemida, musolimina, bumetanida, triamtereno, amilorida, espironolactona), inhibidores de renina, inhibidores de ACE (por ejemplo, captopril, zofenopril, fosinopril, enalapril, ceranopril, cilazapril, delapril, pentopril, quinapril, ramipril, lisinopril), antagonistas del receptor de AT-1 (por ejemplo, losartan, irbesartan, valsartan), antagonistas receptor de ET (por ejemplo, sitaxsentan, atrisentan, inhibidores de endopeptidasa neutra (NEP), inhibidores de vasopepsidasa (inhibidores dobles de NEP-ACE) (por ejemplo, omapatrilat y gemopatrilat) y nitratos.

Los compuestos de la presente invención también se pueden coadministrar con un mimético de incretina tal como, pero sin limitación, exenatida.

Los compuestos de la presente invención (o sales, profármacos o sales de profármacos farmacéuticos de los mismos) se pueden utilizar para conseguir el efecto farmacológico deseado mediante la administración a un sujeto que lo necesita en una composición farmacéutica formulada de forma apropiada. Un sujeto, por ejemplo, puede ser un mamífero, incluyendo un ser humano, que necesita tratamiento para una afección o enfermedad particular. Por lo tanto la presente invención incluye composiciones farmacéuticas que están incluidas en una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto (o sales, profármacos o sales de profármacos farmacéuticos de los mismos) identificado por los métodos descritos en el presente documento, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los compuestos identificados por los métodos descritos en el presente documento se pueden administrar con un vehículo farmacéuticamente aceptable usando cualquier forma unitaria de dosificación convencional eficaz, por ejemplo, preparaciones de liberación inmediata y temporalizada, por vía oral, por vía parenteral, por vía tópica o similares.

Las composiciones farmacéuticas se pueden formular para administración oral en forma sólida o líquida, para inyección parenteral o para administración rectal.

La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" como se usa en el presente documento, significa una carga no tóxica, sólida, semisólida o líquida, diluyente, material de encapsulación o auxiliar de formulación de cualquier tipo. Los ejemplos de excipientes terapéuticamente adecuados incluyen azúcares; celulosa y derivados de la misma; aceite; glicoles; soluciones; agentes de tamponamiento, colorantes, de liberación, de revestimiento, edulcorantes, saporíferos y de perfume; y similares. Estas composiciones terapéuticas se pueden administrar por vía parenteral,

por vía intracisternal, por vía oral, por vía rectal, por vía intravenosa o por vía intraperitoneal.

5 Las formas de dosificación líquidas para administración oral de los presentes compuestos incluyen formulaciones de las mismas como emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires. Adicionalmente a los compuestos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes y/o agentes solubilizantes o emulsionantes. Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales pueden incluir agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, saporíferos y de perfume.

10 Las preparaciones inyectables de los presentes compuestos incluyen soluciones, suspensiones o emulsiones acuosas y oleaginosas estériles e inyectables, cualquiera de las cuales se puede formular opcionalmente con diluyentes, dispersantes, humectantes o agentes de suspensión parenteralmente adecuados. Estas preparaciones inyectables se pueden esterilizar por filtración a través de un filtro que retiene bacterias o formularse con agentes esterilizantes que se disuelven o se dispersan en el medio inyectable.

15 La inhibición de DGAT-1 mediante los compuestos de la presente invención se puede retardar usando una suspensión líquida o un material cristalino o amorfo con una solubilidad al agua baja. La velocidad de absorción de los compuestos depende de su velocidad de disolución la cual, a su vez, depende de su cristalinidad. La absorción retardada de un compuesto administrado por vía parenteral se puede conseguir disolviendo o suspendiendo el compuesto en aceite. Las formas de liberación prolongada inyectables de los compuestos también se pueden preparar microencapsulando el mismo en polímeros biodegradables. Dependiendo de la proporción de compuesto a polímero y de la naturaleza del polímero empleado, se puede controlar la velocidad de liberación. Las formulaciones inyectables de liberación prolongada también se preparan atrapando los compuestos en liposomas o microemulsiones que son compatibles con tejidos corporales.

25 Las formas de dosificación sólidas para administración oral de los presentes compuestos incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas, el compuesto se mezcla con al menos un excipiente inerte terapéuticamente adecuado tal como un vehículo, carga, diluyente, agentes disgregante, agente de retardo de solución, agente humectante, absorbente o lubricante. Con cápsulas, comprimidos y píldoras, el excipiente también puede contener agentes de tamponamiento. Los supositorios para administración rectal se pueden preparar mezclando los compuestos con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ordinaria pero líquido en el recto.

35 Los presentes compuestos se pueden microencapsular con uno o más de los excipientes descritos previamente. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con revestimientos y cubiertas tales como entéricas y de control de liberación. En estas formas, los compuestos se pueden mezclar con al menos un diluyente inerte y pueden incluir opcionalmente lubricantes de formación de comprimidos y ayudas. Las cápsulas también pueden contener opcionalmente agentes opacificantes que retardan la liberación de los compuestos en una parte deseada del tracto intestinal.

40 Los parches transdérmicos tienen la ventaja añadida de proporcionar administración controlada de los presentes compuestos al organismo. Tales formas de dosificación se prepararan disolviendo o dispersando los compuestos en el medio apropiado. Los potenciadores de absorción también se pueden usar para aumentar el flujo de los compuestos a través de la piel y la velocidad de absorción se puede controlar proporcionando una membrana de control de velocidad o dispersando los compuestos en una matriz polimérica o gel.

45 Los compuestos de la invención se pueden usar en la forma de sales, ésteres o amidas farmacéuticamente aceptables obtenidos a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos. La expresión "sales, ésteres y amidas farmacéuticamente aceptables", como se usa en el presente documento, incluye sales, zwitteriones, ésteres y amidas de compuestos divulgados en el presente documento que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica y similares, que están en consonancia con una proporción de beneficio/riesgo razonable y que son eficaces para su uso pretendido.

55 Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Las sales pueden prepararse durante el aislamiento y purificación finales de los compuestos o por separado, haciendo reaccionar un grupo amino de los compuestos con un ácido adecuado. Las sales representativas incluyen acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, formiato, isotionato, fumarato, lactato, malato, maleato, metanosulfonato, naftilenosulfonato, nicotinato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, oxalato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tricloroacético, trifluoroacético, glutamato, paratoluenosulfonato, undecanoato, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico y similares. Los grupos amino de los compuestos también pueden cuaternizarse con cloruros, bromuros y yoduros de alquilo, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, laurilo, misristilo, estearilo y similares.

65 Pueden prepararse sales de adición básicas durante el aislamiento y purificación finales de los compuestos de la presente invención por reacción de un grupo carboxilo con una base adecuada, tal como el hidróxido, carbonato o

bicarbonato de un catión metálico, tal como litio, sodio, potasio, calcio, magnesio o aluminio, o una amina primaria, secundaria o terciaria. Las sales de amina cuaternaria obtenidas a partir de metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, etilamina, tributilamina, piridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, dicitlohexilamina, procaína, dibencilamina, N,N-dibencilfenetilamina, 1-efenamina, y N,N'-dibenciletilendiamina, etilenodiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina, piperazina y similares, se contemplan como que están dentro del alcance de la presente invención.

La expresión "éster farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a ésteres de compuestos de la invención que se hidrolizan *in vivo* e incluyen aquellos que se descomponen fácilmente en el cuerpo humano para dejar el compuesto precursor o una sal del mismo. Los ejemplos de éster no tóxicos y farmacéuticamente aceptables de la invención incluyen ésteres de alquilo C₁₋₆ y ésteres de cicloalquilo C₅₋₇, aunque se prefieren ésteres de alquilo C₁₋₄. Pueden prepararse ésteres de los compuestos de la invención de acuerdo con métodos convencionales. Pueden agregarse ésteres farmacéuticamente aceptables sobre grupos hidroxilo por reacción del compuesto que contiene el grupo hidroxilo con ácido y una ácido alquilcarboxílico, tal como ácido acético, o con ácido y un ácido arilcarboxílico, tal como ácido benzoico. En el caso de compuestos que contienen grupos de ácido carboxílico, los ésteres farmacéuticamente aceptables se preparan a partir de compuestos que contienen los grupos de ácido carboxílico, por reacción del compuesto con una base, tal como trietilamina, y un haluro de alquilo, triflato de alquilo, por ejemplo, con yoduro de metilo, yoduro de bencilo, yoduro de ciclopentilo. Éstos también pueden prepararse por reacción del compuesto con un ácido, tal como ácido clorhídrico y un ácido alquilcarboxílico, tal como ácido acético, o con ácido y un ácidos arilcarboxílico, tal como ácido benzoico.

La expresión "amida farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a amida no tóxicas de la invención obtenidas a partir de amoniaco, alquilaminas C₁₋₆ primarias y dialquilaminas C₁₋₆ secundarias. En el caso de aminas secundarias, la amina también puede estar en forma de un heterociclo de 5 ó 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno. Se prefieren amidas obtenidas a partir de amoniaco, alquilamidas C₁₋₃ primarias y dialquilamidas C₁₋₂ secundarias. Pueden prepararse amidas de los compuestos de la invención de acuerdo con métodos convencionales. Pueden prepararse amidas farmacéuticamente aceptables a partir de compuestos que contiene grupos amina primarios y secundarios por reacción del compuesto que contiene el grupo amino con un alquilo anhídrido, arilo anhídrido, haluro de acilo o haluro de aroilo. En el caso de compuestos que contienen grupos de ácido carboxílico, los ésteres farmacéuticamente aceptables se preparan a partir de compuestos que contienen los grupos de ácido carboxílico, por reacción del compuesto con una base, tal como trietilamina, un agente de deshidratación, tal como dicitlohexil carbodiimida o carbonil diimidazol, y una alquilamina, dialquilamina, por ejemplo con metilamina, dietilamina, piperidina. Éstos también pueden prepararse por reacción del compuesto con un ácido, tal como ácido sulfúrico y un ácido alquilcarboxílico, tal como ácido acético, o con ácido y un ácido arilcarboxílico, tal como ácido benzoico, en condiciones de deshidratación con adición de tamices moleculares. La composición puede contener un compuesto de la invención en forma de un profármaco farmacéuticamente aceptable.

La expresión "profármaco farmacéuticamente aceptable" o "profármaco" como se usa en el presente documento, representa aquellos profármacos de los compuestos de la invención que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica y similares, en consonancia con una proporción de beneficio/riesgo razonable y son eficaces para su uso pretendido. Los profármacos de la invención se pueden transformar rápidamente *in vivo* en un compuesto precursor de la invención, por ejemplo, mediante hidrólisis en sangre. Una descripción exhaustiva se proporciona en T. Higuchi y V. Stella, Prodrugs as Novel Delivery Systems, V. 14 de la Serie A.C.S. Symposium y en Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press (1987).

Los trastornos que se pueden tratar o prevenir en un paciente administrando al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto (o sales, profármacos o sales de profármacos farmacéuticos del mismo) de la presente invención en una cantidad tal y durante un tiempo tal como sea necesario para conseguir el resultado deseado. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", se refiere a una cantidad suficiente de un compuesto de la invención para aliviar de forma eficaz trastornos mediante la inhibición de DGAT-1 a una proporción beneficio/riesgo razonable aplicada a cualquier tratamiento médico. El nivel de dosis terapéuticamente eficaz específico para cualquier paciente particular puede depender de una diversidad de factores incluyendo el trastorno que se esté tratando y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; el tiempo de administración, la vía de administración, la velocidad de excreción; la duración del tratamiento; y fármacos usados en terapia de combinación o coincidente.

La dosis diaria total de los compuestos de la presente invención necesaria para inhibir la acción de DGAT-1 en dosis únicas o divididas puede ser en cantidades, por ejemplo, desde aproximadamente 0,01 a 50 mg/kg de peso corporal. En un intervalo más preferido, los compuestos de la presente invención inhiben la acción de DGAT-1 en dosis únicas o divididas desde aproximadamente 0,05 hasta 25 mg/kg de peso corporal. Las composiciones de dosis única pueden contener tales cantidades o dosis submúltiples de las mismas de los compuestos de la presente invención para formar la dosis diaria. En general, los regímenes de tratamiento incluyen administración a un paciente que necesita tal tratamiento desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 1000 mg de los compuestos por día

en dosis únicas o múltiples.

Los compuestos identificados por los métodos descritos en el presente documento se pueden administrar como el agente farmacéutico único o en combinación con uno o más agentes farmacéuticos diferentes cuando la combinación no provoca efectos secundarios inaceptables. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden combinar con agentes antiobesidad o con antidiabéticos conocidos u otra indicación y similares. Por tanto, la presente invención también incluye composiciones farmacéuticas que están formadas por una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto identificado por los métodos descritos en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un vehículo farmacéuticamente aceptable y uno o más agentes farmacéuticos como se divulga en el presente documento anteriormente.

Ejemplos

Ejemplo 1

6-[(4-aminofenil)etnil]-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 4B, sustituyendo el 1-etinilciclopentanol usado en el Ejemplo 4B por la 4-etinilanilina disponible en el mercado. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,56 (s, 1H), 8,44 (s a, 2H), 7,40 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,67 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,51 (s a, 2H), 2,59 (s, 3H). MS (ESI) m/z 265 (M+H) $^+$.

Ejemplo 2

6-(ciclohexiletinil)-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 4B, sustituyendo el 1-etinilciclopentanol usado en el Ejemplo 4B por el etinilciclohexano disponible en el mercado. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,47 (s, 1H), 8,26 (s a, 2H), 2,79-2,69 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 1,93-1,81 (m, 2H), 1,63-1,77 (m, 2H), 1,64-1,28 (m, 6H). MS (ESI) m/z 256 (M+H) $^+$.

Ejemplo 3

5-metil-6-(4-fenilbut-1-inil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 4B, sustituyendo el 1-etinilciclopentanol usado en el Ejemplo 4B por el but-3-inilbenceno disponible en el mercado. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,40 (s, 1H), 8,12 (s a, 2H), 7,35-7,29 (m, 5H), 2,97-2,88 (m, 2H), 2,86-2,78 (m, 2H), 2,39 (s, 3H). MS (ESI) m/z 278 (M+H) $^+$.

Ejemplo 4

1-[(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)etnil]ciclopentanol

Ejemplo 4A

6-yodo-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina

A una mezcla en agitación de 3,05 g (20,4 mmol) de 5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina (preparada como se describe en Kano; Makisumi; Chem. Pharm. Bull.; 6; 1958; 583, 585) en 50 ml de ácido acético a temperatura ambiente se le añadió NaI (3,2 g, 21,5 mmol). Después, se añadió en porciones cloramina-T trihidrato (6,0 g, 21,5 mmol). Después, la mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mayor parte del disolvente orgánico se retiró en un evaporador rotatorio. La mezcla se recogió en 40 ml de CH_3CN y se filtró. El sólido recogido se lavó con éter dietílico y se secó en un horno de vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (4,93 g, rendimiento del 88%).

Ejemplo 4B

1-[(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)etnil]ciclopentanol

Se pesaron el Ejemplo 4A (350 mg, 1,27 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (38 mg, 0,64 mmol) y CuI (21 mg, 0,13 mmol) en un tubo a presión. Se añadió CH_3CN (10 ml) y el nitrógeno se burbujeó. Después, se añadieron secuencialmente 1-etinilciclopentanol (180 mg, 1,91 mmol) y trietilamina (382 μl , 3,18 mmol). Después, el tubo a presión se cerró y se calentó a 110 $^\circ\text{C}$ durante 20 min. Después, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo (15 ml) y salmuera (10 ml). La capa acuosa se extrajo una vez con acetato de etilo (15 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO_4 y se concentró al vacío. El

residuo se purificó por HPLC de fase inversa (columna C-18, eluyendo con un gradiente de CH₃CN al 5-100% en 10 mM de acetato amónico (ac.)) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (140 mg, rendimiento del 43%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,42 (s, 1H), 8,14 (s a, 2H), 5,36 (s, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,05-1,84 (m, 4H), 1,83-1,62 (m, 4H). MS (ESI) m/z 258 (M+H)⁺.

5

Ejemplo 5

1-[(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)etnil]ciclohexanol

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 4B, sustituyendo el 1-etinilciclopentanol que se ha usado en el Ejemplo 4B por el 1-etinil-1-ciclohexanol disponible en el mercado. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,43 (s, 1H), 8,19 (s a, 2H), 5,53 (s, 1H), 3,29 (s, 3H), 1,96-1,83 (m, 2H), 1,75-1,43 (m, 6H), 1,29-1,10 (m, 2H). MS (ESI) m/z 272 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 6

4-[(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)etnil]tetrahidro-2H-piran-4-ol

Ejemplo 6A

20

4-Etinil-tetrahidro-piran-4-ol

25 Se añadió gota a gota una solución de cloruro de etinilmagnesio en tetrahidrofurano (0,5 M, 12 ml, 6,0 mmol) con refrigeración en un baño de hielo-agua a una solución de tetrahidro-4H-piran-4-ona (0,496 g, 5,0 mmol) en éter dietílico (300 ml) durante 15 min. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10,0 ml) y la mezcla se extrajo con éter (2 x 20 ml). Las capas de éter se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (20 ml), después se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para dar 4-etinil-tetrahidro-piran-4-ol en forma de un aceite incoloro que solidificó después de un periodo de reposo. (0,60 g, rendimiento del 96,2%).

30

Ejemplo 6B

4-[(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)etnil]tetrahidro-2H-piran-4-ol

35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 4B, sustituyendo el 1-etinilciclopentanol que se ha usado en el Ejemplo 4B por el Ejemplo 6A. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,52 (s, 1H), 8,31 (s a, 2H), 3,89-3,75 (m, 2H), 3,63-3,51 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,10-1,89 (m, 2H), 1,79-1,63 (m, 2H). MS (ESI) m/z 274 (M+H)⁺.

40 Ejemplo 7

4-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-ciclopentilbut-3-in-2-ol

Ejemplo 7A

45

2-ciclopentilbut-3-in-2-ol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 6A, sustituyendo el tetrahidro-4H-piran-4-ona que se ha usado en el Ejemplo 6A por 1-ciclopentil-etanona.

50

Ejemplo 7B

4-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-ciclopentilbut-3-in-2-ol

55 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 4B, sustituyendo el 1-etinilciclopentanol que se ha usado en el Ejemplo 4B por el Ejemplo 7A. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,47 (s, 1H), 8,21 (s a, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,17-2,03 (m, 1H), 1,81-1,43 (m, 8H), 1,46 (s, 3H). MS (ESI) m/z 286 (M+H)⁺.

60 Ejemplo 8

4-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-fenilbut-3-in-2-ol

65 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 4B, sustituyendo el 1-etinilciclopentanol que se ha usado en el Ejemplo 4B por el 2-fenil-3-butin-2-ol disponible en el

mercado. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,45 (s, 1H), 8,26 (s a, 2H), 7,67 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,39 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,28 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 2,54 (s, 3H), 1,75 (s, 3H). MS (ESI) m/z 294 (M+H) $^+$.

Ejemplo 9

5

4-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1,1,1-trifluoro-2-fenilbut-3-in-2-ol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 4B, sustituyendo el 1-etinilciclopentanol que se ha usado en el Ejemplo 4B por el 1,1,1-trifluoro-2-fenil-3-butin-2-ol disponible en el mercado. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,49 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,79-7,72 (m, 2H), 7,54-7,42 (m, 3H), 2,60 (s, 3H). MS (ESI) m/z 348 (M+H) $^+$.

10

Ejemplo 10

15 3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1,1-difenilprop-2-in-1-ol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 4B, sustituyendo el 1-etinilciclopentanol que se ha usado en el Ejemplo 4B por el 1,1-difenil-2-propin-1-ol disponible en el mercado. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,48 (s, 1H), 8,28 (s a, 2H), 7,68-7,62 (m, 2H), 7,47-7,21 (m, 6H), 7,04-7,00 (m, 1H), 2,59 (s, 3H). MS (ESI) m/z 356 (M+H) $^+$.

20

Ejemplo 11

25 3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1-fenilprop-2-in-1-ol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 4B, sustituyendo el 1-etinilciclopentanol que se ha usado en el Ejemplo 4B por el 1-fenil-2-propin-1-ol disponible en el mercado. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,43 (s, 1H), 8,28 (s a, 2H), 7,60-7,55 (m, 2H), 7,44-7,36 (m, 3H), 7,34-7,27 (m, 1H), 6,08 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 5,68 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 2,50 (s, 3H). MS (ESI) m/z 280 (M+H) $^+$.

30

Ejemplo 12

6-(3-ciclohexilprop-1-inil)-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina

35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 4B, sustituyendo el 1-etinilciclopentanol que se ha usado en el Ejemplo 4B por el 3-ciclohexil-1-propina disponible en el mercado. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,47 (s, 1H), 8,27 (s a, 2H), 2,43 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,89-1,50 (m, 5H), 1,34-0,99 (m, 6H). MS (ESI) m/z 270 (M+H) $^+$.

40

Ejemplo 13

3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1-ciclopropil-1-fenilprop-2-in-1-ol

Ejemplo 13A

45

1-ciclopropil-1-fenilprop-2-in-1-ol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 6A, sustituyendo la ciclopropil (fenil)metanonafortetrahidro-4H-piran-4-ona que se ha usado en el Ejemplo 6A.

50

Ejemplo 13B

3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1-ciclopropil-1-fenilprop-2-in-1-ol

55 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 4B, sustituyendo el 1-etinilciclopentanol que se ha usado en el Ejemplo 4B por el Ejemplo 13A. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,47 (s, 1H), 8,30 (s a, 2H), 7,74-7,68 (m, 2H), 7,44-7,37 (m, 3H), 7,35-7,27 (m, 1H), 6,69 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 2,61 (s, 3H), 3,63 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,71 (m, 2H). MS (ESI) m/z 320 (M+H) $^+$.

60

Ejemplo 14

6-[(4-metoxifenil)etinil]-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina

65 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 4B, sustituyendo el 1-etinilciclopentanol que se ha usado en el Ejemplo 4B por 1-etinil-4-metoxibenceno. ^1H RMN (300

MHz, DMSO-d₆) δ 8,52 (s a, 2H), 8,50 (s, 1H), 7,63 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,61 (s, 3H). MS (ESI) m/z 280 (M+H)⁺.

Ejemplo 15

5 3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[5-a]pirimidin-6-il)-1,1-bis(4-clorofenil)prop-2-in-1-ol

Ejemplo 15A

10 1,1-bis(4-clorofenil)prop-2-in-1-ol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 6A, sustituyendo la tetrahidro-4H-piran-4-ona que se ha usado en el Ejemplo 6A por bis(4-clorofenil)metanona.

15 Ejemplo 15B

3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1,1-bis(4-clorofenil)prop-2-in-1-ol

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 4B, sustituyendo el 1-etinilciclopentanol que se ha usado en el Ejemplo 4B por el Ejemplo 15A. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,47 (s, 1H), 8,31 (s a, 2H), 7,64 (d, J = 8,8 Hz, 4H), 7,42 (d, J = 8,8 Hz, 4H), 7,12 (s a, 1H), 2,56 (s, 3H). MS (ESI) m/z 424 (M+H)⁺.

Ejemplo 16

25 5-metil-6-(3-morfolin-4-il-3-fenilprop-1-inil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina

30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 4B, sustituyendo el 1-etinilciclopentanol que se ha usado en el Ejemplo 4B por 4-(1-fenil-prop-2-inil)-morfolina (preparada como se describe en Ahn, Jin Hee; Joung, Meyoung Ju; Yoon, Nung Min; J. Org. Chem.; EN; 64; 2; 1999; 488-492). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,49 (s, 1H), 7,99-7,94 (m, 1H), 7,74-7,65 (m, 1H), 7,63-7,42 (m, 4H), 3,81-3,66 (m, 4H), 3,15-2,90 (m, 4H), 2,60 (s, 3H). MS (ESI) m/z 349 (M+H)⁺.

Ejemplo 17

35 3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1-(1-metilciclohexil)-1-fenilprop-2-in-1-ol

Ejemplo 17A

40 1-(1-metilciclohexil)-1-fenilprop-2-in-1-ol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 6A, sustituyendo la tetrahidro-4H-piran-4-ona que se ha usado en el Ejemplo 6A por (1-metil-ciclohexil)-fenil cetona (preparada como se describe en Rouzaud, J. *et al.*; BSCFAS; Bull. Soc. Chim. Fr.; FR; 1965; 2030-2037).

45 Ejemplo 17B

3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1-(1-metilciclohexil)-1-fenilprop-2-in-1-ol

50 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 4B, sustituyendo el 1-etinilciclopentanol que se ha usado en el Ejemplo 4B por el Ejemplo 17A. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,47 (s, 1H), 8,20 (s a, 2H), 7,63-7,56 (m, 2H), 7,42-7,23 (m, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,74-1,46 (m, 4H), 1,46-0,90 (m, 6H), 0,93 (s, 3H). MS (ESI) m/z 376 (M+H)⁺.

55 Ejemplo 18

3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1-(3,4'-dicloro-1,1'-bifenil-4-il)prop-2-in-1-ol

Ejemplo 18A

60 1-(3,4'-diclorobifenil-4-il)prop-2-in-1-ol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 6A, sustituyendo la tetrahidro-4H-piran-4-ona que se ha usado en el Ejemplo 6A por 3,4'-diclorobifenil-4-carboxaldehído (preparado como se describe en el documento WO2001039773A1).

65

Ejemplo 18B

3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1-(3,4'-dicloro-1,1'-bifenil-4-il)prop-2-in-1-ol

- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 4B, sustituyendo el 1-etinilciclopentanol que se ha usado en el Ejemplo 4B por el Ejemplo 18A. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,47 (s, 1H), 8,30 (s a, 2H), 7,68-7,60 (m, 4H), 7,46-7,39 (m, 4H), 7,13 (m, 1H), 2,56 (s, 3H). MS (ESI) m/z 424, 426, 428 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 19

1-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(1,1'-bifenil-4-il)-4,4-dimetilpent-1-in-3-ol

Ejemplo 19A

15

3-(bifenil-4-il)-4,4-dimetilpent-1-in-3-ol

- El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 6A, sustituyendo la tetrahidro-4H-piran-4-ona que se ha usado en el Ejemplo 6A por 4-bifenil-terc-butil cetona (preparada como se describe en Tsuji, Yutaka; Fujio, Mizue; Tsuno, Yuhō; Bull. Chem. Soc. Jpn.; 63; 3; 1990; 856-866).

Ejemplo 19B

1-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(1,1'-bifenil-4-il)-4,4-dimetilpent-1-in-3-ol

25

- El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 4B, sustituyendo el 1-etinilciclopentanol que se ha usado en el Ejemplo 4B por el Ejemplo 19A. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,45 (s, 1H), 8,20 (s a, 2H), 7,74-7,63 (m, 6H), 7,51-7,31 (m, 3H), 6,19 (s, 1H), 2,67 (s, 3H), 1,05 (s, 9H). MS (ESI) m/z 412 (M+H)⁺.

30

Ejemplo 20

4-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-hidroxi-2-fenilbut-3-inoato de metilo

35 Ejemplo 20A

2-hidroxi-2-fenilbut-3-inoato de metilo

- El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 6A, sustituyendo la tetrahidro-4H-piran-4-ona que se ha usado en el Ejemplo 6A por benzoilformiato de metilo.

Ejemplo 20B

4-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-hidroxi-2-fenilbut-3-inoato de metilo

45

- El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 4B, sustituyendo el 1-etinilciclopentanol que se ha usado en el Ejemplo 4B por el Ejemplo 20A. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,45 (s, 1H), 8,20 (s a, 2H), 7,75-7,22 (m, 5H), 3,68 (s, 3H), 2,58 (s, 3H). MS (ESI) m/z 338 (M+H)⁺.

50 Ejemplo 21

N-{1-[(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)etnil]ciclohexil}-3-clorobencenosulfonamida

Ejemplo 21A

55

3-cloro-N-(1-etinilciclohexil)bencenosulfonamida

- A una solución de 1-etinilciclohexanamina (40 mg, 0,32 mmol) en CH₂Cl₂ se le añadió trietilamina (68 ml, 0,48 mmol) seguido de cloruro de 3-clorobencenosulfonilo (68,2 mg, 0,32 mmol). Después de 30 min, la mezcla se repartió entre acetato de etilo y HCl ac. 3 N. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ sat. y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (90 mg, rendimiento del 93%).

Ejemplo 21 B

65

N-{1-[(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)etnil]ciclohexil}-3-clorobencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 4B, sustituyendo el 1-etinilciclopentanol que se ha usado en el Ejemplo 4B por el Ejemplo 21A. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,47 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,80-7,28 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), 2,11 -1,99 (m, 2H), 1,79-1,38 (m, 6H), 1,32-1,10 (m, 2H). MS (ESI) m/z 445 (M+H)⁺.

5

Ejemplo 22

N-{4-[(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)etnil]fenil}-N'-(3-clorofenil)urea

10 A una solución agitada del Ejemplo 1 (10 mg, 0,038 mmol) en 1,0 ml de CH₃CN se le añadieron isocianato de 3-cloro-fenilo (6,4 mg, 0,046 mmol) y trietilamina (8 μl, 0,057 mmol). La mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se purificó por HPLC de fase inversa (columna C-18, eluyendo con un gradiente de CH₃CN al 5-100% en ácido trifluoroacético al 0,1%) para dar el compuesto del título en forma de su sal del ácido trifluoroacético (3,5 mg, rendimiento del 17,3%). MS (ESI) m/z 416, 418(M+H)⁺.

15

Ejemplo 23

(1R,4R)-2-[(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)etnil]-1,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]heptan-2-ol

20 Ejemplo 23A

(1R,4R)-2-etnil-1,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]heptan-2-ol

25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 6A, sustituyendo la tetrahidro-4H-piran-4-ona que se ha usado en el Ejemplo 6A por (±)-canfor.

Ejemplo 23B

(1R,4R)-2-[(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)etnil]-1,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]heptan-2-ol

30

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 4B, sustituyendo el 1-etinilciclopentanol que se ha usado en el Ejemplo 4B por el Ejemplo 23A. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,43 (s, 1H), 8,23 (s a, 2H), 5,55 (s, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,24-2,14 (m, 2H), 1,96-1,83 (m, 3H), 1,78-1,63 (m, 3H), 1,54-1,41 (m, 2H), 1,20-1,09 (m, 2H), 1,08 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,86 (s, 3H). MS (ESI) m/z 326 (M+H)⁺.

35

Ejemplo 24

(1Z)-2-[3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)prop-2-inil]-4-terc-butilciclohexanona oxima

40

Ejemplo 24A

(Z)-4-terc-butil-2-(prop-2-inil)ciclohexanona oxima

45 Una mezcla de 4-terc-butil-2-prop-2-inil-ciclohexanona (50 mg, 0,26 mmol) (preparada como se describe en Dufey, P.; Bull. Soc. Chim. Fr.; 1968, 4653-4662) en 1,0 ml de etanol se calentó a reflujo con clorhidrato de hidroxilamina (25 mg, 0,36 mmol) y piridina (0,25 ml, exceso) durante 3 h. Después, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y HCl ac. 3 N. Las capas orgánicas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (50 mg, rendimiento del 93%).

50

Ejemplo 24B

(1Z)-2-[3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)prop-2-inil]-4-terc-butilciclohexanona oxima

55

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 4B, sustituyendo el 1-etinilciclopentanol que se ha usado en el Ejemplo 4B por el Ejemplo 24A. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,42 (s, 1H), 8,15 (s a, 2H), 3,02-2,90 (m, 1H), 2,80-2,69 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,60-2,22 (m, 2H), 1,93-1,79 (m, 1H), 1,66-0,95 (m, 3H), 0,87 (s, 9H). MS (ESI) m/z 355 (M+H)⁺.

60

Ejemplo 25

4-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(4-isopropil-2-metilciclopentil)but-3-in-2-ol

65 Ejemplo 25A

2-(4-isopropil-2-metilciclopentil)but-3-in-2-ol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 6A, sustituyendo la tetrahidro-4H-piran-4-ona que se ha usado en el Ejemplo 6A por 1-(4-isopropil-2-metilciclopentil)etanona (preparada como se describe en Roger, A. *et al.* Bull. Soc. Chim. Fr. 1967,3030-3037).

Ejemplo 25B

4-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(4-isopropil-2-metilciclopentil)but-3-in-2-ol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 4B, sustituyendo el 1-etinilciclopentanol que se ha usado en el Ejemplo 4B por el Ejemplo 25A. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,46 (s, 1H), 8,22 (s a, 2H), 5,40 (s a, 1H), 2,50 (s,3H), 2,14-1,97 (m, 1H), 1,85-1,54 (m, 3H), 1,43 (s,3H), 1,49-1,13 (m, 3H), 1,10 y 1,08 (s, 3H en total), 0,88 (s, 3H), 0,85 (s, 3H). MS (ESI) m/z 342 (M+H)⁺.

Ejemplo 26

{[3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1-fenilprop-2-inil]oxi} acetato de metilo

Ejemplo 26A

2-(1-fenilprop-2-iniloxi)acetato de metilo

A una suspensión agitada de NaH (60%, 76 mg, 1,89 mmol) en 5 ml de N,N-dimetilformamida anhidra se le añadió 1-fenilprop-2-in-1-ol (250 mg, 1,89 mmol). Después de 15 min a temperatura ambiente, se añadió bromoacetato de metilo (179 µl, 1,89 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 90 min antes de que se inactivara con cloruro de amonio saturado y se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:hexano (1:9), para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (160 mg, rendimiento del 41%).

Ejemplo 26B

{[3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1-fenilprop-2-inil]oxi} acetato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 4B, sustituyendo el 1-etinilciclopentanol que se ha usado en el Ejemplo 4B por el Ejemplo 26A. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,44 (s, 1H), 8,44 (s a, 2H), 7,64 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 7,49-7,35 (m, 3H), 5,72 (s, 1H), 4,41 (c, J = 16,5 Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,50 (s, 3H). MS (ESI) m/z 352 (M+H)⁺.

Ejemplo 27

ácido {[3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1-fenilprop-2-inil]oxi}acético

El Ejemplo 26B (60 mg, 0,17 mmol) se agitó en metanol/tetrahidrofurano (1 ml, 1:1, v/v) y se añadió NaOH ac. 3 N (171 µl, 0,51 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. El disolvente orgánico volátil se evaporó al vacío y el residuo se trató con NaOH 1 N para ajustar el pH a 5. El precipitado formado se recogió a través de filtración y se secó en un horno de vacío para dar el compuesto del título (25 mg, rendimiento del 45%) en forma de un sólido de color pardo. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,75 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,44 (s a, 2H), 7,64 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,48-7,33 (m, 3H), 5,72 (s, 1H), 4,32 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 4,23 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 2,52 (s, 3H). MS (ESI) m/z 338 (M+H)⁺.

Ejemplo 28

{2-[(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)etnil]fenil} metanol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 4B, sustituyendo el 1-etinilciclopentanol que se ha usado en el Ejemplo 4B por (2-etinilfenil)metanol. MS (ESI) m/z 280 (M+H)⁺.

Ejemplo 29

ácido {3-[3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1-hidroxi-1-metilprop-2-inil]-2,2-dimetilciclobutil}acético

Ejemplo 29A

ácido 2-(3-(2-hidroxibut-3-in-2-il)-2,2-dimetilciclobutil)acético

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 6A, sustituyendo la tetrahydro-4H-piran-4-ona que se ha usado en el Ejemplo 6A por ácido 2-(3-acetil-2,2-dimetilciclobutil)acético (preparado como se describe en Burgess, K. *et al.* Tetrahedron Lett. 38, 1997, 1681-1684).

Ejemplo 29B

ácido {3-[3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1-hidroxi-1-metilprop-2-inil]-2,2-dimetilciclobutil}acético

Una mezcla del Ejemplo 4A (28 mg, 0,1 mmol), el Ejemplo 29A (21 mg, 0,1 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (3,5 mg, 0,005 mmol), CuI (1 mg, 0,005 mmol) y trietilamina (28 μ l, 0,2 mmol) en acetonitrilo (500 μ l) se calentó a 100 °C durante 5 min en un reactor de microondas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se purificó por HPLC de fase inversa (columna C-18, eluyendo con un gradiente de CH₃CN al 5-100% en ácido trifluoroacético al 0,1%), y se purificó adicionalmente por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con metanol al 10% en acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (6 mg, rendimiento del 17%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,93 (s, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 8,12 (s, 2 H), 5,32 (s, 1 H), 2,52 (s, 3 H), 1,82 - 2,32 (m, 6 H), 1,42 (s, 3 H), 1,12 (s, 6 H). MS (ESI) m/z 358 (M+H).

Ejemplo 30

4-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-ciclobutilbut-3-in-2-ol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 29B, sustituyendo el Ejemplo 29A por el 2-ciclobutilbut-3-in-2-ol (que se preparó como se describe en el documento US 2779799) para proporcionar un sólido de color blanco (11 mg, 41%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,43 (s, 1H), 8,16 (s, 2 H), 5,39 (s, 1 H), 2,52 (s, 3 H), 1,58-2,21 (m, 7 H), 1,37 (s, 3 H). MS (ESI) m/z 272 (M+H)⁺.

Ejemplo 31

4-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(3-metilciclobutil)but-3-in-2-ol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 29B, sustituyendo el Ejemplo 29A por 2-(3-metilciclobutil)but-3-in-2-ol (preparado como se describe en el documento US 2779799) para proporcionar un sólido de color blanco (4 mg, 14%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,43 (s, 1 H), 8,12 (s, 2 H), 5,37 (s, 1 H), 2,52 (s, 3 H), 1,45-2,38 (m, 6 H), 1,34 (d, J = 7,12 Hz, 3 H), 0,93 -1,17 (m, 3 H). MS (ESI) m/z 286 (M+H)⁺.

Ejemplo 32

5-metil-6-(3-fenilprop-1-inil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 4B, sustituyendo el 1-etinilciclopentanol que se ha usado en el Ejemplo 4B por el prop-2-inilbenceno disponible en el mercado. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,41 (s, 1 H), 8,27 (s, 2 H), 7,21 - 7,51 (m, 5 H), 3,98 (s, 2 H), 2,54 (s, 3 H). MS (ESI) m/z 264 (M+H)⁺.

Ejemplo 33

6-(3-ciclopentilprop-1-inil)-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 4B, sustituyendo el 1-etinilciclopentanol que se ha usado en el Ejemplo 4B por el prop-2-inilciclopentano disponible en el mercado. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,40 (s, 1 H), 8,12 (s, 2 H), 2,51 (s, 3 H), 2,08-2,22 (m, 1 H), 1,73-1,87 (m, 2 H), 1,45-1,70 (m, 4 H), 1,27-1,42 (m, 2 H). MS (ESI) m/z 256 (M+H)⁺.

Ejemplo 34

6-[(1-aminociclohexil)etnil]-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 4B, sustituyendo el 1-etinilciclopentanol que se ha usado en el Ejemplo 4B por la 1-etinilciclohexanamina disponible en el mercado. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,69 (s, 1H), 8,49 (s a, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,18-2,09 (m, 1H), 2,07-1,96 (m, 1H), 1,84-1,50 (m, 6H), 1,50-1,33 (m, 1H), 1,26-1,05 (m, 1H). MS (ESI) m/z 271 (M+H)⁺.

Ejemplo 35

3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1-ciclopentilprop-2-in-1-ol

5 Ejemplo 35A

1-ciclopentilprop-2-in-1-ol

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 6A, sustituyendo la tetrahidro-4H-piran-4-ona que se ha usado en el Ejemplo 6A por ciclopentano carboxaldehído.

Ejemplo 35B

15 3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1-ciclopentilprop-2-in-1-ol

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 4B, sustituyendo el 1-etinilciclopentanol que se ha usado en el Ejemplo 4B por el Ejemplo 35A. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,42 (s, 1H), 8,17 (s a, 2H), 5,37 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,41-4,34 (m, 1H), 2,50 (s a, 3H), 2,30-2,11 (m, 1H), 1,81-1,40 (m, 8H). MS (ESI) m/z 272 (M+H)⁺.

20

Ejemplo 36

3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1-(2,4-diclorofenil)prop-2-in-1-ol

25 Ejemplo 36A

1-(2,4-diclorofenil)prop-2-in-1-ol

30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 6A, sustituyendo tetrahidro-4H-piran-4-ona que se ha usado en el Ejemplo 6A por 2,4-diclorobenzaldehído.

Ejemplo 36B

35 3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1-(2,4-diclorofenil)prop-2-in-1-ol

35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 4B, sustituyendo el 1-etinilciclopentanol que se ha usado en el Ejemplo 4B por el Ejemplo 36A. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,43 (s, 1H), 8,28 (s a, 2H), 7,82 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 5,88 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 2,50 (s, 3H). MS (ESI) m/z 348, 350, 352 (M+H)⁺.

40

Ejemplo 37

4-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1-ciclopentil-2-metilbut-3-in-2-ol

45 Ejemplo 37A

1-ciclopentil-2-metilbut-3-in-2-ol

50 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 6A, sustituyendo tetrahidro-4H-piran-4-ona que se ha usado en el Ejemplo 6A por ciclopentil acetona.

Ejemplo 37B

55 4-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1-ciclopentil-2-metilbut-3-in-2-ol

55 Una mezcla del Ejemplo 4A (28 mg, 0,1 mmol), el Ejemplo 37A (18 mg, 0,12 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (3,5 mg, 0,005 mmol), CuI (1 mg, 0,005 mmol) y trietilamina (28 μl, 0,2 mmol) en acetonitrilo (500 μl) se calentó a 100 °C durante 5 min en un reactor de microondas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (9 mg, rendimiento del 30%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,42 (s, 1 H), 8,13 (s, 2 H), 5,38 (s, 1 H), 2,49 (s, 3 H), 1,99-2,20 (m, 1 H), 1,80-1,94 (m, 2 H), 1,76 (dd, J = 6,27, 2,88 Hz, 2 H), 1,49 (s, 3 H), 1,37-1,65 (m, 4 H), 1,08-1,28 (m, 2 H). MS (ESI) m/z 300 (M+H)⁺.

65

Ejemplo 38

ácido {4-[(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)etnil]-4-hidrox ciclohexil}acético

- 5 El Ejemplo 438 (5,0 mg) en CH₂Cl₂/ácido trifluoroacético (0,5 ml, 1:1, v/v) se dejó a temperatura ambiente durante 2 h. Después, el disolvente se retiró al vacío para dar el compuesto del título en forma de su sal del ácido trifluoroacético (6,0 mg, 100%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,43 (s, 1H), 5,65 (s a, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,29-2,08 (m, 2H), 2,05-1,90 (m, 2H), 1,81-1,59 (m, 3H), 1,59-1,44 (m, 2H), 1,41-1,21 (m, 2H). MS (ESI) m/z 330 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 39

{4-[(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)etnil]-4-hidrox ciclohexil} acetato de metilo

Ejemplo 39A

15

2-(4-etnil-4-hidrox ciclohexil)acetato de metilo

- El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 6A, sustituyendo tetrahidro-4H-piran-4-ona que se ha usado en el Ejemplo 6A por éster metílico del ácido (4-oxo-ciclohexil)-acético (preparado como se describe en Suemune, Hiroshi; Oda, Kozo; Sakai, Kiyoshi; Tetrahedron Lett.; 28; 29; 1987; 3373-3376).

Ejemplo 39B

- 25 {4-[(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)etnil]-4-hidrox ciclohexil} acetato de metilo

- El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 4B, sustituyendo el 1-etnilciclopentanol que se ha usado en el Ejemplo 4B por el Ejemplo 39A. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,45 (s, 1H), 8,18 (s a, 2H), 3,58 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,27-2,2,0 (m, 2H), 2,02-1,94 (m, 2H), 1,77-1,65 (m, 3H), 1,58-1,45 (m, 2H), 1,40-1,24 (m, 2H). MS (ESI) m/z 344 (M+H)⁺.

Ejemplo 40

- 35 (1R,4S)-2-[(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)etnil]biciclo[2.2.1]heptan-2-ol

Ejemplo 40A

(1R,4S)-2-etnilbiciclo[2.2.1]heptan-2-ol

- 40 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 6A, sustituyendo la tetrahidro-4H-piran-4-ona que se ha usado en el Ejemplo 6A por norcanfor.

Ejemplo 40B

- 45 (1R,4S)-2-[(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)etnil]biciclo[2.2.1]heptan-2-ol

- El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 4B, sustituyendo el 1-etnilciclopentanol que se ha usado en el Ejemplo 4B por el Ejemplo 40A. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,43 (s, 1H), 8,16 (s a, 2H), 5,45 (s a, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,42-2,37 (m, 1H), 2,25-2,10 (m, 2H), 2,04-1,92 (m, 1H), 1,80-1,73 (m, 1H), 1,59-1,45 (m, 1H), 1,39-1,18 (m, 3H). MS (ESI) m/z 284 (M+H)⁺.

Ejemplo 41

- 55 (1R,2S,4R)-2-[(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)etnil]-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-ol

Ejemplo 41A

(1R,2S,4R)-2-etnil-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-ol

- 60 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 6A, sustituyendo tetrahidro-4H-piran-4-ona que se ha usado en el Ejemplo 6A por R-(+)-canfor.

Ejemplo 41B

- 65 (1R,2S,4R)-2-[(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)etnil]-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-ol

- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 4B, sustituyendo el 1-etinilciclopentanol que se ha usado en el Ejemplo 4B por el Ejemplo 41A. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,43 (s, 1H), 8,23 (s a, 2H), 5,55 (s, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,24-2,14 (m, 2H), 1,96-1,83 (m, 3H), 1,78-1,63 (m, 3H), 1,54-1,41 (m, 2H), 1,20-1,09 (m, 2H), 1,08 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,86 (s, 3H). MS (ESI) m/z 326 (M+H)⁺.
- Ejemplo 42
- 10 (1R,2R,4S)-2-[(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)etnil]-1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-ol
- Ejemplo 42A
- (1R,2S,4S)-2-etnil-1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-ol
- 15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 6A, sustituyendo tetrahidro-4H-piran-4-ona que se ha usado en el Ejemplo 6A por (1R)-(-)-fenchona.
- Ejemplo 42B
- 20 (1R,2R,4S)-2-[(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)etnil]-1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-ol
- El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 4B, sustituyendo el 1-etinilciclopentanol que se ha usado en el Ejemplo 4B por el Ejemplo 42A. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,43 (s, 1H), 8,15 (s a, 2H), 5,30 (s, 1H), 2,52 (s,3H), 2,02-1,90 (m, 1H), 1,78-,159 (m, 4H), 1,46-1,31 (m, 1H), 1,19 (s,3H), 1,14 (s,3H), 1,12-1,04 (m, 1H), 0,94 (s, 3H). MS (ESI) m/z 326 (M+H)⁺.
- 25 Ejemplo 43
- 30 {4-[(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)etnil]-4-hidroxiciclohexil acetato de terc-butilo
- Ejemplo 43A
- 2-(4-etnil-4-hidroxiciclohexil)acetato de terc-butilo
- 35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 6A, sustituyendo la tetrahidro-4H-piran-4-ona que se ha usado en el Ejemplo 6A por éster terc-butílico del ácido (4-oxociclohexil)-acético (preparado como se describe en Suomuno, Hiroshi; Oda, Kozo; Sakai, Kiyoshi; Tetrahedron Lett.; 28; 29; 1987; 3373-3376).
- 40 Ejemplo 43B
- {4-[(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)etnil]-4-hidroxiciclohexil} acetato de terc-butilo
- El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 4B, sustituyendo el 1-etinilciclopentanol que se ha usado en el Ejemplo 4B por el Ejemplo 43A. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,43 (s, 1H), 8,18 (s a, 2H), 5,65 (s, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,14-2,08 (m, 2H), 2,03-1,94 (m, 2H), 1,77-1,65 (m, 3H), 1,58-1,45 (m, 2H), 1,40-1,28 (m, 2H), 1,39 (s, 9H). MS (ESI) m/z 386 (M+H)⁺.
- 45 Ejemplo 44
- 50 (1S,2S,4R)-2-[(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)etnil]-1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-ol
- Ejemplo 44A
- 55 (1S,2R,4R)-2-etnil-1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-ol
- El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 6A, sustituyendo la tetrahidro-4H-piran-4-ona que se ha usado en el Ejemplo 6A por (1 S)-(+)-fenchona.
- 60 Ejemplo 44B
- (1S,2S,4R)-2-[(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)etnil]-1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-ol
- El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 4B, sustituyendo el 1-etinilciclopentanol que se ha usado en el Ejemplo 4B por el Ejemplo 44A. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,43 (s, 1H), 8,15 (s a, 2H), 5,30 (s, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,02-1,90 (m, 1H), 1,78-,159 (m, 4H), 1,46-1,31
- 65

(m, 1H), 1,19 (s,3H), 1,14 (s,3H), 1,12-1,04 (m, 1H), 0,94 (s, 3H). MS (ESI) m/z 326 (M+H)⁺.

Ejemplo 45

5 (1S,2R,4S)-2-[(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)etnil]-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-ol

Ejemplo 45A

(1S,2R,4S)-2-etnil-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-ol

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 6A, sustituyendo la tetrahidro-4H-piran-4-ona que se ha usado en el Ejemplo 6A por S-(-)-canfor.

Ejemplo 45B

15 (1S,2R,4S)-2-[(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)etnil]-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-ol

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 4B, sustituyendo el 1-etnilciclopentanol que se ha usado en el Ejemplo 4B por el Ejemplo 45A. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,43 (s, 1H), 8,23 (s a, 2H), 5,55 (s, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,24-2,14 (m, 2H), 1,96-1,83 (m, 3H), 1,78-1,63 (m, 3H), 1,54-1,41 (m, 2H), 1,20-1,09 (m, 2H), 1,08 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,86 (s, 3H). MS (ESI) m/z 326 (M+H)⁺.

Ejemplo 46

25 1-[3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)prop-2-inil]ciclopentanol

Ejemplo 46A

30 1-(prop-2-inil)ciclopentanol

35 Se agitaron limaduras de magnesio (350 mg, 14,4 mmol) y HgCl₂ (16 mg, 0,059 mmol) con 20 ml de éter dietílico anhidro en un matraz de fondo redondo de 100 ml. Se añadió bromuro de propargilo (80% en xileno, 2,5 ml, 13,2 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente antes de añadir ciclopentanona (1,0 g, 11,9 mmol) en 10 ml de tetrahidrofurano. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 h, después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (15 ml). La mezcla bifásica se extrajo con acetato de etilo (50 ml) y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con hexanos al 10% en acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (800 mg, 54%) en forma de un aceite incoloro.

40 Ejemplo 46B

1-[3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)prop-2-inil]ciclopentanol

45 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 4B, sustituyendo el 1-etnilciclopentanol que se ha usado en el Ejemplo 4B por el Ejemplo 46A. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,41 (s, 1H), 8,15 (s a, 2H), 4,68 (s, 1H), 2,75 (s, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,80-1,52 (m, 8H). MS (ESI) m/z 272 (M+H)⁺.

50 Ejemplo 47

1-[(7-amina[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)etnil]ciclopentanol

55 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 4B, sustituyendo el Ejemplo 4A que se ha usado en el Ejemplo 4B por la 6-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina disponible en el mercado. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,50 (s, 1H), 8,40 (s a, 2H), 8,32 (s, 1H), 5,34 (s, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,07-1,63 (m, 8H). MS (ESI) m/z 244 (M+H)⁺.

Ejemplo 48

60 1-[3-(7-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)prop-2-inil]ciclopentanol

65 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 4B, sustituyendo el Ejemplo 4A por la 6-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina disponible en el mercado, y sustituyendo el 1-etnilciclopentanol que se ha usado en el Ejemplo 4B por el Ejemplo 46A. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,49 (s, 1H), 8,35 (s a, 2H), 8,34 (s, 1H), 4,68 (s, 1H), 2,71 (s, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,80-1,53 (m, 8H). MS

(ESI) m/z 258 (M+H)⁺.

Ejemplo 49

5 (1R,2S,4R)-2-[3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)prop-2-inil]-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-ol

Ejemplo 49A

(1R,2S,4R)-1,7,7-trimetil-2-(prop-2-inil)biciclo[2.2.1]heptan-2-ol

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 46A, sustituyendo la ciclopentanona que se ha usado en el Ejemplo 46A por R-(+)-canfor.

Ejemplo 49B

15 (1R,2S,4R)-2-[3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)prop-2-inil]-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-ol

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 4B, sustituyendo el 1-etinilciclopentanol que se ha usado en el Ejemplo 4B por el Ejemplo 49A. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,41 (s, 1H), 8,14 (s, 2H), 4,56 (s, 1H), 2,73 (s, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,01-1,90 (m, 1H), 1,73-1,59 (m, 2H), 1,52-1,32 (m, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,16-1,02 (m, 1H), 0,91 (s, 3H), 0,82 (s, 3H). MS (ESI) m/z 340 (M+H)⁺.

Ejemplo 50

25 1-[3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)prop-2-inil]ciclohexanocarboxilato de metilo

Ejemplo 50A

1-(prop-2-inil)ciclohexanocarboxilato de metilo

30 A una solución de diisopropilamina (879 μl, 6,22 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (12 ml) a -40°C en una atmósfera de nitrógeno se le añadió n-butil litio 1,6 M en hexano (3,9 ml, 6,22 mmol) seguido de hexametilfosforamida (4 ml). La mezcla se enfrió a -78 °C y se añadió una solución de ciclohexanocarboxilato de metilo (80,7 μl, 5,65 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) manteniendo la temperatura por debajo de -70 °C a lo largo de toda la adición. Después de 15 min, se añadió bromuro de propargilo (80% p/p en xileno, 2,5 ml, 22,6 mmol), y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 30 min, se inactivó con cloruro de amonio saturado y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua (x 4), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para obtener 900 mg del intermedio del título en forma de un aceite de color pardo pálido.

40 Ejemplo 50B

1-[3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)prop-2-inil]ciclohexanocarboxilato de metilo

45 Una mezcla del Ejemplo 4A (28 mg, 0,1 mmol), el Ejemplo 50A (36 mg, 0,2 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (3,5 mg, 0,005 mmol), CuI (1 mg, 0,005 mmol) y trietilamina (28 μl, 0,2 mmol) en acetonitrilo (500 μl) se calentó en un tubo cerrado herméticamente en una atmósfera de nitrógeno a 90 °C de un baño de aceite durante 3 h. La mezcla resultante se purificó por HPLC de fase inversa (columna C-18, eluyendo con un gradiente de CH₃CN al 5-100% en acetato amónico acuoso 10 mM) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color rosa pálido (8 mg, rendimiento del 24%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,41 (s, 1 H), 8,10 (s, 2 H), 3,67 (s, 3 H), 2,48 (s, 3 H), 2,73 (s, 2 H), 2,00-2,15 (m, 2 H), 1,17-1,68 (m, 8 H). MS (ESI) m/z 328 (M+H)⁺.

Ejemplo 51

55 6-[3-(4-metoxifenoxi)but-1-inil]-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina

60 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 50B, sustituyendo el Ejemplo 50A por 1-(but-3-in-2-iloxi)-4-metoxibenceno (preparado como se describe en Harfcnist; J. Org. Chem.; 37; 1972; 841). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,42 (s, 1 H), 8,28 (s, 2 H), 7,05-7,08 (m, 2 H), 6,81-6,92 (m, 2 H), 5,27 (c, J = 6,44 Hz, 3 H), 3,70 (s, 3 H), 2,38 (s, 3 H), 1,69 (d, J = 6,44 Hz, 3 H). MS (ESI) m/z 324 (M+H)⁺.

Ejemplo 52

(1R)-3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1-fenilprop-2-in-1-ol

65

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 4B, sustituyendo el 1-etinilciclopentanol que se ha usado en el Ejemplo 4B por el (S)-1-fenil-2-propin-1-ol disponible en el mercado. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,43 (s, 1H), 8,28 (s a, 2H), 7,60-7,55 (m, 2H), 7,44-7,36 (m, 3H), 7,34-7,27 (m, 1H), 6,08 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 5,68 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 2,50 (s, 3H). MS (ESI) m/z 280 (M+H) $^+$.

5 Ejemplo 53

(1S)-3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1-fenilprop-2-in-1-ol

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 4B, sustituyendo el 1-etinilciclopentanol que se ha usado en el Ejemplo 4B por el (R)-1-fenil-2-propin-1-ol disponible en el mercado. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,43 (s, 1H), 8,28 (s a, 2H), 7,60-7,55 (m, 2H), 7,44-7,36 (m, 3H), 7,34-7,27 (m, 1H), 6,08 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 5,68 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 2,50 (s, 3H). MS (ESI) m/z 280 (M+H) $^+$.

15 Ejemplo 54

4-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1-fenilbut-3-in-1-ol

20 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 50B, sustituyendo el Ejemplo 50A por 1-fenil-3-butin-1-ol. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,40 (s, 1 H), 8,09 (s, 2 H), 7,20-7,49 (m, 5 H), 5,67 (d, J = 4,07 Hz, 1 H), 4,75-4,97 (m, 1 H), 2,89 (dd, J = 6,27, 1,53 Hz, 2 H), 2,35 (s, 3 H). MS (ESI) m/z 294 (M+H) $^+$.

Ejemplo 55

25 2-[3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1-hidroxi-prop-2-inil]ciclopropanocarboxilato de (trans)-etilo

Ejemplo 55A

2-(-1-hidroxi-prop-2-inil)ciclopropanocarboxilato de (trans)-etilo

30 Una solución de 2-formil-1-ciclopropanocarboxilato de etilo (predominantemente *trans*, 331 μl , 2,5 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se enfrió a -70 °C. A la solución anterior se le añadió gota a gota bromuro de etinilmagnesio (0,5 M en tetrahidrofurano, 5 ml, 2,5 mmol) en una atmósfera de nitrógeno, y se agitó a -70 °C durante 1 h. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para obtener 419 mg del compuesto del título (rendimiento del 100%, sin purificar) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

Ejemplo 55B

40 2-[3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1-hidroxi-prop-2-inil]ciclopropanocarboxilato de (trans)-etilo

45 Una mezcla del Ejemplo 4A (28 mg, 0,1 mmol), el Ejemplo 55A (20 mg, 0,12 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (3,5 mg, 0,005 mmol), CuI (1 mg, 0,005 mmol) y trietilamina (28 μl , 0,2 mmol) en acetonitrilo (500 μl) se calentó en un tubo cerrado herméticamente en una atmósfera de nitrógeno con un baño de aceite a 90 °C durante 1,5 h. La mezcla resultante se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2 mg, rendimiento del 6%). ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,43 (s, 1 H), 8,26 (s, 2 H), 5,67 (dd, J = 13,73, 6,10 Hz, 1 H), 4,39-4,65 (m, 1 H), 4,07 (c, J = 7,02 Hz, 2 H), 2,47 (s, 3 H), 1,69-1,86 (m, 2 H), 1,19 (t, J = 7,02 Hz, 2H), 1,03-1,14 (m, 2 H). MS (ESI) m/z 316 (M+H) $^+$.

Ejemplo 56

ácido 1-[3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)prop-2-inil]ciclohexanocarboxílico

55 A una solución de Ejemplo 69 (83 mg, 0,2 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en tetrahidrofurano, 500 μl , 0,5 mmol) a temperatura ambiente, y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La reacción se interrumpió con HCl 2 N (3 ml). Después de 5 min, se ajustó a pH 4-5 con NaHCO_3 saturado y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (63 mg, 100%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,53 (s, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,09 (s, 2 H), 2,70 (s, 2H), 2,49 (s, 3 H), 2,01-2,14 (m, 2 H), 1,20-1,65 (m, 8 H). MS (ESI) m/z 314 (M+H) $^+$.

Ejemplo 57

65

1-[(7-amino-5-etil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)etnil]ciclopentanol

Ejemplo 57A

5 5-etil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina

Una mezcla de 3-oxopentanonitrilo (1,0 g, 10,3 mmol) y 3-amino-1,2,4-triazol (0,91 g, 10,8 mmol) en 10 ml de ácido acético se calentó en un tubo a presión a 150 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y el disolvente se retiró al vacío. El sólido se retiró por filtración. El filtrado se solidificó parcialmente después de un periodo de reposo a temperatura ambiente, y el sólido se recogió por filtración para dar el compuesto del título (200 mg, rendimiento del 12%).

Ejemplo 57B

15 5-etil-6-yodo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 4A, sustituyendo la 5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina que se ha usado en el Ejemplo 4A por el Ejemplo 57A.

20 Ejemplo 57C

1-[(7-amino-5-etil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)etnil]ciclopentanol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 4B, sustituyendo el Ejemplo 4A que se ha usado en el Ejemplo 4B por el Ejemplo 57B. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,44 (s, 1H), 8,12 (s a, 2H), 5,37 (s, 1H), 2,84 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 2,05-1,62 (m, 8H), 1,24 (t, J = 7,5 Hz, 3H). (MS (ESI) m/z 272 (M+H)⁺).

Ejemplo 58

30

3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1-fenilprop-2-in-1-ona

El Ejemplo 11 (35 mg, 0,153 mmol) se suspendió en 1,0 ml de CH₂Cl₂. Después, se añadió reactivo de Dess-Martin (100 mg, 0,235 mmol). La mezcla lechosa resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. El disolvente se retiró al vacío, el residuo se recogió en DMSO/metanol (1,5 ml, 1:1, v/v), y se filtró a través de celite. El filtrado se purificó usando HPLC de fase inversa (columna C-18, eluyendo con un gradiente de CH₃CN al 5-100% en acetato amónico_(ac) 10 mM) para dar el compuesto del título (5 mg, 14%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,84 (s a, 2H), 8,50 (s, 1H), 8,25-8,18 (m, 2H), 7,79-7,58 (m, 3H), 2,67 (s, 3H). MS (ESI) m/z 278 (M+H)⁺.

40 Ejemplo 59

2-{3-[3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1-hidroxi-1-metilprop-2-inil]-2,2-dimetilciclobutil} acetamida

Ejemplo 59A

45

2-(3-(2-hidroxibut-3-in-2-il)-2,2-dimetilciclobutil)acetamida

A una mezcla del Ejemplo 29A (84 mg, 0,4 mmol), cloruro de amonio (32 mg, 0,6 mmol), tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (154 mg, 0,48 mmol) en N,N-dimetilformamida se le añadió N,N-diisopropiletilamina (348 µl, 2,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se repartió entre acetato de etilo y NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se lavó con salmuera dos veces, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el intermedio del título en forma de un sólido de color blanco (50 mg, rendimiento del 60%).

55 Ejemplo 59B

2-{3-[3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1-hidroxi-1-metilprop-2-inil]-2,2-dimetilciclobutil} acetamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 29B, sustituyendo el Ejemplo 29A por el Ejemplo 59A. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,43 (s, 1 H), 7,94 (s, 2 H), 7,18 (s, 1 H), 6,61 (s, 1 H), 5,30 (s, 1 H), 2,52 (s, 3 H), 1,79-2,15 (m, 5H), 1,58-1,75 (m, 1 H), 1,42 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,10 (s, 3 H). MS (ESI) m/z 357 (M+H)⁺.

Ejemplo 60

65

(1R,2S,4R)-2-[(7-amino-5-etil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)etnil]-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-ol

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 4B, sustituyendo el Ejemplo 4A por el Ejemplo 57B, y sustituyendo el 1-etinilciclopentanol que se ha usado en el Ejemplo 4B por el producto del Ejemplo 41A. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,44 (s, 1H), 8,18 (s a, 2H), 5,57 (s, 1H), 2,83 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 2,29-2,14 (m, 1H), 1,96-1,82 (m, 2H), 1,78-1,64 (m, 2H), 1,55-1,41 (m, 1H), 1,24 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,18-1,09 (m, 1H), 1,08 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,86 (s, 3H). MS (ESI) m/z 340 (M+H)⁺.

Ejemplo 61

10 1-[(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)etnil]cicloheptanol

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 4B, sustituyendo el 1-etinilciclopentanol que se ha usado en el Ejemplo 4B por el 1-etinilcicloheptanol disponible en el mercado. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,42 (s, 1H), 8,15 (s a, 2H), 5,41 (s, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,08-1,97 (m, 2H), 1,87-1,76 (m, 2H), 1,71-1,46 (m, 8H). MS (ESI) m/z 286 (M+H)⁺.

Ejemplo 62

ácido {[3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1-ciclopentilprop-2-inil]oxi}acético

20 A una solución en agitación del Ejemplo 35B (20 mg, 0,074 mmol) en 0,5 ml de N,N-dimetilformamida anhidra se le añadió NaH (60%, 4,0 mg, 0,096 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 20 min antes de añadir bromoacetato de terc-butilo (11 µl, 0,074 mmol), y la agitación continuó durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (10 ml) y salmuera (10 ml), la capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, se evaporó a sequedad al vacío. El residuo se trató con 1,0 ml de HCl 4 N en 1,4-dioxano durante 3 h. Después, el disolvente orgánico se retiró en un evaporador rotatorio, y el residuo se purificó usando HPLC de fase inversa (columna C-18, eluyendo con un gradiente de CH₃CN al 5-100% en acetato amónico_(ac.) 10 mM) para dar el compuesto del título (5 mg, rendimiento del 21%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,45 (s, 1H), 8,15 (s a, 2H), 4,79-4,60 (m, 2H), 4,34 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,25-2,15 (m, 1H), 1,81-1,38 (m, 8H). MS (ESI) m/z 330 (M+H)⁺.

Ejemplo 63

ácido ({1-[(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)etnil]ciclopentil}oxi)acético

35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 62, sustituyendo el Ejemplo 35B por el Ejemplo 4B. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,46 (s, 1H), 8,36 (s a, 2H), 6,27-6,23 (m, 1H), 3,91 (s, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,60-2,39 (m, 4H), 1,97-1,86 (m, 4H). MS (ESI) m/z 298 (M-H₂O)⁺.

Ejemplo 64

40 3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1-ciclohexilprop-2-in-1-ol

Ejemplo 64A

45 1-ciclohexilprop-2-in-1-ol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 6A, sustituyendo la tetrahidro-4H-piran-4-ona que se ha usado en el Ejemplo 6A por ciclohexano carboxaldehído.

Ejemplo 64B

50 3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1-ciclohexilprop-2-in-1-ol

55 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 4B, sustituyendo el 1-etinilciclopentanol que se ha usado en el Ejemplo 4B por el Ejemplo 64A. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,43 (s, 1H), 8,19 (s, 2 H), 5,30 (d, J = 5,09 Hz, 1 H), 4,39-4,24 (m, 1 H), 2,52 (s, 3 H), 2,01-0,96 (m, 11H). MS (ESI) m/z 286 (M+H)⁺.

Ejemplo 65

60 4-[3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1-hidroxiprop-2-inil]ciclohexanocarboxilato de metilo

Ejemplo 65A

4-formilciclohexanocarboxilato de metilo

65 Se disolvió ácido 4-hidroximetil-1-ciclohexanocarboxílico (1,58 g, 10 mmol) en HCl metanol saturado (20 ml). Se

5 calentó en un baño de aceite (70-80 °C) durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se co-evaporó con acetato de etilo para obtener 1,8 g de aceite (>100%). La mitad de este extracto (~5 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se trató con peryodinano de Dess-Martin (2,8 g, 6,6 mmol) a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla resultante se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 20-40% en Hexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (540 mg, rendimiento del 64%).

Ejemplo 65B

10 4-(1-hidroxiprop-2-inil)ciclohexanocarboxilato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 6A, sustituyendo la tetrahydro-4H-piran-4-ona que se ha usado en el Ejemplo 6A por el Ejemplo 65A.

15 Ejemplo 65C

4-[3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1-hidroxiprop-2-inil]ciclohexanocarboxilato de metilo

20 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 4B, sustituyendo el 1-etinilciclopentanol que se ha usado en el Ejemplo 4B por el Ejemplo 65B. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,43 (s, 1H), 8,00 (s, 2 H), 5,33 (d, J = 4,41 Hz, 1 H), 4,30-4,44 (m, 1 H), 3,60 (s, 3 H), 2,60-2,72 (m, 1H), 2,49 (s, 3 H), 1,21-2,15 (m, 9 H). MS (ESI) m/z 344 (M+H)⁺.

Ejemplo 66

25

ácido 4-[3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1-hidroxiprop-2-inil]ciclohexanocarboxílico

30 A una solución de Ejemplo 65C (26,5 mg, 0,077 mmol) en tetrahidrofurano (0,5 ml)/metanol (0,5 ml) se le añadió NaOH 2 N (77 µl, 0,154 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se neutralizó con HCl 2 N (0,154 mmol). Se purificó por HPLC de columna de fase inversa C-18, eluyendo con un gradiente de CH₃CN al 5-100% en acetato amónico_(ac) 10 mM para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (10 mg, rendimiento del 40%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,42 (s, 1 H), 8,31 (s, 2 H), 5,31 (s, 1 H), 4,37 (d, J = 5,43 Hz, 1 H), 2,49 (s, 3 H), 2,48-2,50 (m, 1 H), 1,26-2,13 (m, 9 H). MS (ESI) m/z 330 (M+H)⁺.

35

Ejemplo 67

ácido {3-[3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1-metilenoprop-2-inil]-2,2-dimetilciclobutil}acético

40 Ejemplo 67A

ácido 2-(3-(but-1-en-3-in-2-il)-2,2-dimetilciclobutil)acético

45 A una solución agitada del Ejemplo 29A (253 mg, 1,2 mmol) en 5 ml de CH₂Cl₂ se le añadió trietilsilano (250 µl, 1,6 mmol) seguido de ácido trifluoroacético (116 µl, 1,6 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Los productos orgánicos volátiles se retiraron al vacío y el residuo se evaporó con tolueno (2 x 10 ml). El compuesto del título resultante se usó sin purificación adicional.

Ejemplo 67B

50

ácido {3-[3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1-metilenoprop-2-inil]-2,2-dimetilciclobutil}acético

55 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 4B, sustituyendo el 1-etinilciclopentanol que se ha usado en el Ejemplo 4B por el Ejemplo 67A. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,42 (s, 1H), 7,86 (s a, 2H), 6,07-5,96 (m, 2H), 2,67-2,11 (m, 5H), 2,52 (s, 3H), 1,94-1,87 (m, 1H), 1,41 (s, 3H), 1,26 (s, 3H). MS (ESI) m/z 340 (M+H)⁺.

Ejemplo 68

60 1-[3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)prop-2-inil]ciclopentanocarboxilato de metilo

Ejemplo 68A

65 1-(prop-2-inil)ciclopentanocarboxilato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 50A, sustituyendo ciclohexanocarboxilato de metilo por ciclopentanocarboxilato de metilo.

Ejemplo 68B

5

1-[3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)prop-2-inil]ciclopentanocarboxilato de metilo

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 4B, sustituyendo el 1-etinilciclopentanol que se ha usado en el Ejemplo 4B por el Ejemplo 68A. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,40 (s, 1 H), 8,13 (s, 2 H), 3,66 (s, 3 H), 2,82 (s, 2 H), 2,46 (s, 3 H), 1,96-2,17 (m, 2 H), 1,54-1,83 (m, 6 H). MS (ESI) m/z 314 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 69

1-[3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)prop-2-inil]ciclohexanocarboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo

15

Ejemplo 69A

ciclohexanocarboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo

20

A una mezcla de ácido ciclohexanocarboxílico (1,28 g, 10 mmol), 2-(trimetilsilil)etanol (1,3 g, 11 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]-carbodiimida (2,11 g, 11 mmol) en diclorometano se le añadió 4-dimetilaminopiridina (123 mg, 1,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 d. Se repartió entre acetato de etilo y HCl 2 N. La fase orgánica se lavó con salmuera, NaHCO₃ saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 0-20% en hexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,7 g, rendimiento del 75%).

25

Ejemplo 69B

30

1-(prop-2-inil)ciclohexanocarboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 50A, sustituyendo el ciclohexanocarboxilato de metilo que se ha usado en el Ejemplo 50A por el Ejemplo 69A (rendimiento del 39%).

35

Ejemplo 69C

1-[3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)prop-2-inil]ciclohexanocarboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo

40

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 4B, sustituyendo el 1-etinilciclopentanol que se ha usado en el Ejemplo 4B por el Ejemplo 69B (rendimiento del 39%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,39 (s, 1 H), 8,10 (s, 2 H), 4,07-4,20 (m, 2 H), 2,70 (s, 2 H), 2,47 (s, 3 H), 2,00-2,18 (m, 2 H), 1,19-1,67 (m, 8 H), 0,86-0,99 (m, 2 H), -0,01 (s, 9 H). MS (ESI) m/z 414(M+H)⁺.

45

Ejemplo 70

6-[(4-bromofenil)etini]-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 4B, sustituyendo el 1-etinilciclopentanol que se ha usado en el Ejemplo 4B por el 1-bromo-4-etinilbenceno disponible en el mercado. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,52 (s, 2 H), 8,45 (s, 1H), 7,65 (s, 4 H), 2,61 (s, 3 H). MS (ESI) m/z 328 (M+H)⁺.

50

Ejemplo 71

55

6-[(4-clorofenil)etini]-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 4B, sustituyendo el 1-etinilciclopentanol que se ha usado en el Ejemplo 4B por el 1-cloro-4-etinilbenceno disponible en el mercado. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,51 (s, 2 H), 8,45 (s, 1 H), 7,68-7,76 (m, 2 H), 7,45-7,54 (m, 2 H), 2,61 (s, 3 H). MS (ESI) m/z 283 (M+H)⁺.

60

Ejemplo 72

2-{4-[(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)etini]fenil}-2-metilpropanoato de metilo

65

Ejemplo 72A

5-metil-6-((trimetilsilil)etnil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina

- 5 Una mezcla del Ejemplo 4A (275 mg, 1,0 mmol), etniltrimetilsilano (283 μ l, 2,0 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (35 mg, 0,05 mmol), CuI (10 mg, 0,05 mmol) y trietilamina (279 μ l, 2 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se calentó a 90 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 1 h. La mezcla resultante se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (123 mg, rendimiento del 50%).

Ejemplo 72B

6-etnil-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina

- 15 Una mezcla del Ejemplo 72A (122 mg, 0,5 mmol), carbonato potásico (138 mg, 1,0 mmol) en un disolvente mixto de metanol/tetrahidrofurano/H₂O (3 ml/3 ml/0,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 N. El sólido se filtró, se lavó con agua y acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (35 mg, rendimiento del 40%).

Ejemplo 72C

2-{4-[(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)etnil]fenil}-2-metilpropanoato de metilo

- 25 Una mezcla del Ejemplo 72B (17 mg, 0,1 mmol), 2-(4-bromofenil)-2-metilpropanoato de metilo (38 mg, 0,15 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (3,5 mg, 0,005 mmol), CuI (1 mg, 0,005 mmol) y trietilamina (28 μ l, 0,2 mmol) en acetonitrilo (500 μ l) se calentó a 95 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 1 h. La mezcla resultante se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (16 mg, rendimiento del 45%).
- 30 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,44 (s, 3 H), 7,64 (d, J = 8,48 Hz, 2 H), 7,36 (d, J = 8,48 Hz, 2 H), 3,61 (s, 3 H), 2,60 (s, 3 H), 1,52 (s, 6 H). MS (ESI) m/z 350 (M+H)⁺.

Ejemplo 73

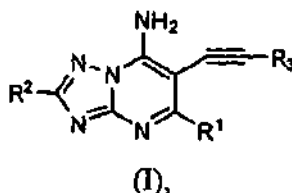
1-[4-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)but-3-inil]-2-oxociclopentanocarboxilato de etilo

- 40 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 4B, sustituyendo el 1-etnilciclopentanol que se ha usado en el Ejemplo 4B por éster etílico del ácido 1-but-3-inil-2-oxociclopentanocarboxílico (preparado como se describe en Belotti, D.; Cossy, J.; Pete, J. P.; Portella, C; J. Org. Chem.; 51; 22; 1986; 4196-4200). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,41 (s, 1 H), 8,18 (s a, 2H), 4,03 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 2,87 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,76-2,68 (m, 2H), 2,58-2,23 (m, 6H), 2,50 (s, 3H), 1,15 (t, J = 7,1 Hz, 3H). MS (ESI) m/z 356 (M+H)⁺.

- 45 Se entenderá que la anterior descripción y ejemplos adjuntos son simplemente ilustrativos y no han de tomarse como limitantes del alcance de la invención. Pueden hacerse diversos cambios y modificaciones incluyendo, pero sin limitación, los relativos a las estructuras químicas, sustituyentes, derivados, intermedios, síntesis, formulaciones y/o métodos de uso de la invención, sin apartarse del espíritu de la presente invención y el alcance de la misma.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula (I)



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

R¹ es hidrógeno o alquilo;

R² es hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclo;

10 R³ es cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, -(CR^aR^b)_m-R⁴, -C(O)OR⁵, -C(R⁵)=N-O(RV), -C(O)-R⁵ o -C(O)-N(R⁵)(R⁶);

m es 1, 2, 3 ó 4;

R^a, en cada caso, es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, alqueno, haloalquilo, -OR^{7a}, -N(R⁸)(R⁹), -C(O)OR^{7b}, -C(O)-R^{7b}, -C(O)-N(R⁸)(R⁹), -(CR^cR^d)_p-OR^{7a}, -(CR^cR^d)_p-N(R⁸)(R⁹), -(CR^cR^d)_p-C(O)OR^{7b}, -(CR^cR^d)_p-C(O)-R^{7b}, -(CR^cR^d)_p-C(O)-N(R⁸)(R⁹), arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclo;

15 R^b, en cada caso, es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, alqueno, haloalquilo, -C(O)OR^{7b}, -C(O)-R^{7b}, -C(O)-N(R⁸)(R⁹), -(CR^cR^d)_p-OR^{7a}, -(CR^cR^d)_p-N(R⁸)(R⁹), -(CR^cR^d)_p-C(O)OR^{7b}, -(CR^cR^d)_p-C(O)-R^{7b}, -(CR^cR^d)_p-C(O)-N(R⁸)(R⁹), arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclo;

opcionalmente, R^a y R^b son juntos =CH₂;

R^c y R^d, en cada caso, cada uno es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo;

20 R^y es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo o heterocicloalquilo;

R⁴ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclo, con la condición de que cuando R⁴ es hidrógeno, alquilo o haloalquilo, entonces al menos un R^a sea -OR^{7a}, -N(R⁸)(R⁹), -C(O)OR^{7b}, -C(O)-R^{7b}, -C(O)-N(R⁸)(R⁹), -(CR^cR^d)_p-OR^{7a}, -(CR^cR^d)_p-N(R⁸)(R⁹), -(CF^cR^d)_p-C(O)OR^{7b}, -(CR^cR^d)_p-C(O)-R^{7b} o -(CR^cR^d)_p-C(O)-N(R⁸)(R⁹); o R^a y R^b son juntos =CH₂;

25 R⁵, en cada caso, es independientemente alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo o heterocicloalquilo;

en el que cada uno de los restos cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo del cicloalquilalquilo, resto arilo del arilalquilo, resto heteroarilo del heteroarilalquilo y resto heterociclo del heterocicloalquilo, como se

30 representan por R², R³, R^a, R^b, R⁴, R⁵ y R^y, está independientemente sin sustituir o sustituido adicionalmente con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, halógeno, haloalquilo, oxo, -OR¹⁰, -S(R¹⁴), -S(O)₂R¹⁵, -S(O)₂N(R¹¹)(R¹²), -N(R¹¹)(R¹²), -C(O)OR¹⁰, -C(O)O(trialquilalquilo), -C(O)N(R¹¹)(R¹²), -(CR^eR^f)_q-OR¹⁰, -(CR^eR^f)_q-N(R¹¹)(R¹²), -(CR¹¹R¹²)C(O)OR¹⁰, -(CR^eR^f)_q-C(O)N(R¹¹)(R¹²), G¹ y =N-O(R¹⁰), R⁶, R⁹ y R¹², en cada caso, es cada uno independientemente hidrógeno, alquilo o haloalquilo;

35 R^{7a}, en cada caso, es cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, -N=C(H)R^{13a}, -(CR⁹R^h)-C(O)OR¹³ o G¹,

R^{7b} y R¹⁰, en cada caso, cada uno es independientemente hidrógeno, alquilo haloalquilo, -(CR⁹R^h)_r-C(O)OR¹³ o G¹,

40 y R¹¹ en cada caso, es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, -S(O)₂-R^{13a}, -S(O)₂-N(R¹³)(R¹⁴), -C(O)OR¹³, -C(O)N(R¹³)(R¹⁴) o G¹;

p, q y r, en cada caso, es cada uno independientemente 1, 2, 3 ó 4;

R^e, R^f, R⁹ y R^h, en cada caso, es cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo;

R¹⁴, en cada caso, es independientemente hidrógeno, alquilo o haloalquilo;

45 R¹⁵, en cada caso, es independientemente alquilo, haloalquilo o G¹;

R¹³, en cada caso, es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo o G¹;

R^{13a}, en cada caso, es independientemente alquilo, haloalquilo o G¹; y

G¹, en cada caso, es independientemente arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilo, en los que el arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclo, resto arilo del arilalquilo, resto heteroarilo del heteroarilalquilo, resto cicloalquilo del cicloalquilalquilo y resto heterociclo del heterocicloalquilo, está cada uno independientemente sin sustituir o sustituido adicionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5

50 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -O(alquilo), -NH₂, -N(H)(alquilo), -N(alquilo)₂, -C(O)OH, -C(O)O(alquilo), -C(O)NH₂, -C(O)N(alquilo), -C(O)N(alquilo)₂, haloalquilo y alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en -CN, -NO₂, -OH, -O(alquilo), -NH₂, -N(H)(alquilo), -N(alquilo)₂, -C(O)OH, -C(O)O(alquilo), -C(O)NH₂, -C(O)N(H)(alquilo) y -C(O)N(alquilo)₂,

55 en los que

el alquilo se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo y n-decilo;

en los que el arilo se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-ilo,

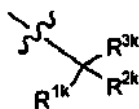
dihidroindenilo, indenilo, naftilo, dihidronaftalenilo y 5,6,7,8-tetrahidronaftalenilo; en los que el cicloalquilo se selecciona entre el grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, biciclo[3.1.1]heptano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, biciclo[3.2.2]nonano, biciclo[3.3.1]nonano, biciclo[4.2.1]nonano, triciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonano y triciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano (adamantano);

5 en los que el heterociclo se selecciona entre el grupo que consiste en azetidino, azepano, aziridino, diazepano, 1,3-dioxano, 1,3-dioxolano, 1,3-ditiano, 1,3-ditiano, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolinilo, isotiazolidinilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, oxadiazolinilo, oxadiazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, piranilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, tetrahydrofuranoilo, tetrahydro-2H-piranilo, tetrahydrotienilo, tiadiazolinilo, tiadiazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxidotiomorfolinil (tiomorfolin sulfona), tiopiranilo, tritiano, benzopiranilo, benzotipiranilo, 2,3-dihydrobenzofuranilo, 2,3-dihydrobenzotienilo y 2,3-dihydro-1H-indolilo, oxaadamantano y aza-admantano; y

10 en los que el heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en furanilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, 1,3-oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, 1,3-tiazolilo, tienilo, triazolilo, triazinilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benzimidazolilo, benzoxadiazolilo, 6,7-dihydro-1,3-benzotiazolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, piridoimidazolilo, quinolinilo, tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilo, tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-ilo y 5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-ilo.

20 2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R³ es cicloalquilo o heterociclo.

3. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R³ es la fórmula (a)



(a),

25 en la que

R^{1k} y R^{2k} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo o un heterociclo, cada uno de los mismos está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, halógeno, haloalquilo, oxo, -OR¹⁰, -S(R¹⁴), -S(O)₂R¹⁵, -S(O)₂N(R¹¹)(R¹²), -N(R¹¹)(R¹²), -C(O)OR¹⁰, -C(O)O (trialquilsililalquilo), -C(O)N(R¹¹)(R¹²), -(CR^eR^f)_q-OR¹⁰, -(CR^eR^f)_qN(R¹²), -(CR^eR^f)_q-C(O)OR¹⁰, -(CR^eR^f)_q-C(O)N(R¹¹)(R¹²) y =NO(R¹⁰), R^{3k} es -OR¹⁰, -N(R¹¹)(R¹²), -C(O)OR¹⁰ o -C(O)O (trialquilsililalquilo), y R^e, R^f, q, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹⁴ y R¹⁵ son como se ha definido en la reivindicación 1.

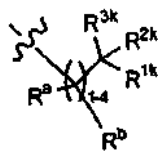
35 4. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R³ es arilo, sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, haloalquilo, halógeno, -OR¹⁰, -S(R¹⁴), -S(O)₂R¹⁵, -S(O)₂N(R¹¹)(R¹²), -N(R¹¹)(R¹²), -C(O)OR¹⁰, -C(O)O (trialquilsililalquilo), -C(O)N(R¹¹)(R¹²), -(CR^eR^f)_q-OR¹⁰, -(CR^eR^f)_qN(R¹²), -(CR^eR^f)_q-C(O)OR¹⁰, -(CR^eR^f)_q-C(O)N(R¹¹)(R¹²) y G¹, y R^e, R^f, q, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹⁴, R¹⁵ y G¹ son como se ha definido en la reivindicación 1.

40 5. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R³ es - (CR^eR^b)_m-R⁴, en el que R^a, en cada caso, es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, alqueno, haloalquilo, -OR^{7a}, -N(R⁸)(R⁹), -C(O)OR^{7b}, -C(O)-R^{7b}, -C(O)-N(R⁸)(R⁹), -(CR^cR^d)_p-OR^{7a}, -(CR^cR^d)_p-N(R⁸)(R⁹), -(CR^cR^d)_p-C(O)OR^{7b}, -(CR^cR^d)_p-C(O)-R^{7b}, -(CR^cR^d)_p-C(O)-N(R⁸)(R⁹), arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclo; R^b, en cada caso, es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, alqueno, haloalquilo, -C(O)OR^{7b}, -C(O)-R^{7b}, -C(O)-N(R⁸)(R⁹), -(CR^cR^d)_p-OR^{7a}, -(CR^cR^d)_p-N(R⁸)(R⁹), -(CR^cR^d)_p-C(O)OR^{7b}, -(CR^cR^d)_p-C(O)-R^{7b}, -(CR^cR^d)_p-C(O)-N(R⁸)(R⁹), arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterociclo, o R^a y R^b son juntos =CH₂;

50 R⁴ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclo, en el que cada uno de los cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclo está independientemente sustituido opcionalmente como se describe en el sumario, con la condición de que cuando R⁴ es hidrógeno, alquilo o haloalquilo, entonces al menos un R^a es -OR^{7a}, -N(R⁸)(R⁹), -C(O)OR^{7b}, -C(O)-R^{7b}, -C(O)-N(R⁸)(R⁹), -(CR^cR^d)_p-OR^{7a}, -(CR^cR^d)_p-N(R⁸)(R⁹), -(CR^cR^d)_p-C(O)OR^{7b}, -(CR^cR^d)_p-C(O)-R^{7b} o -(CR^cR^d)_p-C(O)-N(R⁸)(R⁹) o R^a y R^b son juntos =CH₂; y m, p, R^c, R^d, R^{7a}, R^{7b}, R⁸ y R⁹ son como se ha definido en la reivindicación 1.

55 6. El compuesto de la reivindicación 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^a y R^b, en cada caso, cada uno es independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, halógeno o haloalquilo, y R⁴ es cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclo.

60 7. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R³ es la fórmula (b)

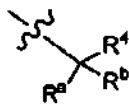


(b),

en la que

R^a y R^b , en cada caso, cada uno es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, alquenilo o haloalquilo; R^{1k} y R^{2k} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo o heterociclo, en el que cada uno de los anillo está independientemente sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5: sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, halógeno, haloalquilo, oxo, $-OR^{10}$, $-S(R^{14})$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{11})(R^{12})$, $-N(R^{11})(R^{12})$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)O(\text{trialquilsililalquilo})$, $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-(CR^eR^f)_q-OR^{10}$, $-(CR^eR^f)_q-N(R^{11})(R^{12})$, $-(CR^eR^f)_q-C(O)OR^{10}$, $-(CR^eR^f)_q-C(O)N(R^{11})(R^{12})$ y $=N-O(R^{10})$, R^{3k} es $-OR^{10}$, $-N(R^{11})(R^{12})$ o $-C(O)OR^{10}$, y R^e , R^f , q , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{14} y R^{15} son como se ha definido en la reivindicación 1.

8. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^3 es la fórmula (c)



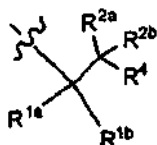
(c),

en la que

R^b es hidrógeno, halógeno, alquilo, alquenilo, $-C(O)OR^{7b}$, haloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclo, R^a es OR^{7a} , $N(R^8)(R^9)$ o $-C(O)OR^{7b}$, o R^a y R^b son juntos $=CH_2$; R^4 es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclo, y R^{7a} , R^{7b} , R^8 y R^9 son como se ha definido en la reivindicación 1.

9. El compuesto de la reivindicación 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^{7a} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo, $-(CR^gR^h)-C(O)OR^{13}$, fenilo sin sustituir o sustituido, y R^{13} , R^g , R^h , R^{7b} y R^9 cada uno es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} o haloalquilo.

10. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^3 es la fórmula (d)



(d)

en la que

R^{1b} es hidrógeno, alquilo, alquenilo, halógeno, $-C(O)OR^{7b}$, haloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclo, R^{1a} es OR^{7a} , $N(R^8)(R^9)$ o $-C(O)OR^{7b}$, y R^{2a} y R^{2b} , en cada caso, son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, alquenilo o haloalquilo, o R^{2b} es hidrógeno, alquilo, alquenilo, halógeno, $-C(O)OR^{7b}$, haloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclo, R^{2a} es OR^{7a} , $N(R^8)(R^9)$ o $-C(O)OR^{7b}$, y R^{1a} y R^{1b} , en cada caso, son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, alquenilo o haloalquilo;

cada uno de los arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclo como se representan por R^{1b} y R^{2b} está independientemente sin sustituir o sustituido adicionalmente con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, halógeno, haloalquilo, oxo, $-OR^{10}$, $-S(R^{14})$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)_2N(R^{11})(R^{12})-N(R^{11})(R^{12})$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)O(\text{trialquilsililalquilo})$, $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-(CR^eR^f)_q-OR^{10}$, $-(CR^eR^f)_q-N(R^{11})(R^{12})$, $-(CR^eR^f)_q-C(O)OR^{10}$, $-(CR^eR^f)_q-C(O)N(R^{11})(R^{12})$, G^1 y $=N-O(R^{10})$.

R^4 es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclo, y R^{7a} , R^{7b} , R^8 , R^e , R^f , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{14} R^{15} y q son como se ha definido en la reivindicación 1.

11. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^3 es $-C(O)-R^5$.

12. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en

- 6-[(4-aminofenil)etnil]-5-metil[1,2,4]triazolo [1,5-a]pirimidin-7-amina;
 6-(ciclohexiletinil)-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina;
 5 5-metil-6-(4-fenilbut-1-inil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina;
 1-[(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)etnil]ciclopentanol;
 1-[(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)etnil]ciclopentanol;
 4-[(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)etnil]tetrahidro-2H-piran-4-ol;
 4-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-ciclopentilbut-3-in-2-ol;
 10 4-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-fenilbut-3-in-2-ol;
 4-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1,1,1-trifluoro-2-fenilbut-3-in-2-ol;
 3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1,1-difenilprop-2-in-1-ol;
 3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1-fenilprop-2-in-1-ol;
 6-(3-ciclohexilprop-1-inil)-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina;
 15 3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1-ciclopropil-1-fenilprop-2-in-1-ol;
 6-[(4-metoxifenil)etnil]-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina;
 3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo [1,5-a]pirimidin-6-il)-1,1-bis(4-clorofenil)prop-2-in-1-ol;
 5-metil-6-(3-morfolin-4-il-3-fenilprop-1-inil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina;
 3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1-(1-metilciclohexil)-1-fenilprop-2-in-1-ol;
 20 3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1-(3,4'-dicloro-1,1'-bifenil-4-il)prop-2-in-1-ol;
 1-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(1,1'-bifenil-4-il)-4,4-dimetilpent-1-in-3-ol;
 4-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-hidroxi-2-fenilbut-3-inoato de metilo;
 N-{1-[(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)etnil]ciclohexil}-3-clorobencenosulfonamida;
 N-{4-[(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)etnil]fenil}-N'-(3-clorofenil)urea;
 25 (1R,4R)-2-[(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)etnil]-177-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-ol;
 (1Z)-2-[3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)prop-2-inil]-4-terc-butilciclohexanona oxima;
 4-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(4-isopropil-2-metilciclopentil)but-3-in-2-ol;
 {[3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1-fenilprop-2-inil]oxi} acetato de metilo;
 ácido {[3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1-fenilprop-2-inil]oxi}acético;
 30 {2-[(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)etnil]fenil}metanol;
 ácido {3-[3-(7-amino-5-metil[1,2,4] triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1-hidroxi-1-metilprop-2-inil]-2,2-dimetilciclobutil}acético;
 4-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-ciclobutilbut-3-in-2-ol;
 4-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(3-metilciclobutil)but-3-in-2-ol;
 5-metil-6-(3-fenilprop-1-inil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina;
 35 6-(3-ciclopentilprop-1-inil)-5-metil [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina;
 6-[(1-aminociclohexil)etnil]-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina;
 3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo-[1,5-a]pirimidin-6-il)-1-ciclopentilprop-2-in-1-ol;
 3-(7-amino-5-metil [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1-(2,4-diclorofenil)prop-2-in-1-ol;
 4-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1-ciclopentil-2-metilbut-3-in-2-ol;
 40 ácido {4-[(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)etnil]-4-hidroxiciclohexil}acético;
 {4-[(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)etnil]-4-hidroxiciclohexil}acetato de metilo;
 (1R,4S)-2-[(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)etnil]biciclo[2.2.1]heptan-2-ol;
 (1R,2S,4R)-2-[(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)etnil]-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-ol;
 (1R,2R,4S)-2-[(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)etnil]-1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-ol;
 45 {4-[(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)etnil]-4-hidroxiciclohexil} acetato de *terc*-butilo;
 (1S,2S,4R)-2-[(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo-[1,5-a]pirimidin-6-il)etnil]-1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-ol;
 (1S,2R,4S)-2-[(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)etnil]-4-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-ol;
 1-[3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)prop-2-inil]ciclopentanol;
 1-[(7-amino-[1,2,4]triazolo [1,5-a]pirimidin-6-il)etnil]ciclopentanol;
 50 1-[3-(7-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)prop-2-inil]ciclopentanol;
 (1R,2S,4R)-2-[3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)prop-2-inil]-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-ol;
 1-[3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)prop-2-inil]ciclohexanocarboxilato de metilo;
 6-[3-(4-metoxifenoxi)but-1-inil]-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina;
 (1R)-3-(7-amino-5-metil [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1-fenilprop-2-in-1-ol;
 55 (1S)-3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1-fenilprop-2-in-1-ol;
 4-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1-fenilbut-3-in-1-ol;
 2-[3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1-hidroxi-2-inil]ciclopropanocarboxilato de (trans)-etilo;
 ácido 1-[3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)prop-2-inil]ciclohexanocarboxílico;
 1-[(7-amino-5-etil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)etnil]ciclopentanol;
 60 3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo [1,5-a]pirimidin-6-il)-1-fenilprop-2-in-1-ona;
 2-[3-[3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1-hidroxi-1-metilprop-2-inil]-2,2-dimetilciclobutil]acetamida;
 (1R,2S,4R)-2-[(7-amino-5-etil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)etnil]-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-ol;
 1-[(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)etnil]cicloheptanol;
 ácido {[3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1-ciclopentilprop-2-inil]oxi}acético;
 65 ácido {[1-[(7-amino-5-metil [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)etnil]ciclopentil]oxi}acético;
 3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1-ciclohexilprop-2-in-1-ol;

- 4-[3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1-hidroxi-prop-2-inil]ciclohexanocarboxilato de metilo;
 ácido 4-[3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1-hidroxi-prop-2-inil]ciclohexanocarboxílico;
 ácido {3-[3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1-metilenoprop-2-inil]-2,2-dimetilciclobutil}acético;
 1-[3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)prop-2-inil]ciclopentanocarboxilato de metilo;
 5 1-[3-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)prop-2-inil]ciclohexanocarboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo;
 6-[(4-bromofenil)etinil]-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina;
 6-[(4-clorofenil)etinil]-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina;
 2-{4-[(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-o]pirimidin-6-il)etinil]fenil}-2-metilpropanoato de metilo;
 y
 10 1-[4-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)but-3-inil]-2-oxociclopentanocarboxilato de metilo;
 o una sal farmacéuticamente aceptable o una combinación de los mismos.

13. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el
 tratamiento de un trastorno seleccionado entre el grupo que consiste en diabetes de tipo 2, obesidad, triglicéridos
 15 elevados en plasma, síndrome metabólico, esteatohepatitis no alcohólica y enfermedad del hígado graso no
 alcohólico, mediante la administración a un sujeto que lo necesita de un compuesto o de dicha sal
 farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. El compuesto de la reivindicación 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el
 tratamiento de un trastorno seleccionado entre el grupo de la reivindicación 13, en el que dicho tratamiento
 20 comprende además la etapa de co-administrar con uno o más agentes farmacéuticos seleccionados entre el grupo
 que consiste en inhibidor de DPPIV, mimético de incretina, metformina, fenofibrato, rimonabant, sibutramina, orlistat,
 ácido nicotínico y una estatina.

15. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la
 reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un vehículo
 farmacéuticamente aceptable.

16. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la
 reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo uno o más agentes farmacéuticos seleccionados
 30 entre el grupo que consiste en inhibidor de DPPIV, mimético de incretina, metformina, fenofibrato, rimonabant,
 sibutramina, orlistat, una estatina y ácido nicotínico, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

17. Una composición farmacéutica de la reivindicación 15 para su uso en el tratamiento de un trastorno seleccionado
 entre el grupo que consiste en diabetes de tipo 2, obesidad, triglicéridos en plasma elevados, síndrome metabólico,
 35 esteatohepatitis no alcohólica y enfermedad del hígado graso no alcohólico, mediante la administración a un sujeto
 que lo necesita de dicha composición farmacéutica.

18. Una composición farmacéutica de la reivindicación 16 para su uso en el tratamiento de un trastorno seleccionado
 entre el grupo que consiste en diabetes de tipo 2, obesidad, triglicéridos en plasma elevados, síndrome metabólico,
 40 esteatohepatitis no alcohólica y enfermedad del hígado graso no alcohólico, mediante la administración a un sujeto
 que lo necesita de dicha composición farmacéutica.