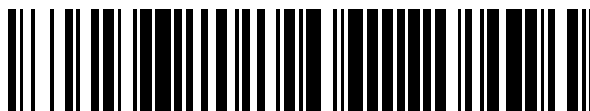


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 550 967**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.11.2012** **E 12794684 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.09.2015** **EP 2782915**

54 Título: **Nuevos derivados de [1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina como agonistas del receptor 2 de canabinoides**

30 Prioridad:

25.11.2011 EP 11190777

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

13.11.2015

73 Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es:

BISSANTZ, CATERINA;
GRETHER, UWE;
KIMBARA, ATSUSHI;
NETTEKOVEN, MATTHIAS;
ROEVER, STEPHAN y
ROGERS-EVANS, MARK

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 550 967 T3

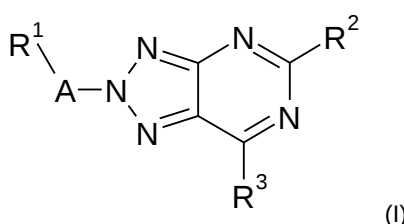
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Nuevos derivados de [1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina como agonistas del receptor 2 de cannabinoides

La presente invención se refiere a compuestos orgánicos útiles para la terapia y/o la profilaxis de un mamífero y en particular a compuestos que son agonistas preferentes del receptor de cannabinoides 2. El compuesto de la fórmula (I) es útil en particular para el tratamiento o profilaxis p.ej. del dolor, aterosclerosis, degeneración macular propia de la vejez, retinopatía diabética, glaucoma, diabetes mellitus, inflamación, enfermedad del intestino inflamatorio, lesión de isquemia-reperusión, fallo hepático agudo, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis renal, fibrosis sistémica, rechazo agudo de injerto ajeno, nefropatía crónica de injerto ajeno, nefropatía diabética, glomerulonefropatía, cardiomiopatía, fallo cardíaco, isquemia de miocardio, infarto de miocardio, esclerosis sistémica, lesión térmica, quemaduras, cicatrices hipertróficas, queloides, gingivitis con pirexia, cirrosis hepática o tumores, regulación de la masa ósea, neurodegeneración, apoplejía, ataque isquémico transitorio o uveítis.

La invención se refiere en particular a un compuesto de la fórmula (I)



en la que:

A es alquileo, hidroxialquileo, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{SO}_2-$ o está ausente;

R^1 es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, fenilo, halofenilo, alcoxifenilo, haloalquilfenilo, haloalcoxifenilo, cianofenilo, hidroxialcoxifenilo, alquilsulfonilfenilo, alquilsulfonilaminofenilo, (halo)(haloalquil)fenilo, (halo)(alcoxi)fenilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquilalcoxi, amino, heterociclilo, alquilheterociclilo, hidroxiheterociclilo, alquilheterociclilo, heteroarilo, haloheteroarilo, alquilheteroarilo, (alquil)(alquilsulfonil)heteroarilo, (halo)(alquilamino)heteroarilo, haloalquilheteroarilo, cicloalquilheteroarilo o nitrobenzo[1,2,5]-oxadiazolilaminoheteroarilo, dicho heterociclilo es un anillo carbocíclico de tres a ocho eslabones que contiene por lo menos un átomo de nitrógeno o de oxígeno, y dicho heteroarilo es piridinilo, pirazolilo, oxadiazolilo, furazanilo, tetrazolilo, triazolilo u oxipiridinilo;

R^2 es alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cicloalcoxialquilo, cicloalquilalcoxi, haloalcoxi, alcoxi o alquilamino;

R^3 es halógeno o $-\text{NR}^4\text{R}^5$;

uno de R^4 y R^5 es hidrógeno o alquilo y el otro es alquilo o cicloalquilo;

o R^4 y R^5 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo o heterociclilo sustituido, dicho heterociclilo es morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptilo, azetidino, tiazolidinilo, tiomorfolinilo, dioxotiomorfolinilo, oxazepanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.4]octilo, 6-oxa-1-azaespiro[3.3]heptilo, 2-oxa-5-aza-espiro[3.4]octilo, isoxazolidinilo, aziridinilo o dioxoisotiazolidinilo y dicho heterociclilo sustituido es un heterociclilo sustituido de una a cuatro veces por sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, hidroxialquilo, carboxilo, alcoxialquilo, ciano y alquilcarbonilamino;

o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los receptores de cannabinoides son un grupo de receptores de membrana celular que pertenecen al grupo más amplio de los receptores asociados a la proteína G. Actualmente se conocen dos subtipos, denominados receptor de cannabinoides 1 (CB1) y receptor de cannabinoides 2 (CB2). El receptor CB1 se expresa principalmente en el sistema nervioso central (es decir, amígdala cerebelosa, hipocampo) y en menor grado en la periferia. El CB2, que está codificado por el gen CNR2, se expresa principalmente en la periferia, en células del sistema inmune, por ejemplo en macrófagos y células T (Ashton, J.C. y col., Curr. Neuropharmacol. 5(2), 73-80, 2007; Miller, A.M. y col., Br. J. Pharmacol. 153(2), 299-308, 2008; Centonze, D. y col., Curr. Pharm. Des. 14(23), 2370-42, 2008), y en el sistema gastrointestinal (Wright, K.L. y col., Br. J. Pharmacol. 153(2), 263-70, 2008). El receptor de CB2 está también ampliamente distribuido en el cerebro, en el que se halla primariamente en las microglías y no neuronas (Cabral, G.A. y col., Br. J. Pharmacol. 153(2), 240-51, 2008).

El interés por los agonistas del receptor CB2 ha aumentado continuamente durante la última década (actualmente 30-40 solicitudes de patente al año), debido a que se ha constatado que varios de los primeros compuestos tienen efectos beneficiosos en los modelos preclínicos de una gran número de enfermedades humanas, incluido el color crónico (Beltramo, M., Mini. Rev. Med. Chem. 9(1), 11-25, 2009), la aterosclerosis (Mach, F. y col., J. Neuroendocrinol. 20, supl. 1, 53-7, 2008), la regulación de la masa ósea (Bab, I. y col., Br. J. Pharmacol. 153(2), 182-8, 2008), la neuroinflamación (Cabral, G.A. y col., J. Leukoc. Biol. 78(6), 1192-7, 2005), la lesión por isquemia / reperusión (Pacher, P. y col., Br. J. Pharmacol. 153(2), 252-62, 2008), la fibrosis sistémica (Akhmetshina, A. y col., Arthritis Rheum. 60(4), 1129-36, 2009; Garcia-Gonzalez, E. y col., Rheumatology (Oxford) 48(9), 1050-6, 2009), la

fibrosis hepática (Julien, B. y col., *Gastroenterology* 128(3), 742-55, 2005; Munoz-Luque, J. y col., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 324(2), 475-83, 2008).

La lesión por isquemia/reperfusión (I/R) es la principal causa de lesiones de tejidos producidas en estados patológicos, tales como la apoplejía, infarto de miocardio, "bypass" cardiopulmonar y otras cirugías vasculares, y en el trasplante de órganos, y también como mecanismo principal de la lesión de órganos finales que complican el curso del choque circulatorio de varias etiologías. Todos estos estados patológicos se caracterizan por la disrupción del riego sanguíneo normal que se traduce en una oxigenación insuficiente de los tejidos. La reoxigenación, p.ej. la reperfusión, es el tratamiento empleado en último extremo para restablecer la oxigenación normal de los tejidos. Sin embargo, la ausencia de oxígeno y de los nutrientes de la sangre crea una situación, en la que el restablecimiento de la circulación provoca un daño todavía mayor a los tejidos. El daño de la lesión de reperfusión se debe en parte a la respuesta inflamatoria de los tejidos dañados. Los leucocitos, transportados a la zona por la sangre recién llegada, desencadenan un gran número de factores inflamatorios, por ejemplo las interleucinas, así como radicales libres, en respuesta a la lesión del tejido. El restablecimiento del riego sanguíneo reintroduce oxígeno en las células, que provoca daños en las proteínas celulares, el DNA y la membrana plasmática.

El preacondicionado isquémico remoto (RIPC) constituye una estrategia para potenciar la capacidad protectora endógena del organismo contra la lesión provocada por la isquemia y la reperfusión. Con él se describe el fenómeno intrigante, en el que la isquemia y reperfusión transitoria no letal de un órgano o tejido confiere resistencia al siguiente episodio de lesión de isquemia o reperfusión "letal" de un tejido u órgano remoto. El mecanismo real, que hace que la isquemia y reperfusión transitoria de un órgano o tejido confiera protección, es actualmente desconocido, a pesar de las diversas hipótesis que se han propuesto.

La hipótesis humoral propone que la sustancia endógena (por ejemplo la adenosina, bradiquinina, opioides, CGRP, endocannabinoides, la angiotensina I y otros factores humorales todavía no identificados), generada en el órgano o tejido remoto, penetra en el torrente circulatorio y activa su receptor correspondiente del tejido diana, reclutando de este modo diversos mecanismos intracelulares de cardioprotección, que intervienen en el preacondicionado isquémico.

Los datos recientes indican que los endocannabinoides y sus receptores, en particular el CB2, pueden intervenir en el preacondicionado y contribuir a prevenir la lesión de reperfusión regulando a la baja la respuesta inflamatoria (Pacher, P. y col., *Br. J. Pharmacol.* 153(2), 252-62, 2008). De modo específico, en los estudios recientes empleando agonistas herramienta de CB2 se ha demostrado la eficacia de esta estrategia para reducir la lesión de I/R en el corazón (Defer, N. y col., *Faseb. J.* 23(7), 2120-30, 2009), el cerebro (Zhang, M. y col., *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 27(7), 1387-96, 2007), el hígado (Batkai, S. y col., *Faseb. J.* 21(8), 1788-800, 2007) y los riñones (Feizi, A. y col., *Exp. Toxicol. Pathol.* 60(4-5), 405-10, 2008).

Además, durante los últimos años, un acervo creciente de obras técnicas indica que el CB2 puede ser también interesante para un planteamiento subcrónico o crónico. Se ha constatado que la regulación al alza específica del CB1 y del CB2 está asociada en modelos animales de enfermedades crónicas relacionadas con la fibrosis (Garcia-Gonzalez, E. y col., *Rheumatology (Oxford)* 48(9), 1050-6, 2009; Yang, Y.Y. y col., *Liver Int.* 29(5), 678-85, 2009) con la expresión relevante del CB2 en los miofibroblastos, las células que causan el progreso de la fibrosis.

De hecho se ha demostrado que la activación del receptor CB2 mediante un agonista selectivo del CB2 produce un efecto antifibrótico en la esclerosis sistémica difusa (Garcia-Gonzalez, E. y col., *Rheumatology (Oxford)* 48(9), 1050-6, 2009) y el receptor CB2 se ha convertido en una diana crítica en los ensayos experimentales de fibrosis dérmica (Akhmetshina, A. y col., *Arthritis Rheum.* 60(4), 1129-36, 2009) y en la patofisiología del hígado, incluidas las fibrogénesis asociadas con las enfermedades hepáticas crónicas (Lotersztajn, S. y col., *Gastroenterol. Clin. Biol.* 31(3), 255-8, 2007; Mallat, A. y col., *Expert Opin. Ther. Targets* 11(3), 403-9, 2007; Lotersztajn, S. y col., *Br. J. Pharmacol.* 153(2), 286-9, 2008).

Los compuestos de la invención se unen y modulan al receptor de CB2 y tienen una actividad menor con el receptor de CB1.

En la presente descripción, el término "alquilo", solo o en combinación, significa un resto alquilo de cadena lineal o ramificada, de 1 a 8 átomos de carbono, en particular un resto alquilo de cadena lineal o ramificada, de 1 a 6 átomos de carbono y más en especial un resto alquilo de cadena lineal o ramificada, de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de restos alquilo C₁-C₈ de cadena lineal o ramificada son el metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tert-butilo, los isómeros del pentilo, los isómeros del hexilo, los isómeros del heptilo y los isómeros del octilo, en especial el metilo, etilo, propilo, butilo y pentilo, más en especial el metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, tert-butilo e isopentilo. Los ejemplos especiales de alquilo son el metilo, etilo y tert-butilo.

En la presente descripción, el término "alquileno", solo o en combinación, indica un grupo alquileno de 1 a 8 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, en especial un grupo alquileno de 1 a 6 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada y de modo muy especial un grupo alquileno de 1 a 4 átomos de carbono, de cadena lineal o

ramificada. Los ejemplos de grupos alquileo C_1 - C_8 de cadena lineal o ramificada son el metileno y el etileno, más en especial el $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ o $-CH(CH_3)-$.

El término "cicloalquilo", solo o en combinación, significa un anillo cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono y en especial un anillo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de cicloalquilo son el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Son ejemplos particulares de cicloalquilo el ciclohexilo y el ciclopropilo.

El término "alcoxi", solo o en combinación, significa un resto de la fórmula alquil-O-, en la que el término "alquilo" tiene el significado definido previamente, por ejemplo el metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y tert-butoxi, en especial el metoxi.

El término "oxi", solo o en combinación, significa el grupo -O-.

Los términos "halógeno" o "halo", solos o en combinación, significan flúor, cloro, bromo o yodo y en particular flúor, cloro o bromo, más en particular flúor y cloro. El término "halógeno", en combinación con otro grupo, indica la sustitución de dicho grupo por lo menos por un halógeno, en particular la sustitución por 1-5 halógenos, en especial 1-4 halógenos, es decir, por uno, dos, tres o cuatro halógenos. Los halógenos especiales son el flúor, bromo y cloro, más especiales el flúor y el cloro.

El término "haloalquilo", solo o en combinación, indica un resto alquilo sustituido por lo menos por un halógeno, en especial sustituido de una a cinco veces por halógeno, en especial de una a tres veces por halógeno. Un "haloalquilo" particular es el trifluorometilo.

El término "haloalcoxi", solo o en combinación, indica un resto alcoxi sustituido por lo menos por un halógeno, en especial sustituido de una a cinco veces por halógeno, en especial de una a tres veces por halógeno. Un "haloalcoxi" particular es el trifluorometoxi.

El término "halofenilo", solo o en combinación, indica un grupo fenilo sustituido por lo menos por un halógeno, en especial sustituido de una a tres veces por halógeno. Son "halofenilos" especiales el clorofenilo, clorofluorfenilo, diclorofenilo, bromofenilo y clorodifluorfenilo.

Los términos "hidroxilo" e "hidroxi", solos o en combinación, significan el grupo -OH.

El término "carbonilo", solo o en combinación, significa el grupo $-C(O)-$.

El término "carboxi" o "carboxilo", solo o en combinación, significa el grupo $-COOH$.

El término "amino", solo o en combinación, significa un resto amino primario ($-NH_2$), un resto amino secundario ($-NH-$) o un resto amino terciario ($-N-$).

El término "sulfonilo", solo o en combinación, significa el grupo $-SO_2-$.

Son grupos heterocíclico especiales de la definición de R^1 el oxetanilo, tetrahydrofuranilo, 1,1-dioxo-1 λ^6 -tietanilo y 1,1-dioxo-tetrahydro-1 λ^6 -tiofenilo.

Son halopirrolidinilos especiales de la definición de R^3 y R^4 el difluorpirrolidinilo y tetrafluorpirrolidinilo.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" indica aquellas sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres o de los ácidos libres, que no son indeseables en sentido biológico ni en ningún otro sentido. Las sales se forman con ácidos inorgánicos, por ejemplo el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, en especial el ácido clorhídrico, o con ácidos orgánicos, por ejemplo con ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, N-acetilcisteína. Además, estas sales pueden obtenerse por adición de una base inorgánica o una base orgánica a un ácido libre. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, pero no se limitan a: las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a: sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, de aminas sustituidas, incluidas las aminas sustituidas de origen natural, las aminas cíclicas y las resinas básicas de intercambio iónico, por ejemplo la isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, tri-etilamina, tripropilamina, etanolamina, lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina, resinas de poliamina. Los compuestos de la fórmula (I) pueden estar también presentes en forma de iones bipolares (zwitteriones). Las sales farmacéuticamente aceptables especialmente preferidas de los compuestos de la fórmula (I) son las sales del ácido clorhídrico, del ácido bromhídrico, del ácido sulfúrico, del ácido fosfórico y del ácido metanosulfónico.

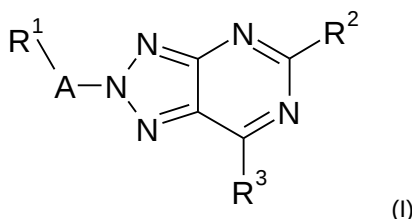
Los “ésteres farmacéuticamente aceptables” indican que el compuesto de la fórmula (I) puede derivatizarse en sus grupos funcionales para proporcionar derivados, que son capaces de convertirse de nuevo “in vivo” en el compuesto original. Los ejemplos de tales compuestos incluyen los derivados ésteres fisiológicamente aceptables y metabólicamente lábiles, por ejemplo los ésteres de metoximetilo, ésteres de metiltiometilo y ésteres de pivaloiloximetilo. Se incluye además en el alcance de esta invención cualquier equivalente fisiológicamente aceptable de los compuestos de la fórmula (I), similares a los ésteres metabólicamente lábiles, que sean capaces de producir de nuevo “in vivo” los compuestos originales de la fórmula (I).

Si uno de los materiales de partida o de los compuestos de la fórmula (I) contiene uno o más grupos funcionales, que no son estables o que son reactivos en las condiciones aplicadas en uno o más pasos de reacción, entonces pueden introducirse los grupos protectores apropiados (descritos p.ej. en “Protective Groups in Organic Chemistry” por T.W. Greene y P.G.M. Wuts, 3ª ed., 1999, Wiley, Nueva York) antes de efectuar el paso crítico, aplicando para ello métodos bien conocidos de la técnica. Dichos grupos protectores pueden eliminarse en un estadio posterior de la síntesis, aplicando para ello métodos estándar ya descritos en la bibliografía técnica. Los ejemplos de grupos protectores son el tert-butoxi-carbonilo (Boc), carbamato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc), carbamato de 2-trimetilsililetilo (Teoc), carbobenciloxi (Cbz) y p-metoxibenciloxycarbonilo (Moz).

Los compuestos de la fórmula (I) pueden contener varios centros asimétricos y pueden estar presentes en forma de enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros, por ejemplo racematos, diastereoisómeros ópticamente puros, mezclas de diastereoisómeros, racematos diastereoisoméricos o mezclas de racematos diastereoisoméricos.

El término “átomo de carbono asimétrico” significa un átomo de carbono que lleva cuatro sustituyentes diferentes. Según la convención de Cahn-Ingold-Prelog, el átomo de carbono asimétrico puede tener una configuración “R” o “S”.

La invención se refiere en particular a un compuesto de la fórmula (I)



en la que:

A es alquileo, hidroxialquileo, -CH₂C(O)-, -C(O)-, -SO₂- o está ausente;

R¹ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, fenilo, halofenilo, alcoxifenilo, haloalquilfenilo, haloalcoxifenilo, cianofenilo, hidroxialcoxifenilo, alquilsulfonilfenilo, alquilsulfonilaminofenilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquilalcoxi, amino, heterociclilo, alquilheterociclilo, hidroxiheterociclilo, alquilheterociclilo, heteroarilo o haloheteroarilo, dicho heterociclilo es un anillo carbocíclico de tres a ocho eslabones que contiene por lo menos un átomo de nitrógeno o de oxígeno, y dicho heteroarilo es piridinilo, pirazolilo, oxadiazolilo o furazanilo;

R² es alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cicloalcoxialquilo o cicloalquilalcoxi;

R³ es halógeno o -NR⁴R⁵;

uno de R⁴ y R⁵ es hidrógeno o alquilo y el otro es alquilo o cicloalquilo;

o R⁴ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo o heterociclilo sustituido, dicho heterociclilo es morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptilo, azetidino, tiazolidinilo, tiomorfolinilo, dioxotiomorfolinilo, oxazepanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.4]octilo, 6-oxa-1-azaespiro[3.3]heptilo, 2-oxa-5-aza-espiro[3.4]octilo, isoxazolidinilo, aziridinilo o dioxoisotiazolidinilo y dicho heterociclilo sustituido es heterociclilo sustituido de una a cuatro veces por sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, hidroxialquilo, carboxilo, alcoxialquilo y ciano;

o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

La invención se refiere además en particular a los siguientes:

un compuesto de la fórmula (I), en la que A es alquileo, -CH₂C(O)- o está ausente;

un compuesto de la fórmula (I), en la que A es alquileo;

un compuesto de la fórmula (I), en la que A es metileno, etileno o -CH(CH₃)-;

un compuesto de la fórmula (I), en la que R¹ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, fenilo, halofenilo, alcoxifenilo, haloalquilfenilo, haloalcoxifenilo, cianofenilo, hidroxialcoxifenilo, alquilsulfonilfenilo, alquil-sulfonilaminofenilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquilalcoxi, amino, heterociclilo, alquilheterociclilo, hidroxiheterociclilo, alquilheterociclilo, heteroarilo o haloheteroarilo, dicho heterociclilo es un anillo carbocíclico de tres a ocho eslabones que contiene por lo menos un átomo de nitrógeno o de oxígeno, y dicho heteroarilo es piridinilo, pirazolilo, oxadiazolilo o furazanilo;

un compuesto de la fórmula (I), en la que R^1 es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, fenilo, halofenilo, alcoxifenilo, haloalquilfenilo, haloalcoxifenilo, cianofenilo, cicloalquilo, oxetanilo o piridinilo;

un compuesto de la fórmula (I), en la que R^1 es trifluorometilo, fenilo, clorofenilo, bromofenilo, cianofenilo, ciclohexilo o piridinilo;

5 un compuesto de la fórmula (I), en la que R^1 es alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, fenilo, halofenilo, alcoxifenilo, haloalquilfenilo, haloalcoxifenilo, cianofenilo, cicloalquilo, heterociclilo, haloheteroarilo o alquilheteroarilo, dicho heterociclilo es oxetanilo, y dicho heteroarilo es piridinilo o furazanilo;

un compuesto de la fórmula (I), en la que R^1 es alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, fenilo, halofenilo, alcoxifenilo, haloalquilfenilo, haloalcoxifenilo, cianofenilo, cicloalquilo, oxetanilo, piridinilo, halopiridinilo o alquilfurazanilo;

10 un compuesto de la fórmula (I), en la que R^1 es trifluorometilo, fenilo, clorofenilo, bromofenilo, cianofenilo, ciclohexilo, piridinilo, cloropiridinilo, metilfurazanilo o trifluormetilfenilo;

un compuesto de la fórmula (I), en la que R^2 es alquilo;

un compuesto de la fórmula (I), en la que R^2 es tert-butilo;

un compuesto de la fórmula (I), en la que R^3 es $-NR^4R^5$;

15 un compuesto de la fórmula (I), en la que R^4 y R^5 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un morfolinilo o halopirrolidinilo;

un compuesto de la fórmula (I), en la que R^4 y R^5 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un morfolinilo o difluorpirrolidinilo;

20 un compuesto de la fórmula (I), en la que R^4 y R^5 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un morfolinilo, halopirrolidinilo o hidroxipirrolidinilo; y

un compuesto de la fórmula (I), en la que R^4 y R^5 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un morfolinilo, difluorpirrolidinilo o hidroxipirrolidinilo.

La invención se refiere también en particular a un compuesto de la fórmula (I), elegido entre:

25

5-tert-butil-2-(2-cloro-bencil)-7-morfolin-4-il-2H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-2-(2-cloro-4-fluor-bencil)-7-morfolin-4-il-2H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(2-metoxi-etil)-2H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidina;

30 2-[5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidin-2-il]-etanol;

5-tert-butil-2-ciclohexilmetil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-2-(3-cloro-bencil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-2-(4-cloro-bencil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-2-(2,3-dicloro-bencil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidina;

35 5-tert-butil-2-(2,4-dicloro-bencil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-2-(2,5-dicloro-bencil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-2-(2,6-dicloro-bencil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-2-(2-cloro-4-fluor-bencil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-2-(2-cloro-6-fluor-bencil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidina;

40 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-piridin-2-ilmetil-2H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-piridin-3-ilmetil-2H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-piridin-4-ilmetil-2H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(2,2,2-tri-fluor-etil)-2H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-2-(2-cloro-4,5-difluor-bencil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidina;

45 5-tert-butil-2-(2-cloro-3,6-difluor-bencil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidina;

2-(2-bromo-bencil)-5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(2-trifluor-metil-bencil)-2H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(2-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(2-trifluor-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidina;

50 2-[5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidin-2-ilmetil]-benzonitrilo;

5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-fenil-2H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidina;

2-[5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidin-2-il]-1-fenil-etanona;

5-tert-butil-2-[(R)-1-(2-cloro-fenil)-etil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-2-[(S)-1-(2-cloro-fenil)-etil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidina;

55 5-tert-butil-2-(2-cloro-3-fluor-bencil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-2-(2-cloro-5-fluor-bencil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidina; y

5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-oxetan-3-il-2H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidina.

La invención se refiere también en particular a un compuesto de la fórmula (I), elegido entre:

60

5-tert-butil-2-(2,6-dicloro-3-fluor-bencil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-2-(2-cloro-piridin-3-ilmetil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-2-(4-cloro-piridin-3-ilmetil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-2-(3-cloro-piridin-2-ilmetil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidina;

65 5-tert-butil-2-(2,5-dicloro-piridin-3-ilmetil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-2-(3,6-dicloro-piridin-2-ilmetil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidina;

- 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina;
 5-tert-butil-2-[2-(2-cloro-fenil)-etil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 5-tert-butil-2-[2-(3-cloro-fenil)-etil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 5 5-tert-butil-2-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 5-tert-butil-2-(2,4-dicloro-piridin-3-ilmetil)-7-(3,3-di-fluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(R)-tetra-hidro-furan-3-il-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(S)-tetra-hidro-furan-3-il-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 2-[5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-2-il]-1-(2-cloro-fenil)-etanona;
 10 5-tert-butil-2-(2,3-dicloro-6-fluor-bencil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(2-metano-sulfonil-bencil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(2-piridin-2-il-etil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 2-[5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-2-il]-1-(3-cloro-fenil)-etanona;
 15 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-2-il]-1-(4-cloro-fenil)-etanona;
 2-[5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-2-il]-1-piridin-3-il-etanona;
 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(2,3,6-tri-cloro-bencil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 5-tert-butil-2-(2-cloro-3-trifluormetil-bencil)-7-(3,3-di-fluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 5-tert-butil-2-(2-cloro-6-fluor-3-metoxi-bencil)-7-(3,3-di-fluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 20 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(2-piridin-3-il-etil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(2-piridin-4-il-etil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 5-tert-butil-2-(2,3-dicloro-6-trifluormetil-bencil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 5-tert-butil-2-(3,4-dicloro-piridin-2-ilmetil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(1,1-dioxo-1λ6-tietan-3-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 25 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(1,1-dioxo-tetrahidro-1λ6-tiofen-3-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina;
 2-[5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-2-il]-1-piridin-2-il-etanona;
 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina;
 5-tert-butil-2-(3-cloro-piridin-4-ilmetil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina;
 30 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(1-metil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(2-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina;
 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(5-metano-sulfonil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-
 pirimidina;
 {3-[5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-2-ilmetil]-5-cloro-piridin-4-il}-dimetil-amina;
 35 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(3-trifluor-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina;
 (S)-1-[5-tert-butil-2-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;
 (S)-1-[5-tert-butil-2-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;
 (S)-1-[5-tert-butil-2-(3-cloro-piridin-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;
 (S)-1-[5-tert-butil-2-(3,6-dicloro-piridin-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;
 40 (S)-1-[5-tert-butil-2-(2-cloro-piridin-3-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;
 (S)-1-[5-tert-butil-2-(2,3-dicloro-bencil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;
 (S)-1-[5-tert-butil-2-(2-trifluormetil-bencil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;
 (S)-1-[5-tert-butil-2-(2-metanosulfonil-bencil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;
 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 45 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina;
 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(4,5-dimetil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina;
 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(2-metil-1-oxi-piridin-3-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 (S)-1-[5-tert-butil-2-(3,4-dicloro-piridin-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;
 (S)-1-[5-tert-butil-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;
 50 (S)-1-[5-tert-butil-2-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;
 (S)-1-[5-tert-butil-2-(1-metil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;
 (S)-1-[5-tert-butil-2-(2-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;
 (S)-1-[5-tert-butil-2-(3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;
 (S)-1-[5-tert-butil-2-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;
 55 5-tert-butil-2-(1-ciclopropil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 (S)-1-[5-tert-butil-2-[2-(7-nitro-benzo[1,2,5]oxadiazol-4-il-amino)-piridin-3-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-7-
 il]-pirrolidin-3-ol;
 (S)-1-[5-tert-butil-2-(1-ciclopropil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;
 (S)-1-[5-tert-butil-2-(2,5-dimetil-2H-[1,2,4]triazol-3-il-metil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;
 60 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(2,5-dimetil-2H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina;
 (2S,3S)-1-[5-tert-butil-2-(1-ciclopropil-1H-tetrazol-5-il-metil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-2-hidroxi-metil-
 pirrolidin-3-ol;
 (2S,3S)-1-[5-tert-butil-2-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-2-hidroximetil-pirrolidin-3-ol;
 5-tert-butil-2-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-7-(3,3,4,4-tetrafluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina;
 65 5-tert-butil-2-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-7-(3,3,4,4-tetrafluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 5-tert-butil-2-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil)-7-(3,3,4,4-tetrafluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

- 5-tert-butil-2-(1-metil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-7-(3,3,4,4-tetrafluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina;
 5-tert-butil-2-(4,5-dimetil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-7-(3,3,4,4-tetrafluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-
 pirimidina;
 5-tert-butil-2-(3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetil)-7-(3,3,4,4-tetrafluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 5 5-tert-butil-2-(1-ciclopropil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-7-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-
 pirimidina;
 5-tert-butil-2-(4,5-dimetil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-7-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-
 pirimidina;
 5-tert-butil-2-(2-metanosulfonil-bencil)-7-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 10 5-tert-butil-2-(3-cloro-piridin-2-ilmetil)-7-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 (S)-1-[2-(2-cloro-bencil)-5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;
 (S)-1-[5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-2-(2-trifluormetil-bencil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;
 (S)-1-[2-(2-cloro-bencil)-5-isopropoxi-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;
 7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-5-(2,2-dimetil-propoxi)-2-(1-metil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina;
 15 (R)-1-[5-tert-butil-2-(1-metil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;
 1-[5-tert-butil-2-(1-metil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;
 7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(2-trifluormetil-bencil)-5-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-
 pirimidina;
 7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(2-metanosulfonil-bencil)-5-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-
 20 pirimidina;
 2-(3-cloro-piridin-2-ilmetil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-5-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-
 pirimidina;
 7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil)-5-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-2H-[1,2,3]-
 triazolo[4,5-d]pirimidina;
 25 7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-5-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-2H-[1,2,3]-
 triazolo[4,5-d]pirimidina;
 7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(1-metil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-5-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-
 d]pirimidina;
 7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-5-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-
 30 pirimidina;
 7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-5-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-2-(3,3,3-trifluor-propil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-
 pirimidina;
 2-(1-ciclopropil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-5-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-2H-
 [1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 35 (S)-1-[5-tert-butil-2-(2-cloro-bencil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol;
 (R)-1-[5-tert-butil-2-(2-cloro-bencil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol;
 (S)-1-[5-tert-butil-2-(2-trifluormetil-bencil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol;
 (R)-1-[5-tert-butil-2-(2-trifluormetil-bencil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol;
 (S)-1-[5-tert-butil-2-(2-metanosulfonil-bencil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol;
 40 (R)-1-[5-tert-butil-2-(2-metanosulfonil-bencil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol;
 (S)-1-[5-tert-butil-2-(3-cloro-piridin-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol;
 (R)-1-[5-tert-butil-2-(3-cloro-piridin-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol;
 (S)-1-[5-tert-butil-2-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol;
 (R)-1-[5-tert-butil-2-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol;
 45 (S)-1-[5-tert-butil-2-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol;
 (R)-1-[5-tert-butil-2-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol;
 (S)-1-[5-tert-butil-2-(1-metil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol;
 (R)-1-[5-tert-butil-2-(1-metil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol;
 (S)-1-[5-tert-butil-2-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol;
 50 (R)-1-[5-tert-butil-2-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol;
 (S)-1-[5-tert-butil-2-(3,3,3-trifluor-propil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol;
 (R)-1-[5-tert-butil-2-(3,3,3-trifluor-propil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol;
 (S)-1-[5-tert-butil-2-(1-ciclopropil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol;
 (R)-1-[5-tert-butil-2-(1-ciclopropil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol;
 55 N-((S)-1-[2-(2-cloro-bencil)-5-(2,2-dimetil-propoxi)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-il)-acetamida;
 N-((S)-1-[2-(3-cloro-piridin-2-ilmetil)-5-(2,2-dimetil-propoxi)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-il)-
 acetamida;
 tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(2-trifluor-metil-bencil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-amina;
 tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(2-metano-sulfonil-bencil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-amina;
 60 tert-butil-2-(3-cloro-piridin-2-ilmetil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-amina;
 tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(1-metil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-amina;
 tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-amina;
 N-((S)-1-[2-(2-cloro-bencil)-5-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-il)-
 acetamida;
 65 N-((S)-1-[2-(2-trifluormetil-bencil)-5-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-
 il)-acetamida;

N-((S)-1-[2-(2-metanosulfonil-bencil)-5-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-il)-acetamida;

N-((S)-1-[5-tert-butilamino-2-(2-cloro-bencil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-il)-acetamida; y
(S)-1-[5-tert-butilamino-2-(1-metil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol.

5

La invención se refiere también en particular a un compuesto de la fórmula (I), elegido entre:

5-tert-butil-2-(2-cloro-bencil)-7-morfolin-4-il-2H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-2-ciclohexilmetil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

10 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-piridin-4-il-metil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(2,2,2-tri-fluor-etil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

2-(2-bromo-bencil)-5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

2-[5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-2-ilmetil]-benzonitrilo;

5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-fenil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina; y

15 5-tert-butil-2-[(R)-1-(2-cloro-fenil)-etil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina.

La invención se refiere también en especial a un compuesto de la fórmula (I), elegido entre:

5-tert-butil-2-(4-cloro-piridin-3-ilmetil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

20 5-tert-butil-2-(3-cloro-piridin-2-ilmetil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

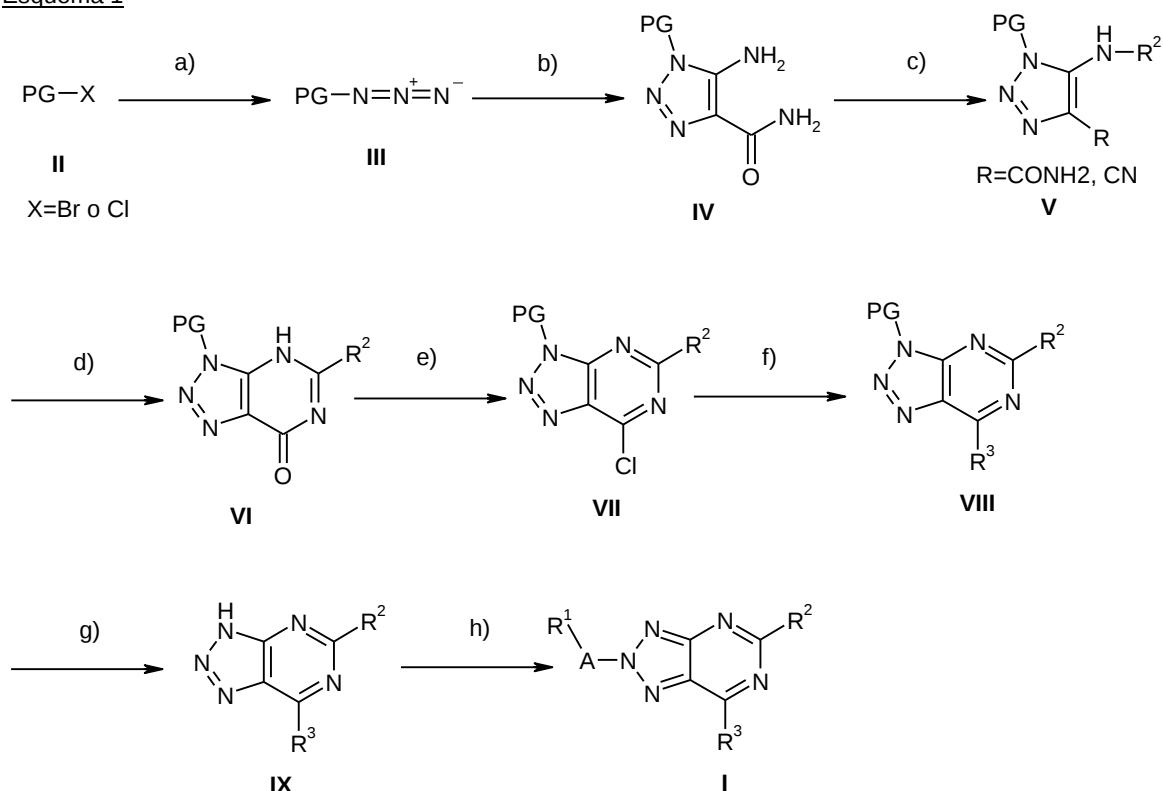
5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-2-(3-cloro-piridin-4-ilmetil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina; y

(S)-1-[5-tert-butil-2-(2-trifluormetil-bencil)-2H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol.

25 La obtención de los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención puede efectuarse por métodos sintéticos sucesivos o convergentes. Las síntesis de los compuestos de la invención se representan en los esquemas siguientes. Los expertos en química orgánica ya conocen las condiciones requeridas para llevar a cabo las reacciones y purificaciones de los productos resultantes. Los sustituyentes y los índices empleados en la siguiente descripción de los procesos tienen los significados aquí definidos, a menos que se indique lo contrario. Con mayor
30 detalle, los compuestos de la fórmula (I) pueden obtenerse por los métodos descritos a continuación, por los métodos descritos en los ejemplos o por métodos similares. Los expertos en química orgánica ya conocen las condiciones apropiadas para los pasos de reacción individuales. Además, en lo tocante a las condiciones de reacción descritas en la bibliografía técnica relativas a las reacciones descritas véase por ejemplo: Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2ª edición, Richard C. Larock, John Wiley &
35 Sons, Nueva York, NY, 1999). Se ha considerado conveniente realizar las reacciones en presencia o ausencia de un disolvente. No hay limitaciones especiales en cuanto a la naturaleza del disolvente empleado, en el supuesto de que no tenga efectos adversos en la reacción ni en los reactivos que intervienen y de que disuelva a los reactivos, por lo menos en cierta medida. Las reacciones descritas pueden efectuarse en un amplio intervalo de temperaturas y la temperatura precisa de reacción no es crítica en esta invención. Es conveniente llevar a cabo las reacciones
40 descritas en un intervalo de temperaturas comprendido entre -78°C y la temperatura de reflujo. El tiempo requerido para la reacción puede variar también dentro de amplios márgenes en función de muchos factores, a saber la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos. Sin embargo, para obtener los compuestos intermedios y finales descritos puede ser suficiente habitualmente con un tiempo comprendido entre 0,5 horas y varios días. El orden de los pasos de reacción no se limita al representado en los esquemas, sin embargo, en función de los
45 materiales de partida y de sus respectivas reactividades, el orden de los pasos de reacción podrá alterarse libremente. Los materiales de partida son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse por métodos similares a los aquí descritos, por métodos descritos en las referencias citadas en la descripción o en los ejemplos o por métodos ya conocidos de la técnica.

Esquema 1



a) Los haluros II son productos comerciales o compuestos que pueden sintetizarse con arreglo a métodos ya conocidos de química orgánica. Estos haluros II se hacen reaccionar de modo conveniente con la azida sódica en un disolvente idóneo, por ejemplo acetonitrilo, etanol o DMF, para generar los derivados azida III.

b) Los derivados triazol IV por una cicloadición [2+3] de los derivados azida III con la 2-cianoacetamida en presencia de una base adecuada del tipo metóxido sódico o etóxido sódico, en un disolvente idóneo, por ejemplo metanol, etanol o DMF.

c) Los derivados triazol V pueden obtenerse por acilación de los IV con un haluro de acilo, en presencia de una base del tipo DIEA, DMAP, piridina y similares.

d) Los derivados triazolopirimidina VI pueden obtenerse por ciclación intramolecular de los derivados triazol V en presencia de una base del tipo KHCO₃, Na₂CO₃ y agua, con o sin disolvente del tipo metanol, etanol, dioxano y tolueno.

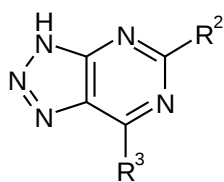
e) Los cloruros VII pueden obtenerse por reacción de los compuestos VI con un reactivo clorante, por ejemplo el POCl₃, SOCl₂ o (COCl)₂ en presencia de una base adecuada del tipo N,N-dietilanilina, lutidina o piridina.

f) Los compuestos VII se hacen reaccionar de modo conveniente con varios nucleófilos, en especial aminas, en presencia de una base adecuada del tipo trietilamina, DIEA o DBU, en un disolvente idóneo, por ejemplo acetonitrilo, metanol, tolueno o DMF, para generar los derivados triazolo-pirimidina VIII.

g) Las desprotección de los derivados VIII se realiza en condiciones adecuadas, en el caso de que PG sea MPM en condiciones ácidas (TFA y similares), hidrogenación con un catalizador de Pd o por descomposición oxidante (DDQ o CAN y similares), para obtener los compuestos IX.

h) Los derivados de triazol IX se hacen reaccionar de modo conveniente con un haluro (o sulfonato) en presencia de una base adecuada, por ejemplo la DIEA, DBU, K₂CO₃ o Cs₂CO₃, en especial el Ag₂SO₄, en un disolvente del tipo DMF, dioxano o tolueno, o como alternativa con un alcohol en condiciones de reacción de Mitsunobu empleando un diazodicarboxilato apropiado (DEAD, DIAD y similares) y una fosfina, por ejemplo la PBu₃ o PPh₃, en un disolvente apropiado, por ejemplo THF, DCM, tolueno, para generar los derivados triazolo-pirimidina finales I.

La invención se refiere también, por tanto, a la obtención de un compuesto de la fórmula (I), que consiste en la reacción de un compuesto de la fórmula (A)



(A)

en presencia de R¹-A-X y una base, o en presencia de R¹-A-OH en condiciones de reacción de Mitsunobu, en la que A y de R¹ a R³ tienen los significados definidos anteriormente y X es un halógeno o SO₂.

5 Las condiciones de reacción del paso h) anterior pueden aplicarse para el proceso de la invención.

La invención se refiere también a un compuesto de la fórmula (I) cuando se obtiene por un proceso de la invención.

10 La invención se refiere además a un compuesto de la fórmula (I) para el uso como sustancia terapéuticamente activa.

La invención se refiere además a una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula (I) y un vehículo terapéuticamente inerte.

15 La invención se refiere en particular a:

el uso de un compuesto de la fórmula (I) para el uso en el tratamiento o la profilaxis del dolor, aterosclerosis, degeneración macular propia de la vejez, retinopatía diabética, glaucoma, diabetes mellitus, inflamación, enfermedad del intestino inflamatorio, lesión de isquemia-reperfusión, fallo hepático agudo, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis renal, fibrosis sistémica, rechazo agudo de injerto ajeno, nefropatía crónica de injerto ajeno, nefropatía diabética, glomerulonefropatía, cardiomiopatía, fallo cardíaco, isquemia de miocardio, infarto de miocardio, esclerosis sistémica, lesión térmica, quemaduras, cicatrices hipertróficas, queloides, gingivitis con pirexia, cirrosis hepática o tumores, regulación de la masa ósea, neurodegeneración, apoplejía, ataque isquémico transitorio o uveítis.

25 La invención se refiere también a un compuesto de la fórmula (I) para el tratamiento o la profilaxis del dolor, en particular del dolor crónico, aterosclerosis, regulación de la masa ósea, inflamación, isquemia, lesión de perfusión, fibrosis sistémica, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis renal, nefropatía crónica de injerto ajeno, fallo cardíaco congestivo, infarto de miocardio, esclerosis sistémica, glomerulonefropatía, lesión térmica, quemaduras, cicatrices hipertróficas, queloides, gingivitis con pirexia, cirrosis hepática o tumores.

30 La invención se refiere en particular a un compuesto de la fórmula (I) para el tratamiento o la profilaxis de la isquemia, lesión de perfusión, fibrosis hepática o fibrosis renal, en particular de la isquemia o de la lesión de perfusión.

35 Otra forma de ejecución de la invención proporciona composiciones farmacéuticas o medicamentos que contienen los compuestos de la invención y un vehículo, diluyente o excipiente terapéuticamente inerte, así como método de uso de los compuestos de la invención para fabricar semejantes composiciones y medicamentos. En un ejemplo, los compuestos de la fórmula (I) pueden formularse mezclándolos a temperatura ambiente, un pH apropiado y en un grado de pureza deseado, con vehículos fisiológicamente aceptables, es decir, vehículos que no son tóxicos para los receptores en las dosis y concentraciones empleadas, para generar una forma de administración galénica. El pH de la formulación dependerá principalmente del uso concreto y de la concentración de compuesto, pero se situará con preferencia en cualquier valor comprendido entre aprox. 3 y 8. En un ejemplo, un compuesto de la fórmula (I) se formula en un tampón acetato, de pH 5. En otra forma de ejecución, los compuestos de la fórmula (I) son estériles.

45 El compuesto puede almacenarse, por ejemplo, en forma de composición sólida o amorfa, como formulación liofilizada o solución acuosa.

50 Las composiciones se formulan, dosifican y administran de manera consistente con la buena práctica médica. Los factores a tomar en consideración en este contexto incluyen el trastorno concreto a tratar, el mamífero concreto a tratar, el estado clínico del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio de actuación del agente, el método de administración, el régimen de administración y otros factores que los facultativos ya conocen.

55 Los compuestos de la invención pueden administrarse por cualquier medio adecuado, incluidas las administraciones oral, tópica (incluida la bucal y sublingual), rectal, vaginal, transdérmica, parenteral, subcutánea, intraperitoneal, intrapulmonar, intradérmica, intratecal, epidural e intranasal, y, si se desea para el tratamiento local, intralesional. Las infusiones parenterales incluyen las administraciones intramuscular, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal y subcutánea.

60 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en cualquier forma adecuada, p.ej., tabletas, polvos, cápsulas, soluciones, dispersiones, suspensiones, jarabes, nebulizaciones, supositorios, geles, emulsiones,

emplastos, etc. Dichas composiciones pueden llevar los componentes convencionales de los preparados farmacéuticos, p.ej. diluyentes, vehículos, modificadores de pH, edulcorantes, cargas de relleno y otros principios activos.

Una formulación típica se fabrica mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo o excipiente. Los expertos en farmacia ya conocen los vehículos y excipientes idóneos, que se han descrito con detalle, p.ej. en Ansel, Howard C. y col., *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R. y col., *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; y Rowe, Raymond C., *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Chicago, Pharmaceutical Press, 2005. Las formulaciones pueden incluir además uno o varios tampones, agentes estabilizantes, tensioactivos, humectantes, lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes opacificantes, deslizantes, auxiliares de proceso, colorantes, edulcorantes, fragancias, saborizantes, diluyentes y otros aditivos conocidos para conferir al fármaco (es decir, un compuesto de la presente invención o composición farmacéutica del mismo) una forma de presentación elegante o para facilitar la fabricación del producto farmacéutico (es decir, del medicamento).

La invención se ilustra a continuación con los siguientes ejemplos, cuyo carácter no es limitante.

Ejemplos

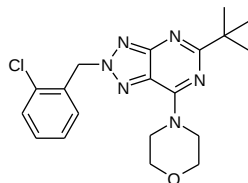
Abreviaturas

EM = espectrometría de masas; CAN = nitrato amónico-cérico; Ac = acetilo; DIEA = N,N-diisopropiletilamina; DBU = 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno; DMF = dimetilformamida; HPLC = LC = cromatografía de líquidos de alta eficacia; THF = tetrahidrofurano; TFA = ácido trifluoracético; Ph = fenilo; DCM = diclorometano; MPM = p-metoxifenilmetilo; DDQ = 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona; PMB = p-metoxi-bencilo; DIPEA = diisopropiletilamina.

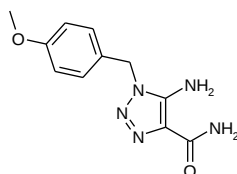
La separación quiral del 1-(3-bencil-5-tert-butil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metil-pirrolidin-3-ol (ejemplo 124, paso a) permite obtener los correspondientes derivados R y S enantioméricamente puros. Sin embargo está todavía pendiente la asignación estereoquímica inequívoca. Por consiguiente no se ha efectuado la asignación estereoquímica de los compuestos enantioméricamente puros de los ejemplos 124-133.

Ejemplo 1

5-tert-butil-2-(2-cloro-bencil)-7-morfolin-4-il-2H-[1,2,3]triazolo[4,5d]pirimidina



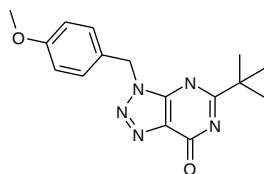
a) 5-amino-1-(4-metoxibencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



En atmósfera de N₂ se mantiene en ebullición a reflujo durante 5 h una mezcla del 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (20,0 g, 128 mmoles), la azida sódica (12,5 g, 192 mmoles) y el acetonitrilo (255 ml). Se filtra la mezcla y se concentra con vacío. Se diluye el residuo en DCM, se lava con H₂O y salmuera, se seca con Na₂SO₄ y se concentra con vacío, obteniéndose el 1-(azidometil)-4-metoxibenceno en bruto. Se emplea el residuo en la siguiente reacción sin más purificación.

En atmósfera de N₂ se mantiene en ebullición a reflujo durante 21 h la mezcla del residuo en bruto anterior, la 2-cianoacetamida (10,8 g, 128 mmoles), el etanolato sódico (8,71 g, 128 mmoles) y etanol (256 ml). Se concentra la mezcla con vacío, se diluye con una solución acuosa 4 M de AcOH y se filtra. Se lava el residuo con H₂O y se seca con vacío, obteniéndose la 5-amino-1-(4-metoxibencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida en forma de sólido de color anaranjado pálido (26,5 g, 84% en 2 pasos). EM (m/e): 248,1 (MH⁺).

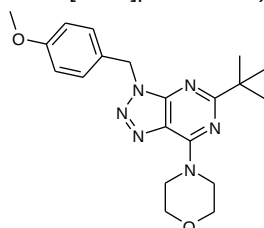
b) 5-tert-butil-3-(4-metoxibencil)-3H-[1,2,3]triazolo-[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona



En atmósfera de N_2 se agita a $80^\circ C$ durante 2 h una mezcla de la 5-amino-1-(4-metoxibencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (10,0 g, 40,4 mmoles), el cloruro de pivalóilo (7,47 ml, 60,7 mmoles) y piridina (20,2 ml). Entonces, a la mezcla reaccionante se le añaden hidróxido sódico acuoso 8 M (15,2 ml, 121 mmoles) y metanol (20,2 ml). Después de agitar la mezcla reaccionante a $80^\circ C$ durante 1 h, se vierte sobre HCl acuoso 1 M, se extrae con éter de dietilo, se lava con HCl acuoso 2 M, agua y salmuera, se seca con Na_2SO_4 y se concentra con vacío, obteniéndose una mezcla de la 1-(4-metoxi-bencil)-5-pivalamido-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida en bruto y la N-(4-ciano-1-(4-metoxibencil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)-pivalamida. Se emplea el residuo en la siguiente reacción sin más purificación.

Se mantiene en ebullición a reflujo durante 18 h la mezcla del residuo en bruto anterior, el $KHCO_3$ (12,1 g, 121 mmoles) y H_2O (242 ml). Se vierte la mezcla reaccionante sobre HCl acuoso 1 M, se extrae con EtOAc, se lava con salmuera, se seca con Na_2SO_4 y se concentra con vacío. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía flash (gel de sílice, EtOAc del 10 al 70% en heptano), obteniéndose la 5-tert-butil-3-(4-metoxibencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona (4,44 g, 35% en 2 pasos). EM (m/e): 314,2 (MH^+).

c) 4-(5-tert-butil-3-(4-metoxibencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)morfolina



En atmósfera de N_2 se mantiene en ebullición a reflujo durante 4 h una mezcla de la 5-tert-butil-3-(4-metoxibencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona (50,0 mg, 160 μ moles), la N,N-dietilanilina (50,8 μ l, 319 μ moles) y el $POCl_3$ (1000 μ l, 10,9 mmoles). Se concentra la mezcla reaccionante con vacío, se diluye con EtOAc, se lava con H_2O fría y salmuera, se seca con Na_2SO_4 y se concentra con vacío, obteniéndose la 5-tert-butil-7-cloro-3-(4-metoxibencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina en bruto. Se emplea el residuo en la siguiente reacción sin más purificación.

Se agita a temperatura ambiente durante una noche la mezcla del residuo en bruto anterior, la morfolina (28,0 μ l, 320 μ moles), la DIEA (55,9 μ l, 320 μ moles) y acetonitrilo (250 μ l). Se purifica directamente la mezcla reaccionante por HPLC preparativa (columna: Gemini 5 μ m C18 110A, 75 x 30 mm; fase móvil: agua (+0,05% de Et_3N):acetonitrilo del 45:55% al 5:95%; longitud de onda: 280 nm; caudal: 30 ml/min), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (47,7 mg, 78% en 2 pasos). EM (m/e): 383,4 (MH^+).

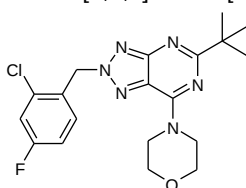
d) 5-tert-butil-2-(2-cloro-bencil)-7-morfolin-4-il-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina

En atmósfera de N_2 se mantiene en ebullición a reflujo durante 8 h una mezcla de la 4-(5-tert-butil-3-(4-metoxibencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-morfolina (49,0 mg, 128 μ moles) y el TFA (1000 μ l). Se concentra la mezcla reaccionante con vacío, obteniéndose la 5-tert-butil-7-morfolin-4-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina en bruto. Se emplea el residuo en la siguiente reacción sin más purificación.

Se agita a temperatura ambiente durante una noche una mezcla de una porción del residuo anterior (85,3 μ moles), el 1-(bromometil)-2-clorobenceno (22,1 μ l, 171 μ moles), el DBU (25,7 μ l, 171 μ moles) y la DMF (500 μ l). Se purifica directamente la mezcla reaccionante por HPLC preparativa (columna: Gemini 5 μ m C18 110A, 75 x 30 mm; fase móvil: agua (+0,05% de Et_3N):acetonitrilo del 65:35% al 5:95%; longitud de onda: 300 nm; caudal: 30 ml/min), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (8,0 mg, 24%). EM (m/e): 387,4 (MH^+).

Ejemplo 2

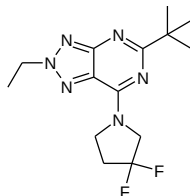
5-tert-butil-2-(2-cloro-4-fluor-bencil)-7-morfolin-4-il-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



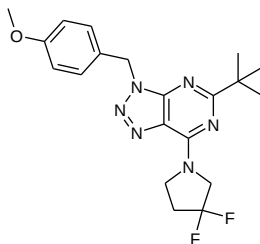
De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-2-(2-cloro-bencil)-7-morfolin-4-il-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 1, paso d) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-morfolin-4-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el 1-(bromometil)-2-cloro-4-fluorobenceno y se aísla en forma de sólido blanco (5,1 mg, 30%). EM (m/e): 405,4 (MH⁺).

Ejemplo 3

5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



a) 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(4-metoxi-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 4-(5-tert-butil-3-(4-metoxibencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)morfolina (ejemplo 1, paso c), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-cloro-3-(4-metoxibencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el clorhidrato de la 3,3-difluorpirrolidina y se aísla en forma de sólido blanco (5,1 mg, 30%). EM (m/e): 405,4 (MH⁺).

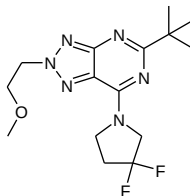
b) 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina

En atmósfera de N₂ se mantiene en ebullición a reflujo durante 8 h una mezcla de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(4-metoxi-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (264 mg, 656 μmoles) y el TFA (5,00 ml). Se concentra la mezcla reaccionante con vacío, obteniéndose la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina en bruto. Se emplea el residuo en la siguiente reacción sin más purificación.

Se agita a temperatura ambiente durante una noche una mezcla de una porción del residuo anterior (41,0 μmoles), el yodoetano (6,63 μl, 82,0 μmoles), el DBU (12,4 μl, 82,0 μmoles) y DMF (250 μl). Se purifica directamente la mezcla reaccionante por HPLC preparativa (columna: Gemini 5 μm C18 110A, 75 x 30 mm; fase móvil: agua (+0,05% de Et₃N):acetonitrilo del 60:40% al 5:95%; longitud de onda: 300 nm; caudal: 30 ml/min), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (4,2 mg, 33%). EM (m/e): 311,3 (MH⁺).

Ejemplo 4

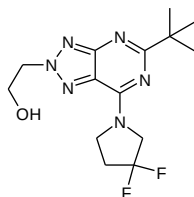
5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(2-metoxi-etil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el 1-bromo-2-metoxietano y se aísla en forma de goma ligeramente amarilla (4,5 mg, 32%). EM (m/e): 341,3 (MH⁺).

Ejemplo 5

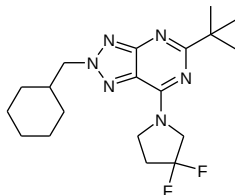
2-[5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-2-il]-etanol



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el 2-bromoetanol y se aísla en forma de sólido blanco (1,9 mg, 14%). EM (m/e): 327,3 (MH⁺).

Ejemplo 6

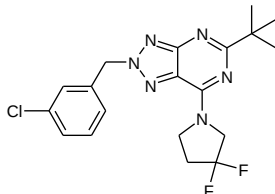
5-tert-butil-2-ciclohexilmetil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el (bromometil)ciclohexano y se aísla en forma de sólido blanco (6,1 mg, 39%). EM (m/e): 379,4 (MH⁺).

Ejemplo 7

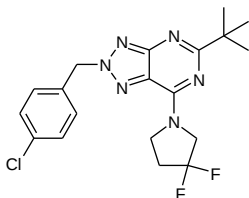
5-tert-butil-2-(3-cloro-bencil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el 1-(bromometil)-3-clorobenceno y se aísla en forma de sólido blanco (4,8 mg, 29%). EM (m/e): 407,4 (MH⁺).

Ejemplo 8

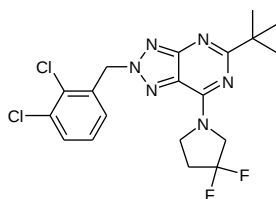
5-tert-butil-2-(4-cloro-bencil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el 1-(bromometil)-4-clorobenceno y se aísla en forma de sólido blanco (5,1 mg, 31%). EM (m/e): 407,4 (MH⁺).

Ejemplo 9

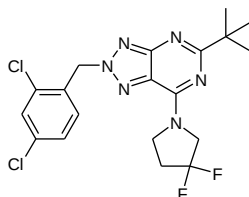
5-tert-butil-2-(2,3-dicloro-bencil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el 1-(bromometil)-2,3-diclorobenceno y se aísla en forma de sólido blanco (5,5 mg, 30%). EM (m/e): 441,4 (MH⁺).

Ejemplo 10

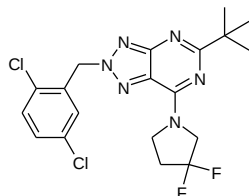
5-tert-butil-2-(2,4-dicloro-bencil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el 1-(bromometil)-2,4-diclorobenceno y se aísla en forma de sólido blanco (5,3 mg, 29%). EM (m/e): 441,4 (MH⁺).

Ejemplo 11

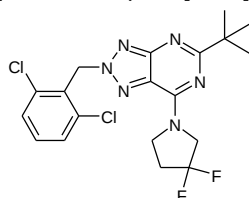
5-tert-butil-2-(2,5-dicloro-bencil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el 2-(bromometil)-1,4-diclorobenceno y se aísla en forma de sólido blanco (4,6 mg, 25%). EM (m/e): 441,4 (MH⁺).

Ejemplo 12

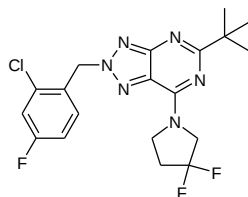
5-tert-butil-2-(2,6-dicloro-bencil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el 2-(bromometil)-1,3-diclorobenceno y se aísla en forma de sólido blanco (5,8 mg, 32%). EM (m/e): 441,4 (MH⁺).

Ejemplo 13

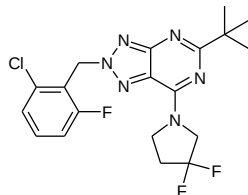
5-tert-butil-2-(2-cloro-4-fluor-bencil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el 1-(bromometil)-2-cloro-4-fluorbenceno y se aísla en forma de goma incolora (5,5 mg, 32%). EM (m/e): 425,4 (MH⁺).

Ejemplo 14

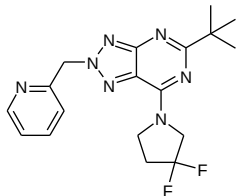
5-tert-butil-2-(2-cloro-6-fluor-bencil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el 1-cloro-2-(clorometil)-3-fluorbenceno y se aísla en forma de sólido blanco (5,4 mg, 31%). EM (m/e): 425,4 (MH⁺).

Ejemplo 15

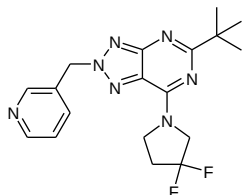
5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-piridin-2-ilmetil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el bromhidrato de la 2-(bromometil)piridina y se aísla en forma de goma blanca (5,0 mg, 33%). EM (m/e): 374,4 (MH⁺).

Ejemplo 16

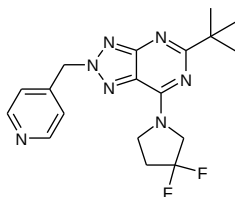
5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-piridin-3-ilmetil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el clorhidrato de la 3-(clorometil)piridina y se aísla en forma de goma incolora (2,2 mg, 14%). EM (m/e): 374,4 (MH⁺).

Ejemplo 17

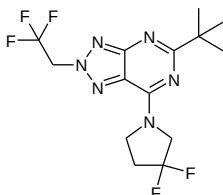
5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-piridin-4-ilmetil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el bromhidrato de la 4-(bromometil)piridina y se aísla en forma de sólido anaranjado (4,1 mg, 27%). EM (m/e): 374,4 (MH⁺).

Ejemplo 18

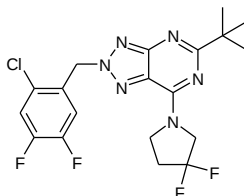
5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(2,2,2-trifluor-etil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el trifluormetanosulfonato de 2,2,2-trifluoro-etilo y se aísla en forma de sólido ligeramente amarillo (3,0 mg, 20%). EM (m/e): 365,3 (MH⁺).

Ejemplo 19

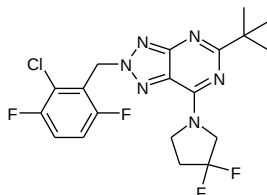
5-tert-butil-2-(2-cloro-4,5-difluor-bencil)-7-(3,3-di-fluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el 1-(bromometil)-2-cloro-4,5-difluorobenceno y se aísla en forma de goma incolora (6,2 mg, 34%). EM (m/e): 443,4 (MH⁺).

Ejemplo 20

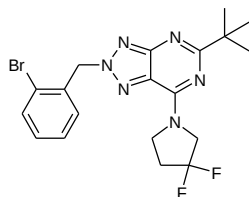
5-tert-butil-2-(2-cloro-3,6-difluor-bencil)-7-(3,3-di-fluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el 2-(bromometil)-3-cloro-1,4-difluorobenceno y se aísla en forma de sólido blanco (7,0 mg, 38%). EM (m/e): 443,4 (MH⁺).

Ejemplo 21

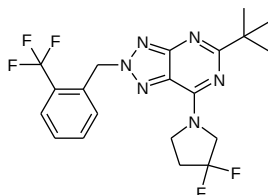
2-(2-bromo-bencil)-5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el 1-bromo-2-(bromometil)benceno y se aísla en forma de goma incolora (6,9 mg, 37%). EM (m/e): 451,3 (MH⁺).

Ejemplo 22

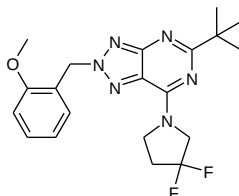
5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(2-trifluormetil-bencil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el 1-(bromometil)-2-(trifluormetil)benceno y se aísla en forma de goma incolora (8,5 mg, 47%). EM (m/e): 441,4 (MH⁺).

Ejemplo 23

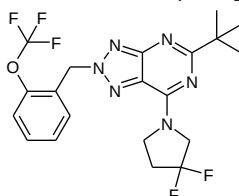
5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(2-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el 1-(clorometil)-2-metoxibenceno y se aísla en forma de goma incolora (6,6 mg, 40%). EM (m/e): 403,4 (MH⁺).

Ejemplo 24

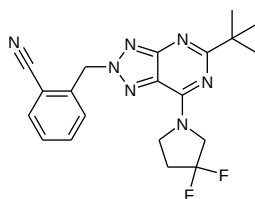
5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(2-tri-fluormetoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el 1-(bromometil)-2-(trifluormetoxi)benceno y se aísla en forma de goma ligeramente amarilla (7,3 mg, 39%). EM (m/e): 457,4 (MH⁺).

Ejemplo 25

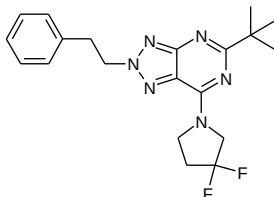
2-[5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-2-il-metil]-benzonitrilo



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el 2-(bromometil)benzonitrilo y se aísla en forma de sólido blanco (6,1 mg, 37%). EM (m/e): 398,3 (MH⁺).

Ejemplo 26

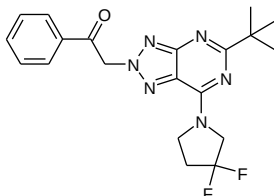
5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-fenetil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el (2-bromoetil)benceno y se aísla en forma de goma ligeramente amarilla (7,3 mg, 46%). EM (m/e): 387,4 (MH⁺).

Ejemplo 27

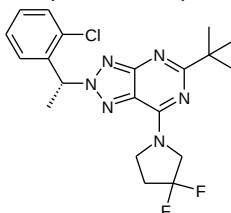
2-[5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-2-il]-1-fenil-etanona



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y la 2-bromo-1-feniletanona y se aísla en forma de goma marrón (0,8 mg, 5%). EM (m/e): 401,4 (MH⁺).

Ejemplo 28

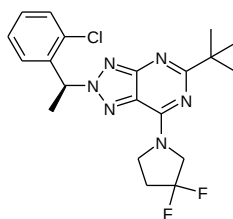
5-tert-butil-2-[(R)-1-(2-cloro-fenil)-etil]-7-(3,3-di-fluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



A una solución de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (41,3 μ moles), el (S)-1-(2-clorofenil)etanol (12,9 mg, 82,6 μ moles) y la PPh₃ (21,7 mg, 82,6 μ moles) en THF(250 μ l) se le añade a 0°C DEAD (13,1 μ l, 82,6 μ moles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, se purifica directamente la mezcla reaccionante por HPLC preparativa (columna: Gemini 5 μ m C18 110A, 75 x 30 mm; fase móvil: agua (+0,05% de Et₃N):aceto-nitrilo del 50:50% al 5:95%; longitud de onda: 300 nm; caudal: 30 ml/min), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (3,5 mg, 20%). EM (m/e): 421,4 (MH⁺).

Ejemplo 29

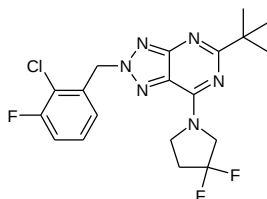
5-tert-butil-2-[(S)-1-(2-cloro-fenil)-etil]-7-(3,3-di-fluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-2-[(R)-1-(2-cloro-fenil)-etil]-7-(3,3-di-fluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 28) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el (R)-1-(2-clorofenil)etanol y se aísla en forma de sólido blanco (3,7 mg, 21%). EM (m/e): 421,4 (MH⁺).

Ejemplo 30

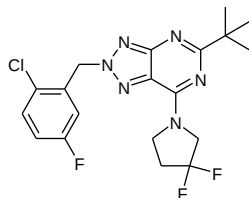
5-tert-butil-2-(2-cloro-3-fluor-bencil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el 1-(bromometil)-2-cloro-3-fluorobenceno y se aísla en forma de goma ligeramente amarilla (4,9 mg, 28%). EM (m/e): 425,3 (MH⁺).

Ejemplo 31

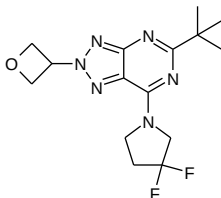
5-tert-butil-2-(2-cloro-5-fluor-bencil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el 2-(bromometil)-1-cloro-4-fluorobenceno y se aísla en forma de goma ligeramente amarilla (4,0 mg, 23%). EM (m/e): 425,3 (MH⁺).

Ejemplo 32

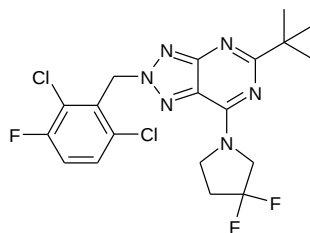
5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-oxetan-3-il-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el 3-bromooxetano y se aísla en forma de sólido ligeramente marrón (2,8 mg, 20%). EM (m/e): 339,3 (MH⁺).

Ejemplo 33

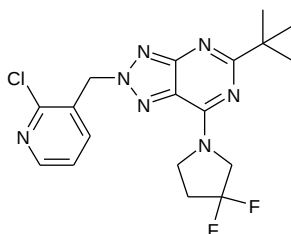
5-tert-butil-2-(2,6-dicloro-3-fluor-bencil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el 2-(bromometil)-1,3-dicloro-4-fluorbenceno y se aísla en forma de sólido blanco. EM (m/e): 459,2 (MH⁺).

Ejemplo 34

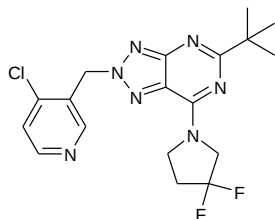
5-tert-butil-2-(2-cloro-piridin-3-ilmetil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el bromhidrato de la 3-(bromometil)-2-cloro-piridina y se aísla en forma de goma ligeramente amarilla. EM (m/e): 408,3 (MH⁺).

Ejemplo 35

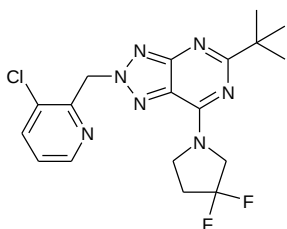
5-tert-butil-2-(4-cloro-piridin-3-ilmetil)-7-(3,3-di-fluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y la 4-cloro-3-(clorometil)piridina y se aísla en forma de goma ligeramente amarilla. EM (m/e): 408,3 (MH⁺).

Ejemplo 36

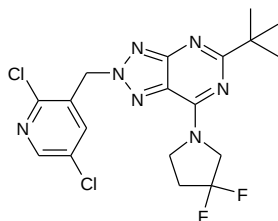
5-tert-butil-2-(3-cloro-piridin-2-ilmetil)-7-(3,3-di-fluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y la 3-cloro-2-(clorometil)piridina y se aísla en forma de goma ligeramente marrón. EM (m/e): 408,3 (MH⁺).

Ejemplo 37

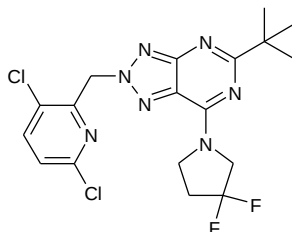
5-tert-butil-2-(2,5-dicloro-piridin-3-ilmetil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina y la 2,5-dicloro-3-(clorometil)piridina y se aísla en forma de goma ligeramente amarilla. EM (m/e): 442,3 (MH⁺).

Ejemplo 38

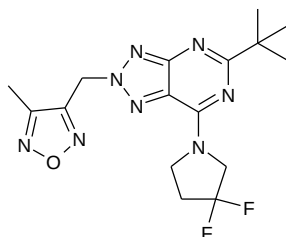
5-tert-butil-2-(3,6-dicloro-piridin-2-ilmetil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina y la 3,6-dicloro-2-(clorometil)piridina y se aísla en forma de goma ligeramente marrón. EM (m/e): 442,3 (MH⁺).

Ejemplo 39

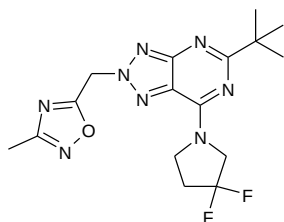
5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina y el 3-(bromometil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol y se aísla en forma de goma ligeramente amarilla. EM (m/e): 379,3 (MH⁺).

Ejemplo 40

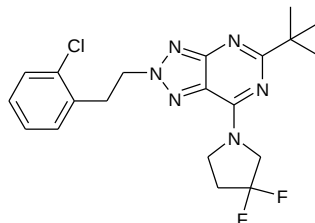
5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina y el 5-(clorometil)-3-metil-1,2,4-oxadiazol y se aísla en forma de goma ligeramente amarilla. EM (m/e): 379,3 (MH⁺).

Ejemplo 41

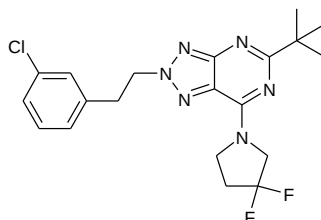
5 5-tert-butil-2-[2-(2-cloro-fenil)-etil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el 1-(2-bromoetil)-2-clorobenceno y se aísla en forma de goma ligeramente amarilla. EM (m/e): 421,3 (MH⁺).

Ejemplo 42

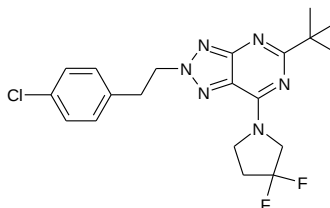
5-tert-butil-2-[2-(3-cloro-fenil)-etil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el 1-(2-bromoetil)-3-clorobenceno y se aísla en forma de goma ligeramente amarilla. EM (m/e): 421,3 (MH⁺).

Ejemplo 43

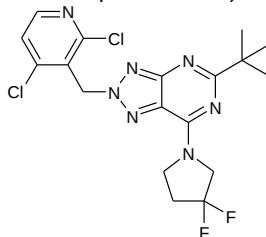
5-tert-butil-2-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el 1-(2-bromoetil)-4-clorobenceno y se aísla en forma de sólido blanco. EM (m/e): 421,3 (MH⁺).

Ejemplo 44

5-tert-butil-2-(2,4-dicloro-piridin-3-ilmetil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina

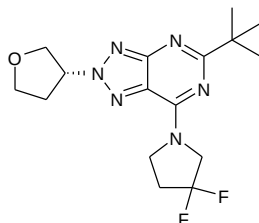


De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-

(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el bromhidrato de la 3-(bromometil)-2,4-dicloro-piridina y se aísla en forma de sólido ligeramente verde. EM (m/e): 442,3 (MH⁺).

Ejemplo 45

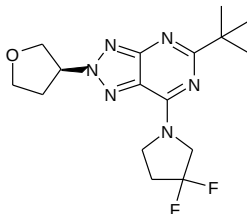
5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(R)-tetrahydro-furan-3-il-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



Se prepara una mezcla de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (11,6 mg, 41,1 μmoles), el (S)-tetrahydrofuran-3-ol (7,24 mg, 6,6 μl, 82,2 μmoles), la trifenilfosfina (21,6 mg, 82,2 μmoles) y el THF (250 μl), formándose una solución ligeramente amarilla. A esta solución se le añade a 0°C el DEAD (14,3 mg, 13,0 μl, 82,2 μmoles). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 4 h. Se purifica el material en bruto por HPLC preparativa en fase inversa eluyendo con un gradiente formado por acetonitrilo, agua y NEt₃. Se concentran las fracciones que contienen producto, obteniéndose 3,1 mg (21 %) del compuesto epigrafiado en forma de goma incolora. EM (m/e): 353,3 (MH⁺).

Ejemplo 46

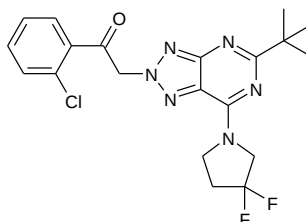
5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(S)-tetrahydrofuran-3-il-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(R)-tetrahydro-furan-3-il-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 45) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidina y el (R)-tetrahydrofuran-3-ol en forma de goma incolora. EM (m/e): 353,3 (MH⁺).

Ejemplo 47

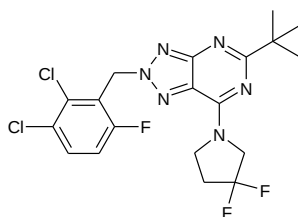
2-[5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-2-il]-1-(2-cloro-fenil)-etanona



Se prepara una mezcla de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (11,6 mg, 41,1 μmoles), la 2-bromo-1-(2-clorofenil)etanona (11,5 mg, 7,19 μl, 49,3 μmoles), la DIPEA (10,6 mg, 14,4 μl, 82,2 μmoles) y el DCM (250 μl), formándose una solución ligeramente amarilla. Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 4 h y se purifica por HPLC preparativa en fase inversa eluyendo con un gradiente formado por acetonitrilo, agua y NEt₃. Se concentran las fracciones que contienen producto, obteniéndose 1,9 mg (11 %) del compuesto epigrafiado en forma de goma amarilla. EM (m/e): 435,3 (MH⁺).

Ejemplo 48

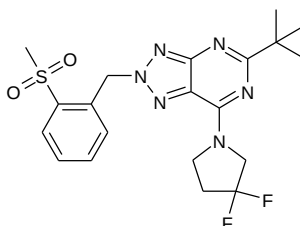
5-tert-butil-2-(2,3-dicloro-6-fluor-bencil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el 2-(bromometil)-3,4-dicloro-1-fluorbenceno y se aísla en forma de sólido blanco. EM (m/e): 459,3 (MH⁺).

Ejemplo 49

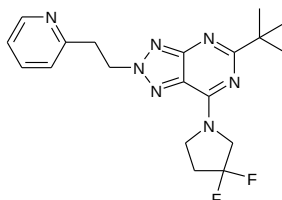
5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(2-metanosulfonyl-bencil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el 1-(bromometil)-2-(metilsulfonyl)benceno y se aísla en forma de sólido blanco. EM (m/e): 451,3 (MH⁺).

Ejemplo 50

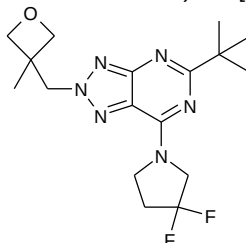
5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(2-piridin-2-il-etil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el bromhidrato de la 2-(2-bromoetil)piridina y se aísla en forma de goma incolora. EM (m/e): 388,3 (MH⁺).

Ejemplo 51

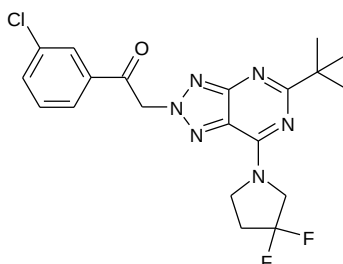
5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el 3-(yodometil)-3-metiloxetano y se aísla en forma de sólido blanco. EM (m/e): 367,3 (MH⁺).

Ejemplo 52

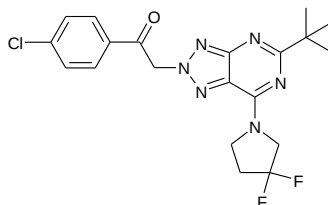
2-[5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-2-il]-1-(3-cloro-fenil)-etanona



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 2-[5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-2-il]-1-(2-cloro-fenil)-etanona (ejemplo 47) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y la 2-bromo-1-(3-cloro-fenil)etanona y se aísla en forma de sólido amarillo. EM (m/e): 435,3 (MH⁺).

Ejemplo 53

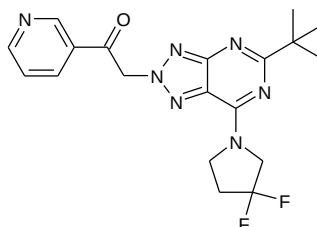
2-[5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-2-il]-1-(4-cloro-fenil)-etanona



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 2-[5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-2-il]-1-(2-cloro-fenil)-etanona (ejemplo 47), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y la 2-bromo-1-(4-cloro-fenil)etanona y se aísla en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (m/e): 435,3 (MH⁺).

Ejemplo 54

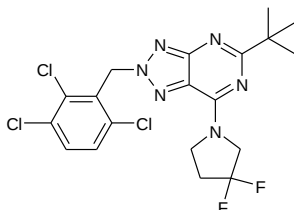
2-[5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-2-il]-1-piridin-3-il-etanona



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 2-[5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-2-il]-1-(2-cloro-fenil)-etanona (ejemplo 47), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el bromhidrato de la 2-bromo-1-(piridin-3-il)etanona y se aísla en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (m/e): 402,3 (MH⁺).

Ejemplo 55

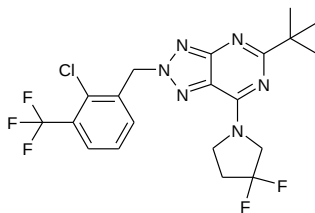
5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(2,3,6-tricloro-bencil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el 2-(bromometil)-1,3,4-triclorobenceno y se aísla en forma de sólido ligeramente rojo. EM (m/e): 475,2 (MH⁺).

Ejemplo 56

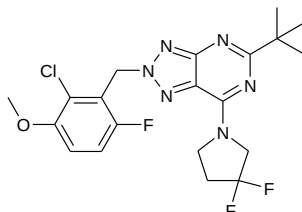
5-tert-butil-2-(2-cloro-3-trifluormetil-bencil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



- 5 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el 1-(bromometil)-2-cloro-3-(trifluormetil)-benceno y se aísla en forma de sólido blanco. EM (m/e): 475,3 (MH⁺).

10 Ejemplo 57

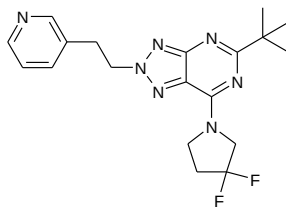
5-tert-butil-2-(2-cloro-6-fluor-3-metoxi-bencil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



- 15 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el 2-(bromometil)-3-cloro-1-fluor-4-metoxi-benceno y se aísla en forma de sólido blanco. EM (m/e): 455,3 (MH⁺).

20 Ejemplo 58

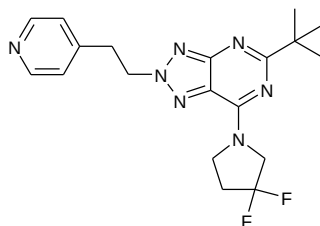
5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(2-piridin-3-il-etil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



- 25 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el bromhidrato de la 3-(2-bromoetil)piridina y se aísla en forma de goma ligeramente amarilla. EM (m/e): 388,3 (MH⁺).

Ejemplo 59

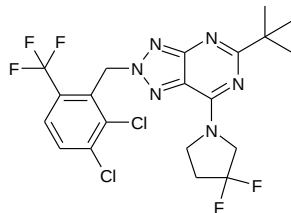
- 30 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(2-piridin-4-il-etil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



- 35 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el bromhidrato de la 4-(2-bromoetil)piridina y se aísla en forma de sólido blanco. EM (m/e): 388,3 (MH⁺).

Ejemplo 60

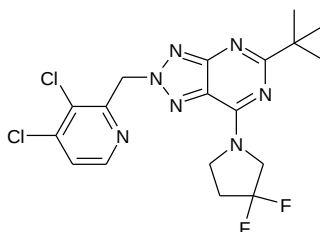
5-tert-butil-2-(2,3-dicloro-6-trifluorometil-bencil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina



- 5 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el 2-(bromometil)-3,4-dicloro-1-(trifluorometil)benceno y se aísla en forma de sólido blanco. EM (m/e): 509,3 (MH⁺).

10 Ejemplo 61

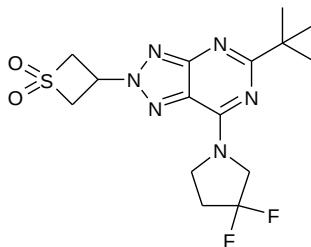
5-tert-butil-2-(3,4-dicloro-piridin-2-ilmetil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



- 15 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el bromhidrato de la 2-(bromometil)-3,4-dicloro-piridina y se aísla en forma de goma ligeramente amarilla. EM (m/e): 442,3 (MH⁺).

20 Ejemplo 62

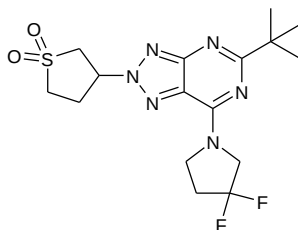
5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(1,1-dioxo-1λ6-tietan-3-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



- 25 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el 1,1-dióxido de 3-bromo-tietano y se aísla en forma de sólido blanco. EM (m/e): 387,3 (MH⁺).

30 Ejemplo 63

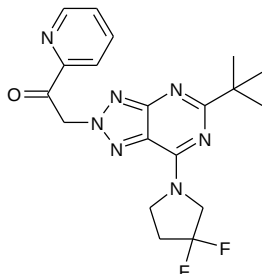
5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(1,1-dioxo-tetrahydro-1λ6-tiofen-3-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



- 35 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el 1,1-dióxido de 3-bromo-tetrahidrotiofeno y se aísla en forma de sólido blanco. EM (m/e): 401,3 (MH⁺).

Ejemplo 64

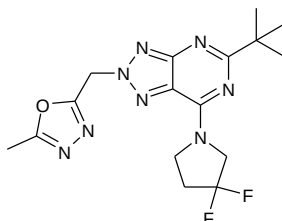
2-[5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-2-il]-1-piridin-2-il-etanona



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el bromhidrato de la 2-bromo-1-(piridin-2-il)-etanona y se aísla en forma de sólido marrón. EM (m/e): 402,3 (MH⁺).

Ejemplo 65

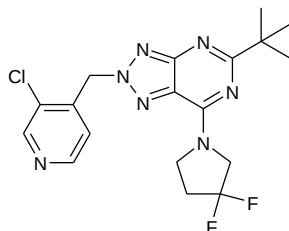
5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el 2-(clorometil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol y se aísla en forma de goma incolora. EM (m/e): 379,3 (MH⁺).

Ejemplo 66

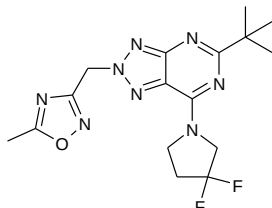
5-tert-butil-2-(3-cloro-piridin-4-ilmetil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el bromhidrato de la 4-(bromometil)-3-cloro-piridina y se aísla en forma de goma amarilla. EM (m/e): 408,3 (MH⁺).

Ejemplo 67

5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina

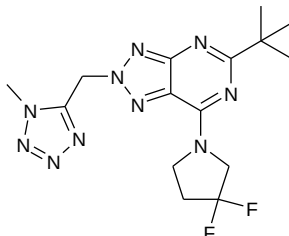


De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-

(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el 3-(clorometil)-5-metil-1,2,4-oxadiazol y se aísla en forma de goma amarilla. EM (m/e): 379,3 (MH⁺).

Ejemplo 68

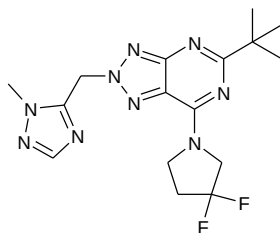
5
5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(1-metil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



10 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el 5-(clorometil)-1-metil-1H-tetrazol y se aísla en forma de sólido blanco. EM (m/e): 379,3 (MH⁺).

Ejemplo 69

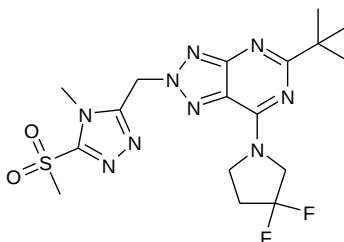
15 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(2-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



20 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el clorhidrato del 5-(clorometil)-1-metil-1H-1,2,4-triazol y se aísla en forma de goma incolora. EM (m/e): 378,3 (MH⁺).

Ejemplo 70

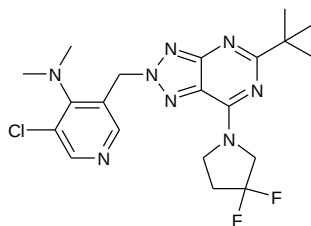
25 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(5-metanosulfonil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



30 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el 3-(yodometil)-4-metil-5-(metilsulfonil)-4H-1,2,4-triazol y se aísla en forma de sólido blanco. EM (m/e): 456,3 (MH⁺).

Ejemplo 71

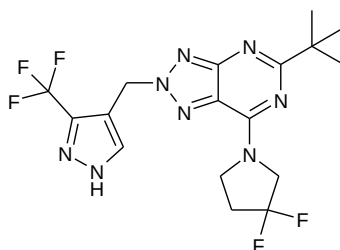
{3-[5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-2-ilmetil]-5-cloro-piridin-4-il}-dimetil-amina



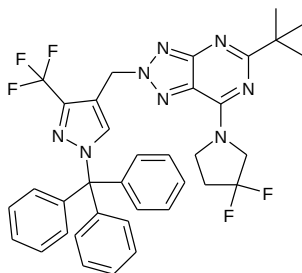
De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el bromhidrato de la 3-(bromometil)-5-cloro-N,N-dimetilpiridina-4-amina y se aísla en forma de goma ligeramente amarilla. EM (m/e): 451,4 (MH⁺).

Ejemplo 72

5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(3-tri-fluormetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina



- 10 a) 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(3-trifluormetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina



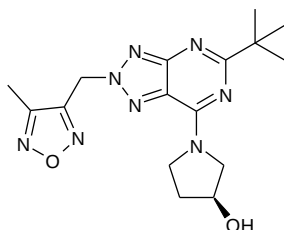
De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el 4-(bromometil)-3-(trifluormetil)-1-tritil-1H-pirazol y se emplea en el paso siguiente sin más purificación.

b) 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(3-trifluormetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina

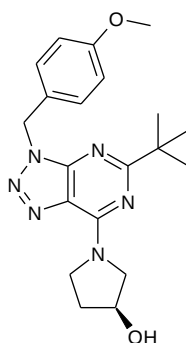
Se agitan a t.amb. durante 3 h la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(3-trifluormetil-1-tritil-1H-pirazol-4-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina en bruto, el trietilsilano y el TFA. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se purifica por HPLC preparativa en fase inversa eluyendo con un gradiente formado por acetonitrilo, agua y NEt₃. Se concentran las fracciones que contienen producto, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e): 431,3 (MH⁺).

Ejemplo 73

(S)-1-[5-tert-butil-2-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol

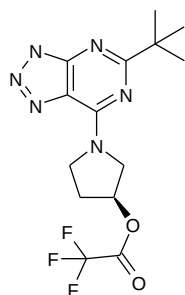


a) (S)-1-[5-tert-butil-2-(4-metoxi-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 4-(5-tert-butil-3-(4-metoxibencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)morfolina (ejemplo 1, paso c) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-3-(4-metoxibencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona por cloración con POCl₃ y la sustitución nucleófila con (S)-pirrolidin-3-ol en forma de aceite viscoso ligeramente verde que se emplea en el paso siguiente sin más purificación.

b) trifluoracetato de (S)-1-(5-tert-butil-3H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-pirrolidin-3-ilo



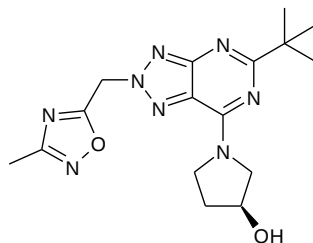
Se calienta a 70°C durante 22 h una mezcla del (S)-1-[5-tert-butil-3-(4-metoxi-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol y trietilsilano en TFA y se concentra a sequedad. Se emplea el residuo sin más purificación en el paso siguiente.

c) (S)-1-[5-tert-butil-2-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del trifluoracetato de (S)-1-(5-tert-butil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-pirrolidin-3-ilo y el 3-(bromometil)-4-metil-1,2,5-oxa-diazol. Una vez finalizada la reacción de sustitución se añade metanol, se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h y después se somete a purificación por HPLC preparativa en fase inversa eluyendo con un gradiente formado por acetonitrilo, agua y NEt₃. Se concentran las fracciones que contienen producto y se aísla el compuesto epigrafiado en forma de goma ligeramente amarilla. EM (m/e): 359,3 (MH⁺).

Ejemplo 74

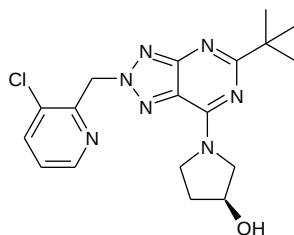
(S)-1-[5-tert-butil-2-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il-metil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (S)-1-[5-tert-butil-2-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol (ejemplo 73), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del trifluoracetato de (S)-1-(5-tert-butil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-pirrolidin-3-ilo y el 5-(clorometil)-3-metil-1,2,4-oxadiazol y se aísla en forma de goma marrón. EM (m/e): 359,3 (MH⁺).

Ejemplo 75

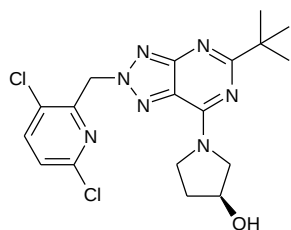
(S)-1-[5-tert-butil-2-(3-cloro-piridin-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (S)-1-[5-tert-butil-2-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol (ejemplo 73), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del trifluoracetato de (S)-1-(5-tert-butil-3H-[1,2,3]triazolo-[4,5-d]pirimidin-7-il)-pirrolidin-3-ilo y la 3-cloro-2-(clorometil)piridina y se aísla en forma de goma ligeramente amarilla. EM (m/e): 388,3 (MH⁺).

Ejemplo 76

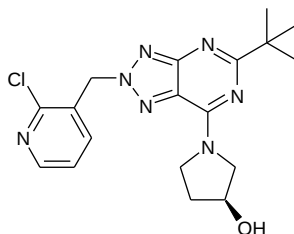
(S)-1-[5-tert-butil-2-(3,6-dicloro-piridin-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (S)-1-[5-tert-butil-2-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol (ejemplo 73), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del trifluoracetato de (S)-1-(5-tert-butil-3H-[1,2,3]triazolo-[4,5-d]pirimidin-7-il)-pirrolidin-3-ilo y la 3,6-dicloro-2-(clorometil)piridina y se aísla en forma de goma ligeramente amarilla. EM (m/e): 422,3 (MH⁺).

Ejemplo 77

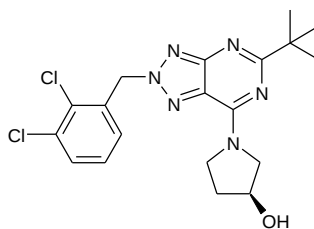
(S)-1-[5-tert-butil-2-(2-cloro-piridin-3-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (S)-1-[5-tert-butil-2-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol (ejemplo 73), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del trifluoracetato de (S)-1-(5-tert-butil-3H-[1,2,3]triazolo-[4,5-d]pirimidin-7-il)-pirrolidin-3-ilo y el bromhidrato de la 3-(bromometil)-2-cloropiridina y se aísla en forma de goma ligeramente marrón. EM (m/e): 388,3 (MH⁺).

Ejemplo 78

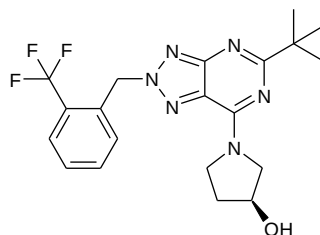
(S)-1-[5-tert-butil-2-(2,3-dicloro-bencil)-2H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (S)-1-[5-tert-butil-2-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol (ejemplo 73), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del trifluoracetato de (S)-1-(5-tert-butil-3H-[1,2,3]triazolo-[4,5-d]pirimidin-7-il)-pirrolidin-3-ilo y el 1-(bromometil)-2,3-diclorobenceno y se aísla en forma de goma ligeramente marrón. EM (m/e): 421,3 (MH⁺).

Ejemplo 79

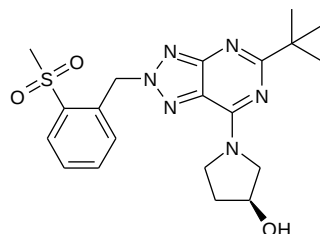
(S)-1-[5-tert-butil-2-(2-trifluormetil-bencil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol



- 5 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (S)-1-[5-tert-butil-2-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol (ejemplo 73), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del trifluoracetato de (S)-1-(5-tert-butil-3H-[1,2,3]triazolo-[4,5-d]pirimidin-7-il)-pirrolidin-3-ilo y el 1-(bromometil)-2-(trifluormetil)benceno y se aísla en forma de goma ligeramente amarilla. EM (m/e): 421,3 (MH⁺).

10 Ejemplo 80

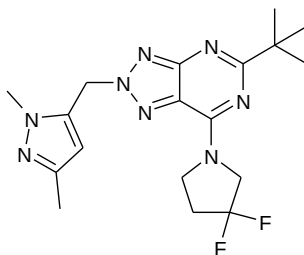
(S)-1-[5-tert-butil-2-(2-metanosulfonil-bencil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol



- 15 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (S)-1-[5-tert-butil-2-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol (ejemplo 73), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del trifluoracetato de (S)-1-(5-tert-butil-3H-[1,2,3]triazolo-[4,5-d]pirimidin-7-il)-pirrolidin-3-ilo y el 1-(bromometil)-2-(metilsulfonil)benceno y se aísla en forma de sólido blanco. EM (m/e): 431,3 (MH⁺).

20 Ejemplo 81

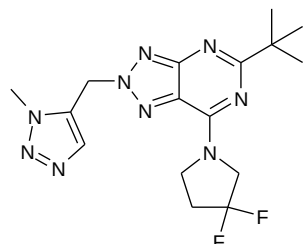
5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina



- 25 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el 5-(clorometil)-1,3-dimetil-1H-pirazol y se aísla en forma de goma ligeramente amarilla. EM (m/e): 391,3 (MH⁺).

Ejemplo 82

- 30 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina

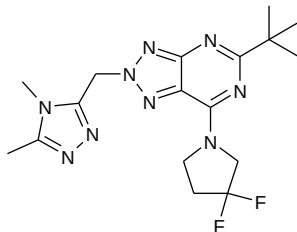


De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-

(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina y el clorhidrato del 5-(clorometil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol y se aísla en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (m/e): 378,3 (MH⁺).

Ejemplo 83

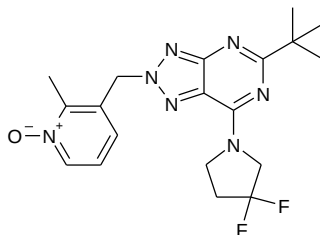
5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(4,5-di-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina y el 3-(clorometil)-4,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol y se aísla en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (m/e): 392,3 (MH⁺).

Ejemplo 84

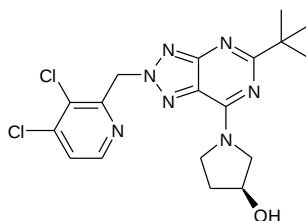
5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(2-metil-1-oxi-piridin-3-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina y el 1-óxido de la 3-(clorometil)-2-metilpiridina y se aísla en forma de goma ligeramente amarilla. EM (m/e): 404,3 (MH⁺).

Ejemplo 85

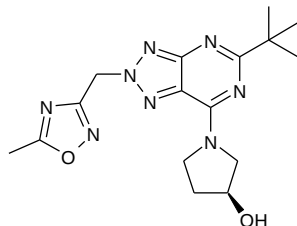
(S)-1-[5-tert-butil-2-(3,4-dicloro-piridin-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (S)-1-[5-tert-butil-2-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol (ejemplo 73), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del trifluoracetato de (S)-1-(5-tert-butil-3H-[1,2,3]triazolo-[4,5-d]pirimidin-7-il)-pirrolidin-3-ilo y el bromhidrato de la 2-(bromometil)-3,4-dicloropiridina y se aísla en forma de sólido blanco. EM (m/e): 422,2 (MH⁺).

Ejemplo 86

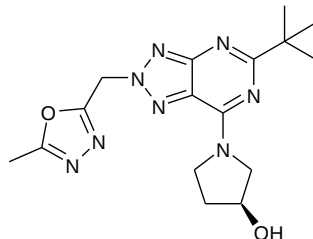
(S)-1-[5-tert-butil-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il-metil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (S)-1-[5-tert-butil-2-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol (ejemplo 73), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del trifluoracetato de (S)-1-(5-tert-butil-3H-[1,2,3]triazolo-[4,5-d]pirimidin-7-il)-pirrolidin-3-ilo y el 3-(clorometil)-5-metil-1,2,4-oxadiazol y se aísla en forma de goma ligeramente amarilla. EM (m/e): 359,5 (MH⁺).

Ejemplo 87

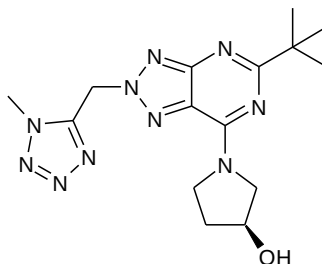
(S)-1-[5-tert-butil-2-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il-metil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (S)-1-[5-tert-butil-2-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol (ejemplo 73), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del trifluoracetato de (S)-1-(5-tert-butil-3H-[1,2,3]triazolo-[4,5-d]pirimidin-7-il)-pirrolidin-3-ilo y el 2-(clorometil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol y se aísla en forma de goma ligeramente amarilla. EM (m/e): 359,5 (MH⁺).

Ejemplo 88

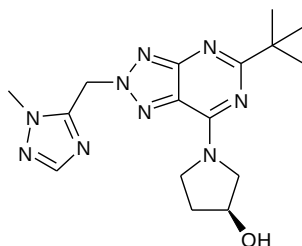
(S)-1-[5-tert-butil-2-(1-metil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (S)-1-[5-tert-butil-2-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol (ejemplo 73), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del trifluoracetato de (S)-1-(5-tert-butil-3H-[1,2,3]triazolo-[4,5-d]pirimidin-7-il)-pirrolidin-3-ilo y el 5-(clorometil)-1-metil-1H-tetrazol y se aísla en forma de goma amarilla. EM (m/e): 359,3 (MH⁺).

Ejemplo 89

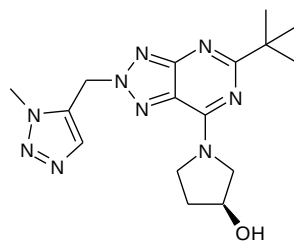
(S)-1-[5-tert-butil-2-(2-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (S)-1-[5-tert-butil-2-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol (ejemplo 73), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del trifluoracetato de (S)-1-(5-tert-butil-3H-[1,2,3]triazolo-[4,5-d]pirimidin-7-il)-pirrolidin-3-ilo y el clorhidrato del 5-(clorometil)-1-metil-1H-1,2,4-triazol y se aísla en forma de goma ligeramente amarilla. EM (m/e): 358,2 (MH⁺).

Ejemplo 90

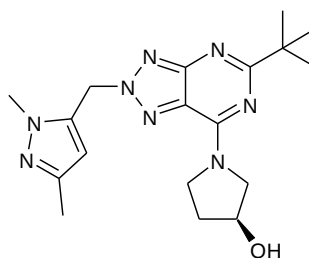
(S)-1-[5-tert-butil-2-(3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (S)-1-[5-tert-butil-2-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol (ejemplo 73), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del trifluoracetato de (S)-1-(5-tert-butil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-pirrolidin-3-ilo y el clorhidrato del 5-(clorometil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol y se aísla en forma de goma ligeramente amarilla. EM (m/e): 358,3 (MH⁺).

Ejemplo 91

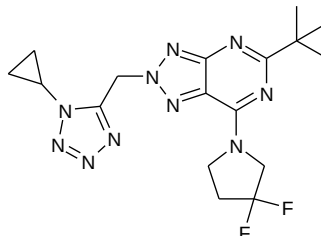
(S)-1-[5-tert-butil-2-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (S)-1-[5-tert-butil-2-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol (ejemplo 73), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del trifluoracetato de (S)-1-(5-tert-butil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-pirrolidin-3-ilo y el 5-(clorometil)-1,3-dimetil-1H-pirazol y se aísla en forma de goma ligeramente amarilla. EM (m/e): 371,3 (MH⁺).

Ejemplo 92

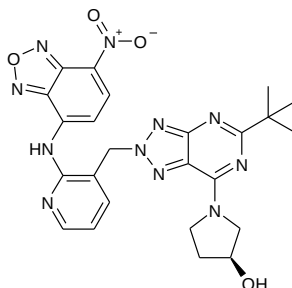
5-tert-butil-2-(1-ciclopropil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el 5-(clorometil)-1-ciclopropil-1H-tetrazol y se aísla en forma de goma roja. EM (m/e): 405,3 (MH⁺).

Ejemplo 93

(S)-1-[5-tert-butil-2-[2-(7-nitro-benzo[1,2,5]oxadiazol-4-ilamino)-piridin-3-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol

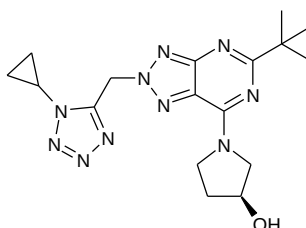


Se calienta a 120°C (microondas) una mezcla del (S)-1-(5-tert-butil-2-((2-cloropiridin-3-il)metil)-2H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-3-ol (5,70 mg, 14,7 μ moles) (ejemplo 75), la 7-nitrobenzo[c][1,2,5]oxadiazol-4-amina (3,18

mg, 17,6 μ moles), el $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1,35 mg, 1,47 μ moles), el xantphos (2,55 mg, 4,41 μ moles), el Cs_2CO_3 (9,58 mg, 29,4 μ moles) y el dioxano (500 μ l) y se agita durante 20 min. Se filtra el material en bruto, se concentra y se purifica por HPLC preparativa en fase inversa eluyendo con un gradiente formado por acetonitrilo, agua y NEt_3 . Después de la concentración de las fracciones que contienen producto se aíslan 3,1 mg (40 %) del compuesto epigrafiado en forma de sólido rojo. EM (m/e): 532,4 (MH^+).

Ejemplo 94

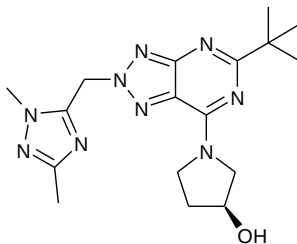
(S)-1-[5-tert-butil-2-(1-ciclopropil-1H-tetrazol-5-il-metil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (S)-1-[5-tert-butil-2-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol (ejemplo 73), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del trifluoracetato de (S)-1-(5-tert-butil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-pirrolidin-3-ilo y el 5-(clorometil)-1-ciclopropil-1H-tetrazol y se aísla en forma de goma ligeramente amarilla. EM (m/e): 385,3 (MH^+).

Ejemplo 95

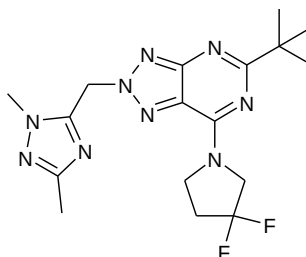
(S)-1-[5-tert-butil-2-(2,5-dimetil-2H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (S)-1-[5-tert-butil-2-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol (ejemplo 73), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del trifluoracetato de (S)-1-(5-tert-butil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-pirrolidin-3-ilo y el 5-(clorometil)-1,3-dimetil-1H-1,2,4-triazol y se aísla en forma de goma incolora. EM (m/e): 372,3 (MH^+).

Ejemplo 96

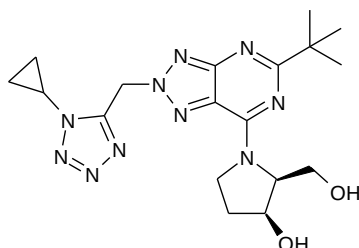
5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(2,5-di-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina



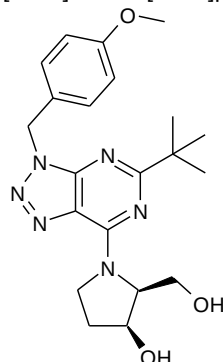
De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el 5-(clorometil)-1,3-dimetil-1H-1,2,4-triazol y se aísla en forma de goma ligeramente amarilla. EM (m/e): 392,3 (MH^+).

Ejemplo 97

(2S,3S)-1-[5-tert-butil-2-(1-ciclopropil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-2-hidroxi-metil-pirrolidin-3-ol

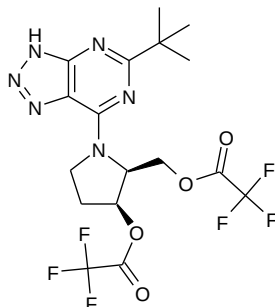


a) (2S,3S)-1-[5-tert-butil-3-(4-metoxi-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-2-hidroximetil-pirrolidin-3-ol



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 4-(5-tert-butil-3-(4-metoxibencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)morfolina (ejemplo 1, paso c) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-3-(4-metoxibencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona por cloración con POCl_3 y sustitución nucleófila con (2S,3S)-2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-ol en forma de goma ligeramente amarilla. EM (m/e): 413,4 (MH^+).

b) trifluoracetato de (2S,3S)-1-(5-tert-butil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-2-(2,2,2-trifluor-acetoximetil)-pirrolidin-3-ilo



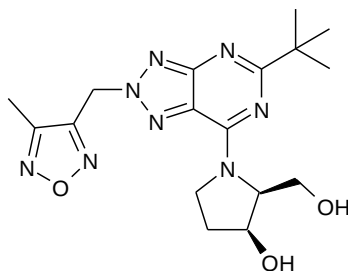
Se calienta a 70°C durante 22 h una mezcla del (2S,3S)-1-[5-tert-butil-3-(4-metoxi-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-2-hidroximetil-pirrolidin-3-ol, el trietilsilano y el TFA y se concentra a sequedad. Se emplea el residuo sin más purificación en el paso siguiente.

c) (2S,3S)-1-[5-tert-butil-2-(1-ciclopropil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-2-hidroximetil-pirrolidin-3-ol

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del trifluoroacetato de (2S,3S)-1-(5-tert-butil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-2-(2,2,2-trifluor-acetoximetil)-pirrolidin-3-ilo y el 5-(clorometil)-1-ciclopropil-1H-tetrazol. Una vez finalizada la reacción de sustitución se añade metanol, se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h y se somete a purificación por HPLC preparativa en fase inversa eluyendo con un gradiente formado por acetonitrilo, agua y NEt_3 . Después de la concentración de las fracciones que contienen producto se aísla el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (m/e): 415,4 (MH^+).

Ejemplo 98

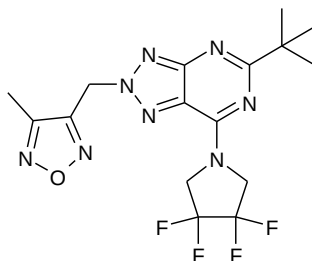
(2S,3S)-1-[5-tert-butil-2-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-2-hidroximetil-pirrolidin-3-ol



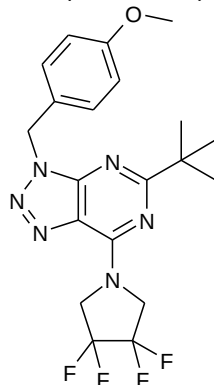
De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (2S,3S)-1-[5-tert-butyl-2-(1-ciclopropil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-2-hidroxi-metil-pirrolidin-3-ol (ejemplo 97), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del trifluoracetato de (2S,3S)-1-(5-tert-butyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-2-(2,2,2-trifluoracetoximetil)-pirrolidin-3-ilo y el 3-(bromo-metil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol y se aísla en forma de sólido blanco. EM (m/e): 389,3 (MH⁺).

Ejemplo 99

- 10 5-tert-butyl-2-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-7-(3,3,4,4-tetrafluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina

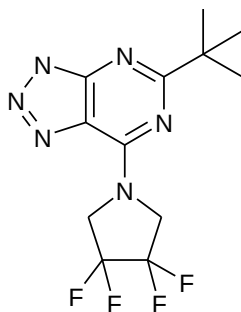


- a) 5-tert-butyl-3-(4-metoxi-bencil)-7-(3,3,4,4-tetra-fluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



- 15 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 4-(5-tert-butyl-3-(4-metoxibencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)morfolina (ejemplo 1, paso c) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butyl-3-(4-metoxibencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona después de la cloración con POCl₃ y la sustitución nucleófila con la 3,3,4,4-tetrafluor-pirrolidina en forma de aceite púrpura y se emplea en el paso siguiente sin más purificación.

- 20 b) 5-tert-butyl-7-(3,3,4,4-tetrafluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



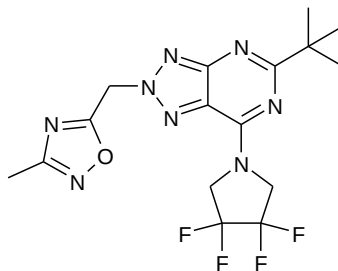
Se calienta a 70°C durante 22 h una mezcla de la 5-tert-butil-3-(4-metoxi-bencil)-7-(3,3,4,4-tetrafluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina, el trietilsilano y el TFA y se concentra a sequedad. Se emplea el residuo sin más purificación en el paso siguiente.

- 5 c) 5-tert-butil-2-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-7-(3,3,4,4-tetrafluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina
De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3,4,4-tetrafluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el 3-(bromometil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol y se aísla en forma de goma ligeramente amarilla. EM (m/e): 415,3 (MH⁺).

10

Ejemplo 100

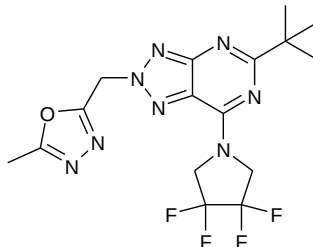
5-tert-butil-2-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-7-(3,3,4,4-tetrafluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



- 15 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3,4,4-tetrafluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el 5-(clorometil)-3-metil-1,2,4-oxadiazol y se aísla en forma de goma ligeramente amarilla. EM (m/e): 415,3 (MH⁺).

Ejemplo 101

5-tert-butil-2-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil)-7-(3,3,4,4-tetrafluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina

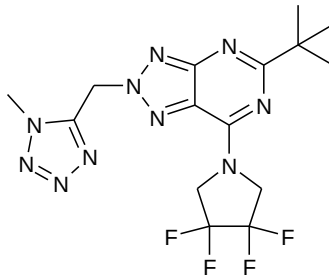


- 25 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3,4,4-tetrafluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el 2-(clorometil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol y se aísla en forma de sólido blanco. EM (m/e): 415,3 (MH⁺).

Ejemplo 102

30

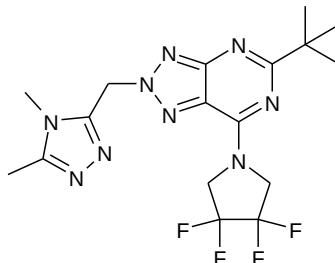
5-tert-butil-2-(1-metil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-7-(3,3,4,4-tetrafluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



- 35 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3,4,4-tetrafluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el 5-(clorometil)-1-metil-1H-tetrazol y se aísla en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (m/e): 415,3 (MH⁺).

Ejemplo 103

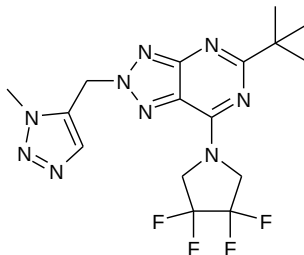
5-tert-butil-2-(4,5-dimetil-4H-[1,2,4]triazol-3-il-metil)-7-(3,3,4,4-tetrafluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3,4,4-tetrafluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el clorhidrato del 3-(clorometil)-4,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol y se aísla en forma de sólido blanco. EM (m/e): 428,3 (MH⁺).

Ejemplo 104

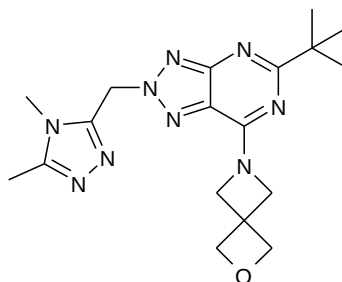
5-tert-butil-2-(3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-il-metil)-7-(3,3,4,4-tetrafluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



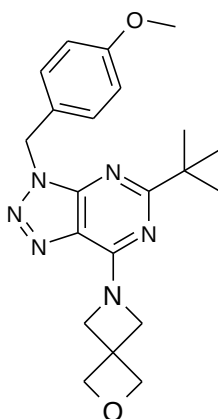
De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3,4,4-tetrafluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el clorhidrato del 5-(clorometil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol y se aísla en forma de goma amarilla. EM (m/e): 414,3 (MH⁺).

Ejemplo 105

5-tert-butil-2-(4,5-dimetil-4H-[1,2,4]triazol-3-il-metil)-7-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina

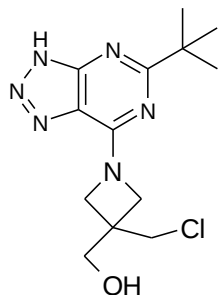


a) 5-tert-butil-3-(4-metoxi-bencil)-7-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



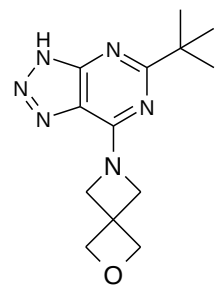
De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 4-(5-tert-butil-3-(4-metoxibencil)-3H-[1,2,3]triazolo-
[4,5-d]pirimidin-7-il)morfolina (ejemplo 1, paso c) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-3-(4-
metoxibencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona por cloración con POCl_3 y sustitución nucleófila con el 2-
oxa-6-aza-espiro[3.3]heptano y se emplea en el paso siguiente sin más purificación.

b) [1-(5-tert-butil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-clorometil-azetidin-3-il]-metanol



Con presión de H_2 (1 atm, balón) se agita a t.amb. durante 9 h una mezcla del 6-(5-tert-butil-3-(4-metoxibencil)-3H-
[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-2-oxa-6-azaespiro-[3.3]heptano (361 mg, 915 μmoles), el cloruro de paladio (II)
(81,1 mg, 458 μmoles) y el MeOH (3,00 ml). Se reemplaza el H_2 por N_2 , se filtra la mezcla reaccionante a través de
algodón, se concentra con vacío y se emplea en el paso siguiente sin más purificación.

c) 5-tert-butil-7-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



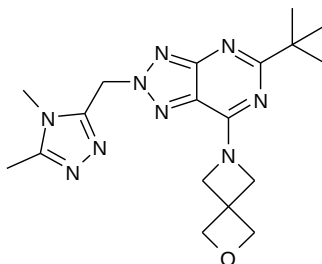
Se agita a 0°C una mezcla del (1-(5-tert-butil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-(clorometil)-azetidin-3-il)metanol
(284 mg, 915 μmoles), el tert-butoxido potásico (205 mg, 1,83 mmoles) y el THF (3,00 ml) y se agita a temperatura
ambiente durante 20 h. Se filtra la mezcla reaccionante, se concentra con vacío y se emplea sin más purificación.

d) 5-tert-butil-2-(4,5-dimetil-4H-[1,2,4]triazol-3-il-metil)-7-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-
pirimidina

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-
[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(2-
oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el 5-(clorometil)-1-ciclopropil-1H-tetrazol y se
aisla en forma de sólido blanco. EM (m/e): 397,3 (MH^+).

Ejemplo 106

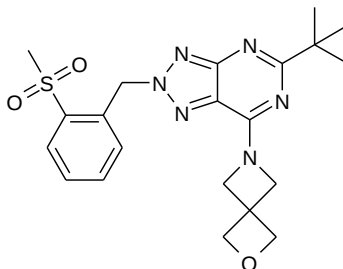
5-tert-butil-2-(4,5-dimetil-4H-[1,2,4]triazol-3-il-metil)-7-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-
pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el clorhidrato del 3-(clorometil)-4,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol y se aísla en forma de sólido blanco. EM (m/e): 384,3 (MH⁺).

Ejemplo 107

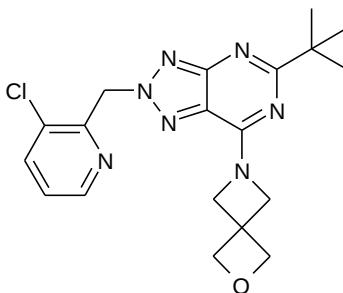
5-tert-butil-2-(2-metanosulfonil-bencil)-7-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el 1-(bromometil)-2-(metilsulfonil)benceno y se aísla en forma de sólido blanco. EM (m/e): 443,3 (MH⁺).

Ejemplo 108

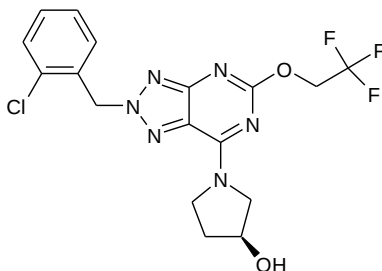
5-tert-butil-2-(3-cloro-piridin-2-ilmetil)-7-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



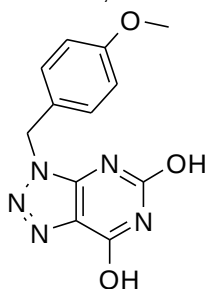
De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y la 3-cloro-2-(clorometil)piridina y se aísla en forma de goma ligeramente marrón. EM (m/e): 400,3 (MH⁺).

Ejemplo 109

(S)-1-[2-(2-cloro-bencil)-5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol

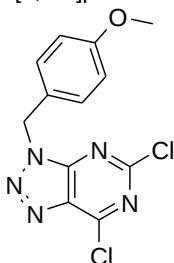


a) 3-(4-metoxi-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina-5,7-diol



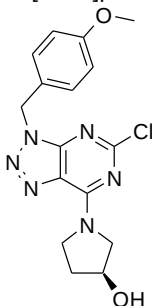
Se calienta a reflujo durante una noche una mezcla de la 5-amino-1-(4-metoxibencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (ejemplo 1, paso a) (7,59 g, 30,7 mmoles), el carbonato de dietilo (4,72 g, 39,9 mmoles), el etóxido sódico (3,76 g, 55,3 mmoles) y el etanol (97,1 ml). Se filtra el sólido, se lava con EtOH y se seca, generándose la 3-(4-metoxibencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina-5,7(4H,6H)-diona (8,542 g, 15,6 mmoles, rendimiento = 50,9 %) que se emplea en el paso siguiente sin más purificación. EM (m/e): 272,0 (MH⁺).

b) 5,7-dicloro-3-(4-metoxi-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo-[4,5-d]pirimidina



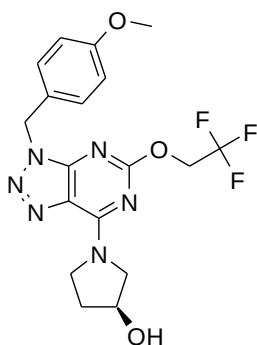
Se trata a 0°C una mezcla del 3-(4-metoxi-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina-5,7-diol (ejemplo 109, a), la N,N-dietil-anilina (2,73 ml) y el POCl₃ (44,4 ml) y se calienta a 120°C durante 4 h. Se elimina el exceso de POCl₃ por destilación, se vierte el residuo sobre 100 ml de agua-hielo y se extrae con DCM. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran. Se emplea el compuesto epigrafiado en el paso siguiente sin más purificación.

c) (S)-1-[5-cloro-3-(4-metoxi-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol



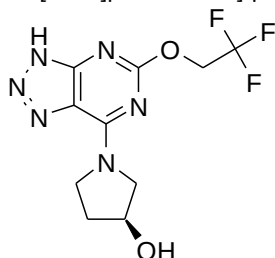
Se agita a temperatura ambiente durante 30 min una mezcla de la 5,7-dicloro-3-(4-metoxi-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 109, b) (2,95 g), el (S)-pirrolidinol (1,82 g, 20,9 mmoles), la DIPEA (9,83 g, 76,1 mmoles) y el DCM. Se vierte la mezcla sobre agua, se extrae con DCM, se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran, obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto que se emplea en el paso siguiente sin más purificación. EM (m/e): 361,3 (MH⁺).

d) (S)-1-[3-(4-metoxi-bencil)-5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol



Se trata a temperatura ambiente durante 1 h una mezcla del 2,2,2-trifluoretanol (936 mg, 9,35 mmoles) y el THF con NaH. Se añade el (S)-1-[5-cloro-3-(4-metoxi-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol (ejemplo 109, c) y se agita la mezcla a 100°C durante 2 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre HCl 1 M y se extrae con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄ y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto que se emplea en el paso siguiente sin más purificación. EM (m/e): 425,4 (MH⁺).

e) (S)-1-[5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-3H-[1,2,3]triazolo-[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol



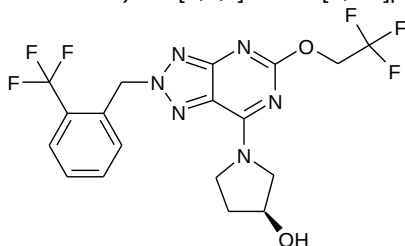
Se calienta a 80°C durante una noche el (S)-1-[3-(4-metoxi-bencil)-5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-3H-[1,2,3]triazolo-[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol (ejemplo 109, d) en 4,57 ml de TFA y se concentra. Se trata el residuo con NaOH 1 M y se lava con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas y se concentran, obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto que se emplea en el paso siguiente sin más purificación. EM (m/e): 305,2 (MH⁺).

f) (S)-1-[2-(2-cloro-bencil)-5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (S)-1-[5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol y el 1-(bromometil)-2-clorobenceno. EM (m/e): 429,4 (MH⁺).

Ejemplo 110

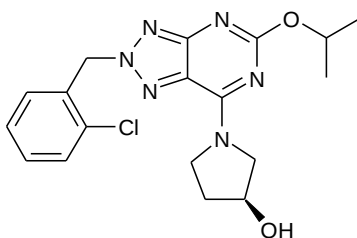
(S)-1-[5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-2-(2-trifluorometil-bencil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol



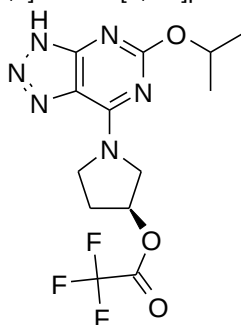
De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (S)-1-[5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol y el 1-(bromometil)-2-(trifluorometil)benceno. EM (m/e): 463,4 (MH⁺).

Ejemplo 111

(S)-1-[2-(2-cloro-bencil)-5-isopropoxi-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol



a) trifluoracetato de (S)-1-(5-isopropoxi-3H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-pirrolidin-3-ilo



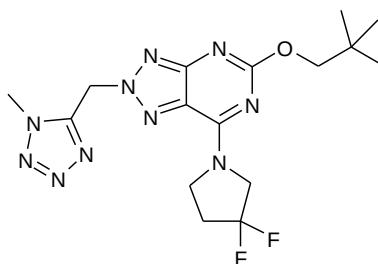
De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (S)-1-[5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol (ejemplo 108, e) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (S)-1-[5-cloro-3-(4-metoxi-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol (ejemplo 108, c) por sustitución nucleófila con isopropanol y la posterior eliminación del grupo 4-metoxi-bencilo con TFA y se emplea el material en bruto en el paso siguiente.

b) (S)-1-[2-(2-cloro-bencil)-5-isopropoxi-2H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol

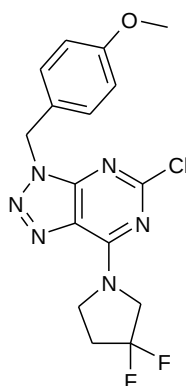
De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del trifluoracetato de (S)-1-(5-isopropoxi-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-pirrolidin-3-ilo y el 1-(bromometil)-2-clorobenceno. EM (m/e): 389,3 (MH⁺).

Ejemplo 112

7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-5-(2,2-dimetil-propoxi)-2-(1-metil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



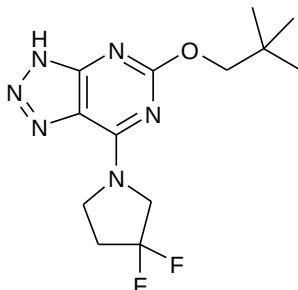
a) 5-cloro-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(4-metoxi-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (S)-1-[5-cloro-3-(4-metoxi-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol (ejemplo 108, c) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5,7-dicloro-3-(4-

metoxi-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y la 3,3-difluor-pirrolidina y se emplea en el paso siguiente sin más purificación.

b) 7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-5-(2,2-dimetil-propoxi)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina

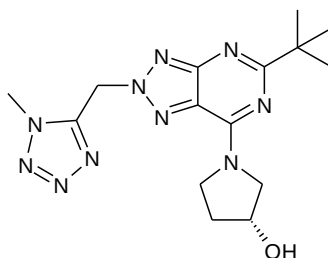


De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (S)-1-[5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol (ejemplo 108, e) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-cloro-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(4-metoxi-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 112, a) por sustitución nucleófila con 2,2-dimetilpropan-1-ol y la posterior eliminación del grupo 4-metoxi-bencilo con TFA y se emplea el material en bruto en el paso siguiente.

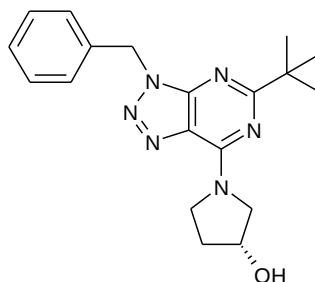
c) 7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-5-(2,2-dimetil-propoxi)-2-(1-metil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina. De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-5-(2,2-dimetil-propoxi)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el 5-(clorometil)-1-metil-1H-tetrazol. EM (m/e): 409,4 (MH⁺).

Ejemplo 113

(R)-1-[5-tert-butil-2-(1-metil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol



a) (R)-1-(3-bencil-5-tert-butil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-pirrolidin-3-ol



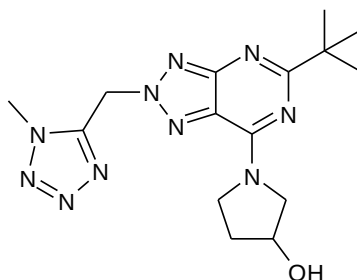
De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 4-(5-tert-butil-3-(4-metoxibencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)morfolina /ejemplo 1c) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 3-bencil-5-tert-butil-7-cloro-triazolo[4,5-d]pirimidina y el (R)-pirrolidin-3-ol y se aísla en forma de espuma blanca. EM (m/e): 352,4 (MH⁺).

b) (R)-1-(5-tert-butil-3-((1-metil-1H-tetrazol-5-il)-metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-3-ol

Se hidrogena el (R)-1-(3-bencil-5-tert-butil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-pirrolidin-3-ol con Pd sobre C y se hace reaccionar el (R)-1-(5-tert-butil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-pirrolidin-3-ol resultante de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b) con el 5-(clorometil)-1-metil-1H-tetrazol. EM (m/e): 359,3 (MH⁺).

Ejemplo 114

1-[5-tert-butil-2-(1-metil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol



a) 1-(3-bencil-5-tert-butyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-pirrolidin-3-ol

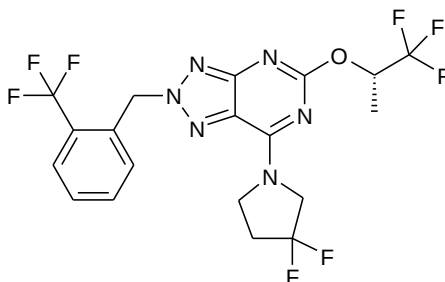
De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (R)-1-(3-bencil-5-tert-butyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-pirrolidin-3-ol (ejemplo 113, a) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 3-bencil-5-tert-butyl-7-cloro-triazolo[4,5-d]pirimidina y el pirrolidin-3-ol y se aísla en forma de aceite ligeramente amarillo.

b) 1-[5-tert-butyl-2-(1-metil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol

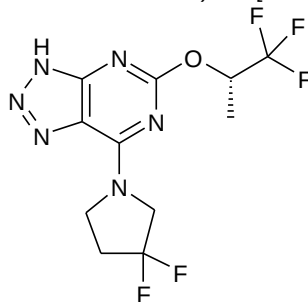
De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (R)-1-(5-tert-butyl-3-((1-metil-1H-tetrazol-5-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-3-ol (ejemplo 113, b) se hidrogena el 1-(3-bencil-5-tert-butyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-pirrolidin-3-ol, a continuación se hace reaccionar con el 5-(clorometil)-1-metil-1H-tetrazol y se aísla en forma de aceite ligeramente amarillo. EM (m/e): 359,3 (MH⁺).

Ejemplo 115

7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(2-trifluormetil-bencil)-5-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



a) 7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-5-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



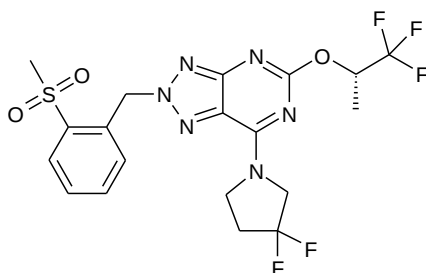
De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-5-(2,2-dimetil-propoxi)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 112, b) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-cloro-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(4-metoxi-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 112, a) por sustitución nucleófila con (S)-1,1,1-trifluor-propan-2-ol y la posterior eliminación del grupo 4-metoxi-bencilo con TFA y se emplea el material en bruto en el paso siguiente.

b) 7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(2-trifluormetil-bencil)-5-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butyl-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-5-(2,2-dimetil-propoxi)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el 1-(bromometil)-2-(trifluormetil)-benceno. EM (m/e): 497,4 (MH⁺).

Ejemplo 116

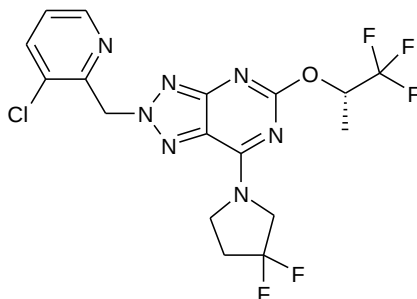
7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(2-metanosulfonil-bencil)-5-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-5-(2,2-dimetil-propoxi)-3H-[1,2,3]triazolo-[4,5-d]pirimidina y el 1-(bromometil)-2-(metilsulfonyl)-benceno. EM (m/e): 507,4 (MH⁺).

Ejemplo 117

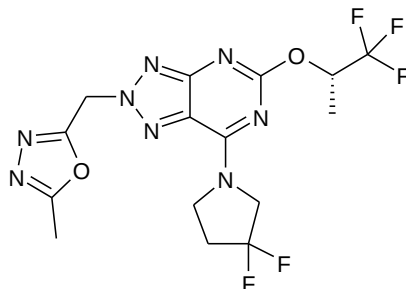
2-(3-cloro-piridin-2-ilmetil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-5-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-5-(2,2-dimetil-propoxi)-3H-[1,2,3]triazolo-[4,5-d]pirimidina y la 3-cloro-2-(clorometil)piridina. EM (m/e): 464,4 (MH⁺).

Ejemplo 118

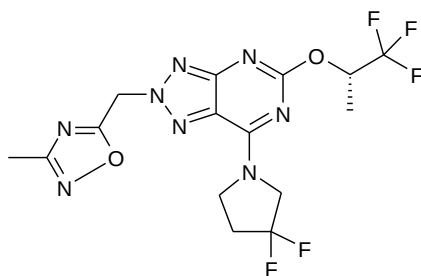
7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(5-metil-[1,3,4]oxa-diazol-2-ilmetil)-5-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-5-(2,2-dimetil-propoxi)-3H-[1,2,3]triazolo-[4,5-d]pirimidina y el 2-(clorometil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol. EM (m/e): 435,4 (MH⁺).

Ejemplo 119

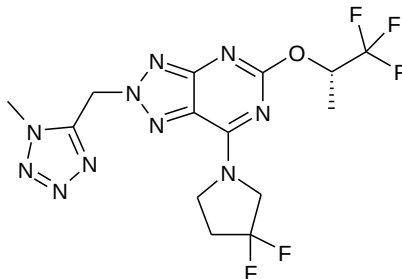
7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(3-metil-[1,2,4]oxa-diazol-5-ilmetil)-5-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-5-(2,2-dimetil-propoxi)-3H-[1,2,3]triazolo-[4,5-d]pirimidina y el 5-(clorometil)-3-metil-1,2,4-oxadi-azol. EM (m/e): 435,4 (MH⁺).

Ejemplo 120

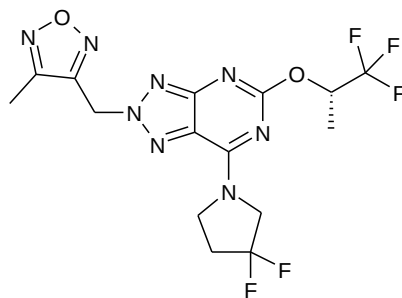
7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(1-metil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-5-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-2H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-5-(2,2-dimetil-propoxi)-3H-[1,2,3]triazolo-[4,5-d]pirimidina y el 5-(clorometil)-1-metil-1H-tetrazol. EM (m/e): 435,3 (MH⁺).

Ejemplo 121

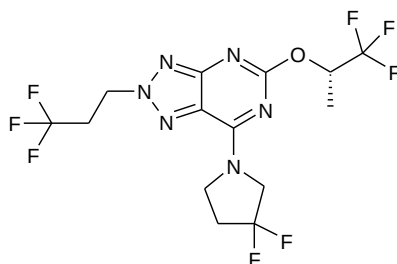
7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-5-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-2H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-5-(2,2-dimetil-propoxi)-3H-[1,2,3]triazolo-[4,5-d]pirimidina y el 3-(bromometil)-4-metil-1,2,5-oxadi-azol. EM (m/e): 435,3 (MH⁺).

Ejemplo 122

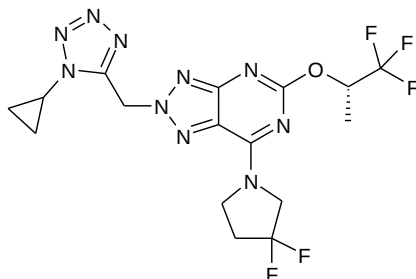
7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-5-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-2-(3,3,3-trifluor-propil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-5-(2,2-dimetil-propoxi)-3H-[1,2,3]triazolo-[4,5-d]pirimidina y el 3-bromo-1,1,1-trifluoropropano. EM (m/e): 435,3 (MH⁺).

Ejemplo 123

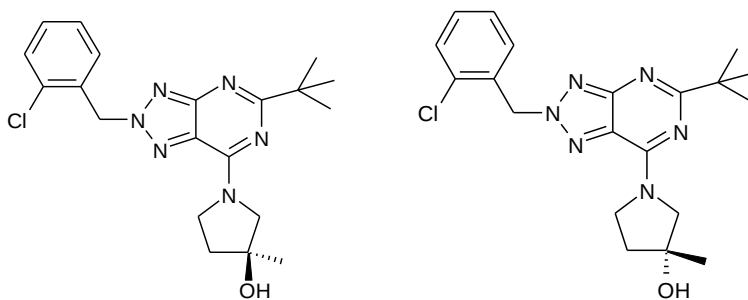
2-(1-ciclopropil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-5-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



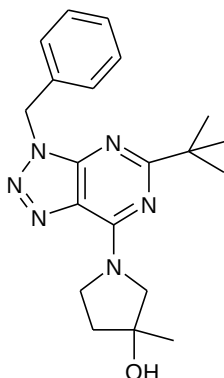
De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-5-(2,2-dimetil-propoxi)-3H-[1,2,3]triazolo-[4,5-d]pirimidina y el 5-(clorometil)-1-ciclopropil-1H-tetrazol. EM (m/e): 461,4 (MH⁺).

Ejemplo 124-a y ejemplo 124-b

(S)-1-[5-tert-butil-2-(2-cloro-bencil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol y (R)-1-[5-tert-butil-2-(2-cloro-bencil)-2H-[1,2,3]triazolo-[4,5-d]-pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol



a) 1-(3-bencil-5-tert-butil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metil-pirrolidin-3-ol



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (R)-1-(3-bencil-5-tert-butil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-pirrolidin-3-ol (ejemplo 113, a) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 3-bencil-5-tert-butil-7-cloro-triazolo[4,5-d]pirimidina y el 3-metil-pirrolidin-3-ol y se somete a separación mediante HPLC quiral, obteniéndose el (S)-1-(3-bencil-5-tert-butil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ol y el (R)-1-(3-bencil-5-tert-butil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ol. Se aíslan los compuestos intermedios enantioméricamente puros con un rendimiento del 39 % y del 36 %.

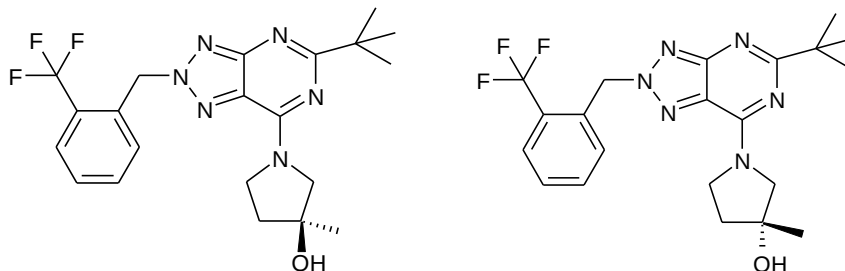
b) (S)-1-[5-tert-butil-2-(2-cloro-bencil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol y (R)-1-[5-tert-butil-2-(2-cloro-bencil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (R)-1-(5-tert-butil-3-((1-metil-1H-tetrazol-5-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-3-ol (ejemplo 113, b) se hidrogena el (S)-1-[5-tert-butil-2-(2-cloro-bencil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol y a continuación se hace reaccionar con el 1-(bromometil)-2-clorobenceno. EM (m/e): 401,4 (MH⁺).

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (R)-1-(5-tert-butil-3-((1-metil-1H-tetrazol-5-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-3-ol (ejemplo 113, b) se hidrogena el (R)-1-[5-tert-butil-2-(2-cloro-bencil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol y a continuación se hace reaccionar con el 1-(bromometil)-2-clorobenceno. EM (m/e): 401,4 (MH⁺).

Ejemplo 125-a y ejemplo 125-b

(S)-1-[5-tert-butil-2-(2-trifluormetil-bencil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol y (R)-1-[5-tert-butil-2-(2-trifluormetil-bencil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol

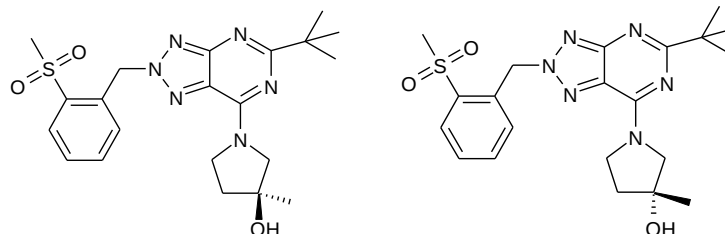


De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (R)-1-(5-tert-butil-3-((1-metil-1H-tetrazol-5-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-3-ol (ejemplo 113, b) se hidrogena el (S)-1-[5-tert-butil-2-(2-cloro-bencil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol y a continuación se hace reaccionar con el 1-(bromometil)-2-(trifluormetil)benceno. EM (m/e): 435,4 (MH⁺).

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (R)-1-(5-tert-butil-3-((1-metil-1H-tetrazol-5-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-3-ol (ejemplo 113, b) se hidrogena el (R)-1-[5-tert-butil-2-(2-cloro-bencil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol y a continuación se hace reaccionar con el 1-(bromometil)-2-(trifluormetil)benceno. EM (m/e): 435,4 (MH⁺).

Ejemplo 126-a y ejemplo 126-b

(S)-1-[5-tert-butil-2-(2-metanosulfonil-bencil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol y (R)-1-[5-tert-butil-2-(2-metanosulfonil-bencil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol

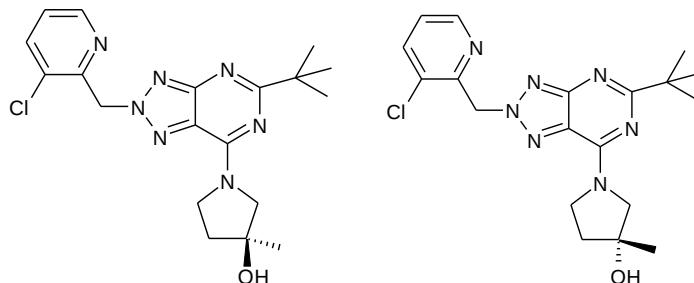


De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (R)-1-(5-tert-butil-3-((1-metil-1H-tetrazol-5-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-3-ol (ejemplo 113, b) se hidrogena el (S)-1-[5-tert-butil-2-(2-clorobencil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol y a continuación se hace reaccionar con el 1-(bromometil)-2-(metilsulfonil)benceno. EM (m/e): 445,4 (MH⁺).

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (R)-1-(5-tert-butil-3-((1-metil-1H-tetrazol-5-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-3-ol (ejemplo 113, b) se hidrogena el (R)-1-[5-tert-butil-2-(2-clorobencil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol y a continuación se hace reaccionar con el 1-(bromometil)-2-(metilsulfonil)benceno. EM (m/e): 445,4 (MH⁺).

Ejemplo 127-a y ejemplo 127-b

(S)-1-[5-tert-butil-2-(3-cloro-piridin-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol y (R)-1-[5-tert-butil-2-(3-cloro-piridin-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol

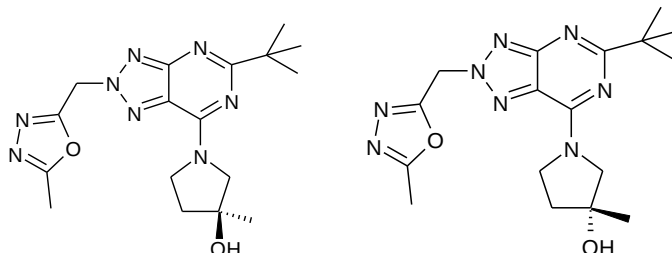


5 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (R)-1-(5-tert-butil-3-((1-metil-1H-tetrazol-5-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-3-ol (ejemplo 113, b) se hidrogena el (S)-1-[5-tert-butil-2-(2-clorobencil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol y a continuación se hace reaccionar con el 3-cloro-2-(clorometil)piridina. EM (m/e): 402,4 (MH⁺).

10 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (R)-1-(5-tert-butil-3-((1-metil-1H-tetrazol-5-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-3-ol (ejemplo 113, b) se hidrogena el (R)-1-[5-tert-butil-2-(2-clorobencil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol y a continuación se hace reaccionar con el 3-cloro-2-(clorometil)piridina. EM (m/e): 402,4 (MH⁺).

15 Ejemplo 128-a y ejemplo 128-b

(S)-1-[5-tert-butil-2-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il-metil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol y (R)-1-[5-tert-butil-2-(5-metil-[1,3,4]-oxadiazol-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol

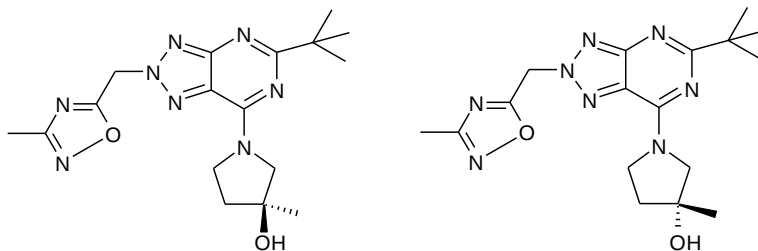


20 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (R)-1-(5-tert-butil-3-((1-metil-1H-tetrazol-5-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-3-ol (ejemplo 113, b) se hidrogena el (S)-1-[5-tert-butil-2-(2-cloro-bencil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol y a continuación se hace reaccionar con el 2-(clorometil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol. EM (m/e): 373,4 (MH⁺).

25 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (R)-1-(5-tert-butil-3-((1-metil-1H-tetrazol-5-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-3-ol (ejemplo 113, b) se hidrogena el (R)-1-[5-tert-butil-2-(2-clorobencil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol y a continuación se hace reaccionar con el 2-(clorometil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol. EM (m/e): 373,4 (MH⁺).

30 Ejemplo 129-a y ejemplo 129-b

(S)-1-[5-tert-butil-2-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il-metil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol y (R)-1-[5-tert-butil-2-(3-metil-[1,2,4]-oxadiazol-5-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol



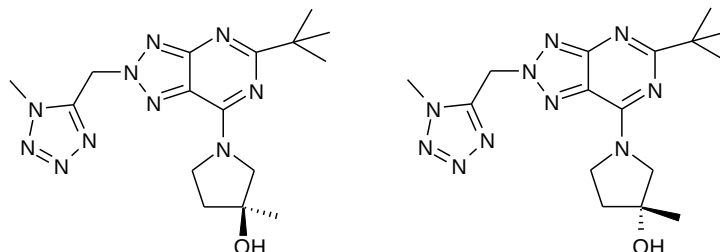
35 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (R)-1-(5-tert-butil-3-((1-metil-1H-tetrazol-5-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-3-ol (ejemplo 113, b) se hidrogena el (S)-1-[5-tert-butil-2-(2-clorobencil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol y a continuación se hace reaccionar con el 5-(clorometil)-3-metil-1,2,4-oxadiazol. EM (m/e): 373,4 (MH⁺).

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (R)-1-(5-tert-butil-3-((1-metil-1H-tetrazol-5-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-3-ol (ejemplo 113, b) se hidrogena el (R)-1-[5-tert-butil-2-(2-clorobencil)-

2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol y a continuación se hace reaccionar con el 5-(clorometil)-3-metil-1,2,4-oxadiazol. EM (m/e): 373,4 (MH⁺).

Ejemplo 130-a y ejemplo 130-b

- 5 (S)-1-[5-tert-butil-2-(1-metil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol y (R)-1-[5-tert-butil-2-(1-metil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol

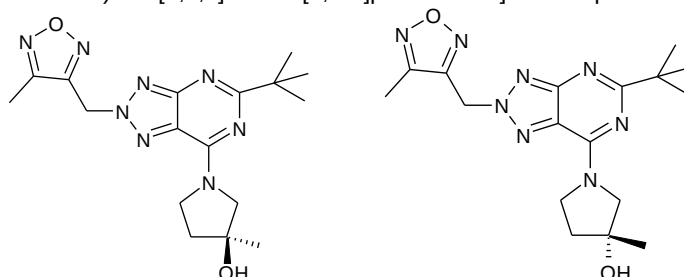


- 10 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (R)-1-(5-tert-butil-3-((1-metil-1H-tetrazol-5-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-3-ol (ejemplo 113, b) se hidrogena el (S)-1-[5-tert-butil-2-(2-clorobencil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol y a continuación se hace reaccionar con el 5-(clorometil)-1-metil-1H-tetrazol. EM (m/e): 373,4 (MH⁺).

- 15 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (R)-1-(5-tert-butil-3-((1-metil-1H-tetrazol-5-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-3-ol (ejemplo 113, b) se hidrogena el (R)-1-[5-tert-butil-2-(2-clorobencil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol y a continuación se hace reaccionar con el 5-(clorometil)-1-metil-1H-tetrazol. EM (m/e): 373,4 (MH⁺).

Ejemplo 131-a y ejemplo 131-b

- 20 (S)-1-[5-tert-butil-2-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol y (R)-1-[5-tert-butil-2-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol

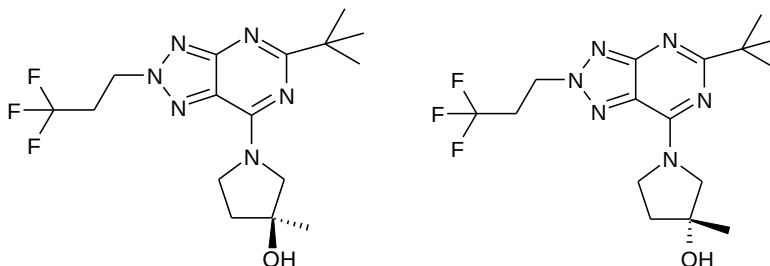


- 25 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (R)-1-(5-tert-butil-3-((1-metil-1H-tetrazol-5-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-3-ol (ejemplo 113, b) se hidrogena el (S)-1-[5-tert-butil-2-(2-clorobencil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol y a continuación se hace reaccionar con el 3-(bromometil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol. EM (m/e): 373,4 (MH⁺).

- 30 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (R)-1-(5-tert-butil-3-((1-metil-1H-tetrazol-5-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-3-ol (ejemplo 113, b) se hidrogena el (R)-1-[5-tert-butil-2-(2-clorobencil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol y a continuación se hace reaccionar con el 3-(bromometil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol. EM (m/e): 373,4 (MH⁺).

Ejemplo 132-a y ejemplo 132-b

- 35 (S)-1-[5-tert-butil-2-(3,3,3-trifluor-propil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol y (R)-1-[5-tert-butil-2-(3,3,3-trifluor-propil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol



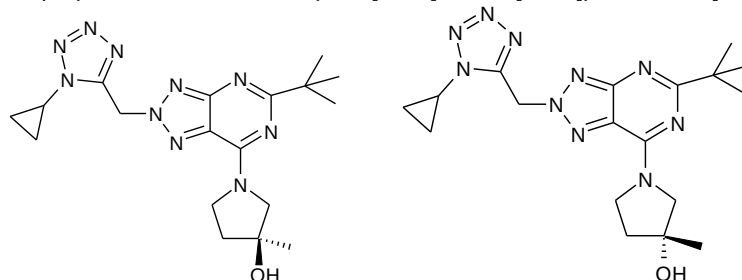
De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (R)-1-(5-tert-butil-3-((1-metil-1H-tetrazol-5-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-3-ol (ejemplo 113, b) se hidrogena el (S)-1-[5-tert-butil-2-(2-clorobencil)-

2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol y a continuación se hace reaccionar con el 3-bromo-1,1,1-trifluorpropano. EM (m/e): 373,4 (MH⁺).

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (R)-1-(5-tert-butil-3-((1-metil-1H-tetrazol-5-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-3-ol (ejemplo 113, b) se hidrogena el (R)-1-[5-tert-butil-2-(2-clorobencil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol y a continuación se hace reaccionar con el 3-bromo-1,1,1-trifluorpropano. EM (m/e): 373,4 (MH⁺).

Ejemplo 133-a y ejemplo 133-b

- 10 (S)-1-[5-tert-butil-2-(1-ciclopropil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol y
(R)-1-[5-tert-butil-2-(1-ciclopropil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol

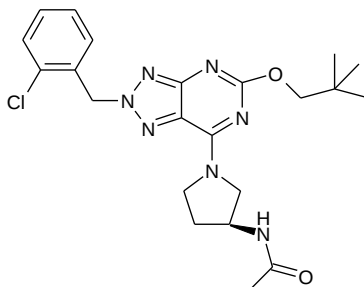


De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (R)-1-(5-tert-butil-3-((1-metil-1H-tetrazol-5-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-3-ol (ejemplo 113, b) se hidrogena el (S)-1-[5-tert-butil-2-(2-clorobencil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol y a continuación se hace reaccionar con el 5-(clorometil)-1-ciclopropil-1H-tetrazol. EM (m/e): 399,4 (MH⁺).

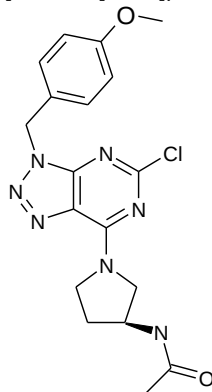
De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (R)-1-(5-tert-butil-3-((1-metil-1H-tetrazol-5-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-3-ol (ejemplo 113, b) se hidrogena el (R)-1-[5-tert-butil-2-(2-clorobencil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol y a continuación se hace reaccionar con el 5-(clorometil)-1-ciclopropil-1H-tetrazol. EM (m/e): 399,4 (MH⁺).

Ejemplo 134

N-{(S)-1-[2-(2-cloro-bencil)-5-(2,2-dimetil-propoxi)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-il}-acetamida

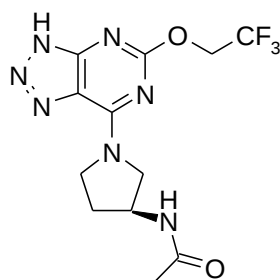


- 25 a) N-{(S)-1-[5-cloro-3-(4-metoxi-bencil)-3H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-il}-acetamida



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (S)-1-[5-cloro-3-(4-metoxi-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol (ejemplo 108, c) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5,7-dicloro-3-(4-metoxi-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y la (S)-N-pirrolidin-3-il-acetamida y se emplea en el paso siguiente sin más purificación.

b) N-{(S)-1-[5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-3H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-il}-acetamida



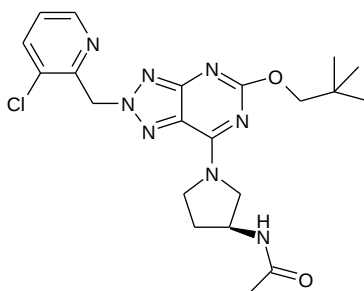
De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (S)-1-[5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol (ejemplo 108, e) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la N-((S)-1-[5-cloro-3-(4-metoxi-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-il)-acetamida (ejemplo 134, a) por sustitución nucleófila con 2,2,2-trifluor-etanol y la posterior eliminación del grupo 4-metoxi-bencilo con TFA y se emplea el material en bruto en el paso siguiente.

c) N-((S)-1-[2-(2-cloro-bencil)-5-(2,2-dimetil-propoxi)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-il)-acetamida

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la N-((S)-1-[5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-il)-acetamida y el 1-(bromometil)-2-cloro-benceno. EM (m/e): 458,4 (MH⁺).

Ejemplo 135

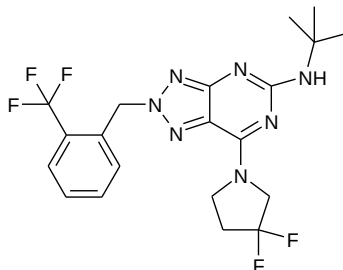
N-((S)-1-[2-(3-cloro-piridin-2-ilmetil)-5-(2,2-dimetil-propoxi)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-il)-acetamida



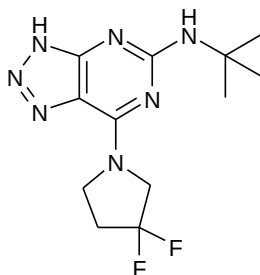
De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la N-((S)-1-[5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-il)-acetamida y la 3-cloro-2-(clorometil)-piridina. EM (m/e): 459,4 (MH⁺).

Ejemplo 136

tert-butil-[7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(2-trifluorometil-bencil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-amina



a) tert-butil-[7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-amina



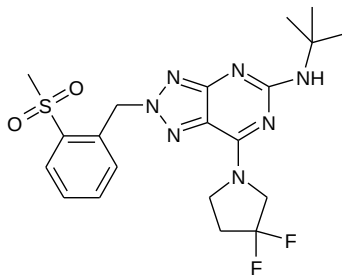
De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (S)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxy)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol (ejemplo 108, e) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-cloro-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(4-metoxi-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 112, a) por sustitución nucleófila con tert-butilamina y la posterior eliminación del grupo 4-metoxi-bencilo con TFA y se emplea el material en bruto en el paso siguiente.

b) tert-butil-[7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(2-trifluormetil-bencil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-amina

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la tert-butil-[7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-5-il]-amina y el 1-(bromometil)-2-(trifluor-metil)-benceno. EM (m/e): 456,4 (MH⁺).

Ejemplo 137

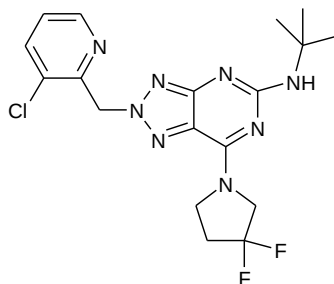
tert-butil-[7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(2-metanosulfonil-bencil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-amina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la tert-butil-[7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-5-il]-amina y el 1-(bromometil)-2-(metil-sulfonil)-benceno. EM (m/e): 466,4 (MH⁺).

Ejemplo 138

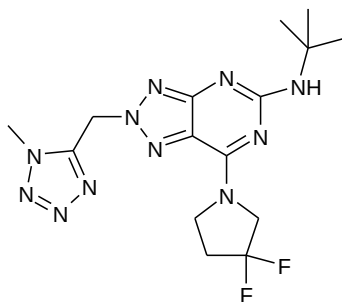
tert-butil-[2-(3-cloro-piridin-2-ilmetil)-7-(3,3-di-fluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-amina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la tert-butil-[7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-5-il]-amina y la 3-cloro-2-(clorometil)piridina. EM (m/e): 423,3 (MH⁺).

Ejemplo 139

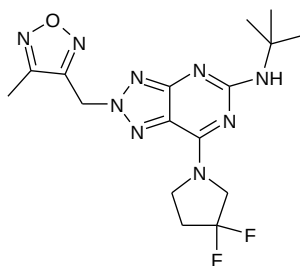
tert-butil-[7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(1-metil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-amina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la tert-butil-[7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-amina y el 5-(clorometil)-1-metil-1H-tetrazol. EM (m/e): 394,4 (MH⁺).

Ejemplo 140

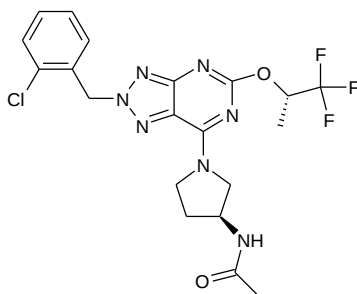
tert-butil-[7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-amina



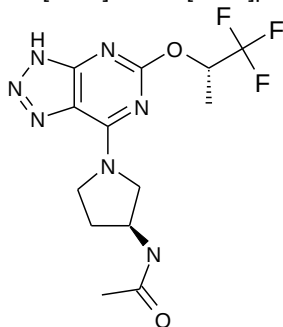
De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la tert-butil-[7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-amina y el 3-(bromometil)-4-metil-1,2,5-oxa-diazol. EM (m/e): 394,4 (MH⁺).

Ejemplo 141

N-{(S)-1-[2-(2-cloro-bencil)-5-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-il}-acetamida



a) N-{(S)-1-[5-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-il}-acetamida



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (S)-1-[5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol (ejemplo 108, e) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la N-{(S)-1-[5-cloro-3-(4-metoxi-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-il}-acetamida (ejemplo 134, a) por sustitución

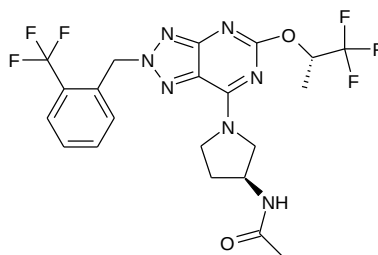
nucleófila con (S)-1,1,1-trifluor-propan-2-ol y la posterior eliminación del grupo 4-metoxi-bencilo por hidrogenación y se emplea el material en bruto en el paso siguiente.

b) N-((S)-1-[2-(2-cloro-bencil)-5-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-il)-acetamida

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la N-((S)-1-[5-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-il)-acetamida y el 1-(bromo-metil)-2-clorobenceno. EM (m/e): 484,4 (MH^+).

Ejemplo 142

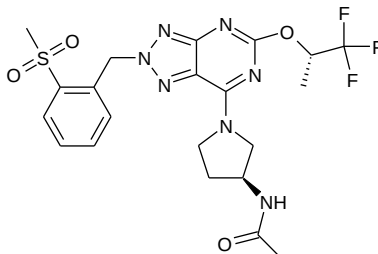
N-((S)-1-[2-(2-trifluormetil-bencil)-5-((S)-2,2,2-tri-fluor-1-metil-etoxi)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-il)-acetamida



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la N-((S)-1-[5-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-il)-acetamida y el 1-(bromo-metil)-2-(trifluormetil)benceno. EM (m/e): 518,5 (MH^+).

Ejemplo 143

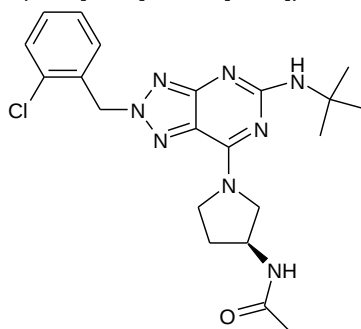
N-((S)-1-[2-(2-metanosulfonil-bencil)-5-((S)-2,2,2-tri-fluor-1-metil-etoxi)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-il)-acetamida



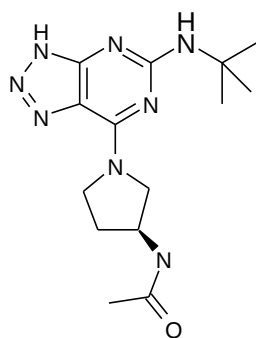
De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la N-((S)-1-[5-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-il)-acetamida y el 1-(bromo-metil)-2-(metilsulfonil)benceno. EM (m/e): 528,5 (MH^+).

Ejemplo 144

N-((S)-1-[5-tert-butylamino-2-(2-cloro-bencil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-il)-acetamida



a) N-[(S)-1-(5-tert-butylamino-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-pirrolidin-3-il]-acetamida



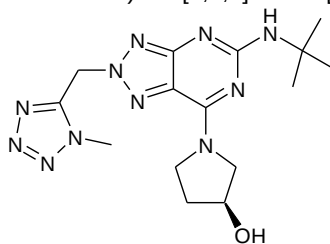
De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (S)-1-[5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol (ejemplo 108, e) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la N-[(S)-1-[5-cloro-3-(4-metoxi-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-il]-acetamida (ejemplo 134, a) por sustitución nucleófila con tert-butilamina y la posterior eliminación del grupo 4-metoxi-bencilo por hidrogenación y se emplea el material en bruto en el paso siguiente.

b) N-[(S)-1-[5-tert-butilamino-2-(2-cloro-bencil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-il]-acetamida

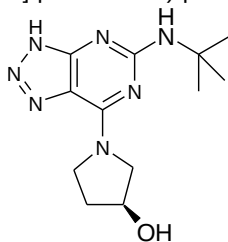
De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la N-[(S)-1-(5-tert-butilamino-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-pirrolidin-3-il]-acetamida y el 1-(bromometil)-2-cloro-benceno. EM (m/e): 443,4 (MH⁺).

Ejemplo 145

(S)-1-[5-tert-butilamino-2-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-metil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol



a) (S)-1-(5-tert-butilamino-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-pirrolidin-3-ol



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del d) (S)-1-[3-(4-metoxi-bencil)-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol (ejemplo 109, d) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (S)-1-[5-cloro-3-(4-metoxi-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol (ejemplo 109, c) y la tert-butilamina y la posterior eliminación del grupo protector PMB y se emplea en el paso siguiente sin más purificación.

b) (S)-1-[5-tert-butilamino-2-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-metil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 3, paso b), se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (S)-1-(5-tert-butilamino-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-pirrolidin-3-ol y el 5-(clorometil)-1-metil-1H-tetrazol. EM (m/e): 374,3 (MH⁺).

Ejemplo 146

Ensayos farmacológicos

Se llevan a cabo los siguientes ensayos con el fin de determinar la actividad de los compuestos de la fórmula I.

Ensayo de fijación de radioligando

La afinidad de los compuestos de la invención con el receptor de cannabinoides CB1 se determina empleando como radioligando las cantidades recomendadas de preparaciones de membrana (PerkinElmer) de células de riñón embrionario humano (HEK) que expresan los receptores CNR1 o CNR2 humanos en combinación con CP-55,940- $[H^3]$ (Perkin Elmer) 1,5 y 2,6 nM, respectivamente. La fijación se realiza en un tampón apropiado (50 mM Tris, 5 mM MgCl₂, 2,5 mM EDTA y un 0,5% (p./vol.) de BSA libre de ácidos grasos, pH 7,4, para el receptor de CB1 y 50 mM Tris, 5 mM MgCl₂, 2,5 mM EGTA y un 0,1% (p./vol.) de BSA libre de ácidos grasos, pH 7,4 para el receptor de CB2) en un volumen total de 0,2 ml agitando a 30°C durante 1 h. La reacción se termina con una filtración rápida a través de placas de microfiltración recubiertas con un 0,5% de polietilenimina (UniFilter GF/B filter plate; Packard). Se analiza el material radioactivo fijado en forma de Ki empleando un análisis de regresión no lineal (Activity Base, ID Business Solution, Limited), los valores K_d del CP-55,940- $[H^3]$ se determinan en ensayos de saturación. Los compuestos de la fórmula (I) tienen una afinidad excelente con el receptor de CB2, dicha afinidad se sitúa por debajo de 10 μ M, más en particular entre 1 nM y 3 μ M y de modo muy especial entre 1 nM y 100 nM.

Los compuestos de la fórmula (I) tienen una actividad en el ensayo anterior (K_i) en particular entre 0,5 nM y 10 μ M, más en particular entre 0,5 nM y 3 μ M y de modo muy especial entre 0,5 nM y 100 nM.

Ensayo cAMP

Las células CHO que se expresan en los receptores de CB1 o CB2 humanos se siembran 17-24 horas antes del ensayo a razón de 50.000 células por hoyo en una placa negra de 96 hoyos, de fondo plano transparente (Corning Costar, n° 3904) en DMEM (Invitrogen, n° 31331), 1x suplemento HT, con un 10 % de suero fetal bovino y se incuban con un 5% CO₂ y a 37°C en un incubador humidificado. Se sustituye el medio de cultivo por el tampón bicarbonato de Krebs Ringer con 1 mM IBMX y se incuban a 30°C durante 30 min. Se añaden los compuestos en un volumen final de ensayo de 100 μ l y se incuban a 30°C durante 30 min. Empleando el kit de detección llamado cAMP-Nano-TRF (Roche Diagnostics) se interrumpe el ensayo con la adición de 50 μ l de reactivo de lisis (Tris, NaCl, 1,5% Triton X100, 2,5% NP40, 10% NaN₃) y 50 μ l de soluciones de detección (20 μ M mAb Alexa700-cAMP 1:1 y 48 μ M rutenio-2-AHA-cAMP) y se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Se mide la transferencia de energía resuelta en el tiempo en un lector TRF (Evotec Technologies GmbH), equipado con un láser ND:YAG como fuente de excitación. Se hace la lectura de la placa dos veces con una excitación a 355 nm y la emisión con un retraso de 100 ns y un intervalo de 100 ns, el tiempo total de exposición es de 10s a 730 (anchura de banda: 30 nm) o 645 nm (anchura de banda: 75 nm), respectivamente. Se calcula la señal FRET del modo siguiente: FRET = T730-Alexa730-P(T645-B645), siendo P = Ru730-B730/Ru645-B645, en el que T730 es el hoyo de ensayo medido a 730 nm, T645 es el hoyo de ensayo medido a 645 nm, B730 y B645 son los controles tampón a 730 nm y 645 nm, respectivamente. Se determina el contenido de cAMP como función de una curva patrón que abarca desde 10 μ M a 0,13 nM de cAMP.

Los valores EC₅₀ se determinan empleando un análisis de tipo Activity Base (ID Business Solution, Limited). Los valores EC₅₀ de un amplio abanico de agonistas de cannabinoides generados en este ensayo para los compuestos de referencia son consistentes con los valores publicados en la bibliografía científica.

Todos los compuestos son agonistas del CB2, tienen valores EC₅₀ inferiores a 3 μ M, en especial inferiores a 1 μ M, más en especial inferiores a 0,5 μ M, y tienen una selectividad con respecto al CB1 según el ensayo correspondiente que es por lo menos 10 mayor.

Por ejemplo, los siguientes compuestos tienen los siguientes valores EC₅₀ referidos a CB humano, obtenidos en el ensayo funcional cAMP recién descrito.

Ejemplo	CB2 humano EC ₅₀ [μ M]	CB1 humano EC ₅₀ [μ M]	Ejemplo	CB2 humano EC ₅₀ [μ M]	CB1 humano EC ₅₀ [μ M]
1	0,0033	>10	79	0,0004	>10
2	0,0022	>10	80	0,0103	>10
3	0,0185	>10	81	0,0094	>10
4	0,008	>10	82	0,0028	>10
5	0,0647	>10	83	0,0061	>10
6	0,0005	0,306	84	0,094	>10
7	0,0041	>10	85	0,0102	>10
8	0,0065	>10	86	0,0522	>10
9	0,0034	>10	87	0,2578	>10
10	0,0041	>10	88	0,0521	>10
11	0,0012	>10	89	0,3715	>10
12	0,0015	>10	90	0,0407	>10
13	0,001	>10	91	0,1244	>10
14	0,0005	0,065	92	0,005	1,576
15	0,0007	0,21	93	0,2695	>10

ES 2 550 967 T3

Ejemplo	CB2 humano EC ₅₀ [μM]	CB1 humano EC ₅₀ [μM]	Ejemplo	CB2 humano EC ₅₀ [μM]	CB1 humano EC ₅₀ [μM]
16	0,0039	>10	94	0,2514	>10
17	0,0008	>10	95	0,2574	>10
18	0,0014	>10	96	0,0226	>10
19	0,0022	>10	97	0,1445	>10
20	0,0002	0,034	98	0,2108	>10
21	0,0001	0,183	99	0,0009	>10
22	0,0002	>10	100	0,0046	>10
23	0,0002	0,086	101	0,0157	>10
24	0,0004	>10	102	0,0063	>10
25	0,0001	0,205	103	0,0209	>10
26	0,0013	0,386	104	0,0101	>10
27	0,0009	>10	105	0,1103	>10
28	0,0002	0,134	106	0,0627	>10
29	0,0008	0,098	107	0,0084	>10
30	0,0007	nd	108	0,0052	0,3625
31	0,0005	nd	109	0,1066	>10
32	0,019	nd	110	0,06	>10
33	0,0012	>10	111	0,2654	>10
34	0,0005	>10	112	0,0309	>10
35	0,0005	0,6416	113	1,6631	>10
36	0,0002	0,0203	114	0,1644	>10
37	0,0009	>10	115	0,0312	>10
38	0,0011	0,0986	116	0,0231	>10
39	0,0002	>10	117	0,0212	>10
40	0,0043	>10	118	0,4409	>10
41	0,0005	0,4975	119	0,4393	>10
42	0,0106	>10	120	0,0694	>10
43	0,022	>10	121	0,0075	>10
44	0,0002	0,4545	122	0,0084	>10
45	0,0076	>10	123	0,0493	>10
46	0,0028	>10	124-a	0,0025	>10
47	0,0006	>10	124-b	0,0068	>10
48	0,0055	>10	125-a	0,0004	0,3978
49	0,0004	0,1498	125-b	0,0037	>10
50	0,0015	>10	126-a	0,0106	>10
51	0,0009	>10	126-b	0,024	>10
52	0,013	>10	127-a	0,0051	0,7573
53	0,0072	>10	127-b	0,0119	0,6091
54	0,0065	>10	128-a	0,0702	>10
55	0,0087	>10	128-b	0,7891	>10
56	0,0126	>10	129-a	0,1968	>10
57	0,0036	>10	129-b	0,3164	>10
58	0,0043	>10	130-a	0,1718	>10
59	0,0035	>10	130-b	0,7985	>10
60	0,0127	>10	131-a	0,0102	>10
61	0,0026	>10	131-b	0,0614	>10
62	0,0058	>10	132-a	0,0181	>10
63	0,004	>10	132-b	0,0698	>10
64	0,0024	>10	133-a	0,1255	>10
65	0,0186	>10	133-b	0,5466	>10
66	0,0004	0,2337	134	0,6818	>10
67	0,0013	1,6275	135	0,6056	>10
68	0,0023	>10	136	0,035	>10
69	0,0011	>10	137	0,0053	>10
70	0,0336	>10	138	0,054	>10
71	0,0014	0,105	139	0,0281	>10
72	0,0118	>10	140	0,0061	>10
73	0,0071	>10	141	1,15	>10
74	0,0613	>10	142	1,11	>10
75	0,0046	>10	143	1,73	>10
76	0,0059	>10	144	1,95	>10
77	0,0155	>10	145	1,09	>10
78	0,006	>10			

Ensayo PathHunter™ (DiscoverX) de traslocación de β -arrestina

Se adquieren a la empresa DiscoverX Corporation la línea celular llamada PathHunter™ β -arrestina CHO-K1 CNR1 (número de catálogo: 93-0200C2) y la línea celular β -arrestina CHO-K1 CNR2 (número de catálogo: 93-0706C2). Esta línea celular se ha diseñado para que exprese el fragmento β -galactosidasa EA fusionado con la β -arrestina y el péptido complementario ProLink fusionado con el receptor de la diana. Se realiza el ensayo de complementación de proteína PathHunter™ (DiscoverX Corporation, n° 93-0001) con arreglo a las instrucciones del fabricante. Se siembran las placas de ensayo con 7500 (CNR1) y 10000 (CNR2) células, las placas tienen 384 hoyos (Corning Costar, n° 3707, blancas, de fondo transparente) en 20 μ l de reactivo 2 de introducción de células en placas (DiscoverX, n° 93-0563R2A). Después de la incubación a 37°C (5% de CO₂, humedad relativa: 95%) durante una noche se añaden 5 μ l del compuesto a ensayar (concentración final: 1% de DMSO) y se continúa la incubación a 30°C durante 90 min. Se añade el reactivo de detección (12 μ l) y se continúa la incubación a temperatura ambiente durante 60 min. Se analizan las placas para determinar la señal quimioluminiscente empleando un lector del tipo Victor ³V (Perkin Elmer).

Ejemplo A

Pueden fabricarse por métodos convencionales tabletas recubiertas de película que contengan los siguientes ingredientes:

Ingredientes	por tableta	
núcleo:		
compuesto de la fórmula (I)	10,0 mg	200,0 mg
celulosa microcristalina	23,5 mg	43,5 mg
lactosa hidratada	60,0 mg	70,0 mg
Povidona K30	12,5 mg	15,0 mg
almidón-glicolato sódico	12,5 mg	17,0 mg
estearato magnésico	1,5 mg	4,5 mg
(peso del núcleo)	120,0 mg	350,0 mg
película de recubrimiento:		
hidroxipropil-metil-celulosa	3,5 mg	7,0 mg
polietilenglicol 6000	0,8 mg	1,6 mg
talco	1,3 mg	2,6 mg
óxido de hierro (amarillo)	0,8 mg	1,6 mg
dióxido de titanio	0,8 mg	1,6 mg

Se tamiza el ingrediente activo y se mezcla con celulosa microcristalina y se granula la mezcla con una solución de polivinilpirrolidona en agua. Se mezcla el granulado con almidón-glicolato sódico y estearato magnésico y se comprime, obteniéndose núcleos de 120 y 350 mg, respectivamente. Se barnizan los núcleos con una solución/suspensión acuosa de la de película de recubrimiento recién descrita.

Ejemplo B

Por métodos convencionales pueden fabricarse cápsulas que contengan los siguientes ingredientes:

Ingredientes	por cápsula
compuesto de la fórmula (I)	25,0 mg
lactosa	150,0 mg
almidón de maíz	20,0 mg
talco	5,0 mg

Se tamizan los componentes, se mezclan y se envasan en cápsulas de tamaño 2.

Ejemplo C

Las soluciones inyectables pueden tener la composición siguiente:

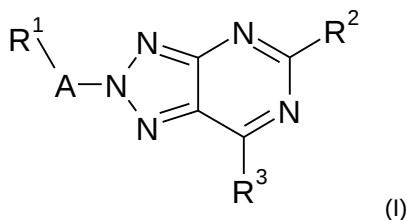
compuesto de la fórmula (I)	3,0 mg
polietilenglicol 400	150,0 mg
ácido acético, cantidad suficiente hasta	pH 5,0
agua para soluciones inyectables, hasta	1,0 ml

ES 2 550 967 T3

Se disuelve el ingrediente activo en una mezcla de polietilenglicol 400 y agua para inyección (una parte). Se ajusta el pH a 5,0 con ácido acético. Se ajusta el volumen a 1,0 ml con la cantidad restante de agua. Se filtra la solución, se envasa en viales, empleando una cantidad en exceso apropiada y se esteriliza.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I)



en la que:

A es alquileo, hidroxialquileo, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{SO}_2-$ o está ausente;

R^1 es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, fenilo, halofenilo, alcoxifenilo, haloalquilfenilo, haloalcoxifenilo, cianofenilo, hidroxialcoxifenilo, alquilsulfonilfenilo, alquilsulfonilaminofenilo, (halo)(haloalquil)fenilo, (halo)(alcoxi)fenilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquilalcoxi, amino, heterociclilo, alquilheterociclilo, hidroxiheterociclilo, alquilheterociclilo, heteroarilo, haloheteroarilo, alquilheteroarilo, (alquil)(alquilsulfonil)heteroarilo, (halo)(alquilamino)heteroarilo, haloalquilheteroarilo, cicloalquilheteroarilo o nitro-benzo[1,2,5]oxadiazolil-aminoheteroarilo, dicho heterociclilo es un anillo carbocíclico de tres a ocho eslabones que contiene por lo menos un átomo de nitrógeno o de oxígeno, y dicho heteroarilo es piridinilo, pirazolilo, oxadiazolilo, furazanilo, tetrazolilo, triazolilo u oxipiridinilo;

R^2 es alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cicloalcoxialquilo, cicloalquilalcoxi, haloalcoxi, alcoxi o alquilamino;

R^3 es halógeno o $-\text{NR}^4\text{R}^5$;

uno de R^4 y R^5 es hidrógeno o alquilo y el otro es alquilo o cicloalquilo;

o R^4 y R^5 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo o heterociclilo sustituido, dicho heterociclilo es morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptilo, azetidino, tiazolidinilo, tiomorfolinilo, dioxotiomorfolinilo, oxazepanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.4]octilo, 6-oxa-1-azaespiro[3.3]heptilo, 2-oxa-5-aza-espiro[3.4]-octilo, isoxazolidinilo, aziridinilo o dioxoisotiazolidinilo y dicho heterociclilo sustituido es un heterociclilo sustituido de una a cuatro veces por sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, hidroxialquilo, carboxilo, alcoxialquilo, ciano y alquilcarbonilamino; o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que A es alquileo, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ o está ausente.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que A es alquileo.

4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, en el que A es metileno, etileno o $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$.

5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, en el que R^1 es alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, fenilo, halofenilo, alcoxifenilo, haloalquilfenilo, haloalcoxifenilo, cianofenilo, cicloalquilo, heterociclilo, haloheteroarilo o alquilheteroarilo, dicho heterociclilo es oxetanilo y dicho heteroarilo es piridinilo o furazanilo.

6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5, en el que R^1 es alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, fenilo, halofenilo, alcoxifenilo, haloalquilfenilo, haloalcoxifenilo, cianofenilo, cicloalquilo, oxetanilo, piridinilo, halopiridinilo o alquilfurazanilo.

7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6, en el que R^1 es trifluormetilo, fenilo, clorofenilo, bromofenilo, cianofenilo, ciclohexilo, piridinilo, cloropiridinilo, metilfurazanilo o trifluormetilfenilo.

8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7, en el que R^2 es alquilo.

9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8, en el que R^2 es tert-butilo.

10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9, en el que R^3 es $-\text{NR}^4\text{R}^5$.

11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10, en el que R^4 y R^5 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un morfolinilo, halopirrolidinilo o hidroxipirrolidinilo.

12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 11, en el que R^4 y R^5 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un morfolinilo, difluorpirrolidinilo o hidroxipirrolidinilo.

13. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 12, elegido entre:

- 5-tert-butil-2-(2-cloro-bencil)-7-morfolin-4-il-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 5-tert-butil-2-(2-cloro-4-fluor-bencil)-7-morfolin-4-il-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-etil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(2-metoxi-etil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 5 2-[5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-2-il]-etanol;
 5-tert-butil-2-ciclohexilmetil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 5-tert-butil-2-(3-cloro-bencil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 5-tert-butil-2-(4-cloro-bencil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 5-tert-butil-2-(2,3-dicloro-bencil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 10 5-tert-butil-2-(2,4-dicloro-bencil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 5-tert-butil-2-(2,5-dicloro-bencil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 5-tert-butil-2-(2,6-dicloro-bencil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 5-tert-butil-2-(2-cloro-4-fluor-bencil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 5-tert-butil-2-(3-cloro-6-fluor-bencil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 15 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-piridin-2-ilmetil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-piridin-3-ilmetil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-piridin-4-ilmetil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(2,2,2-tri-fluor-etil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 5-tert-butil-2-(2-cloro-4,5-difluor-bencil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 20 5-tert-butil-2-(2-cloro-3,6-difluor-bencil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 2-(2-bromo-bencil)-5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(2-trifluor-metil-bencil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(2-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(2-trifluor-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 25 2-[5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-2-ilmetil]-benzonitrilo;
 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-fenetil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 2-[5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-2-il]-1-fenil-etanona;
 5-tert-butil-2-[(R)-1-(2-cloro-fenil)-etil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 5-tert-butil-2-[(S)-1-(2-cloro-fenil)-etil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 30 5-tert-butil-2-(2-cloro-3-fluor-bencil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 5-tert-butil-2-(2-cloro-5-fluor-bencil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-oxetan-3-il-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 5-tert-butil-2-(2,6-dicloro-3-fluor-bencil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 5-tert-butil-2-(2-cloro-piridin-3-ilmetil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 35 5-tert-butil-2-(4-cloro-piridin-3-ilmetil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 5-tert-butil-2-(3-cloro-piridin-2-ilmetil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 5-tert-butil-2-(2,5-dicloro-piridin-3-ilmetil)-7-(3,3-di-fluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 5-tert-butil-2-(3,6-dicloro-piridin-2-ilmetil)-7-(3,3-di-fluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 40 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 5-tert-butil-2-[2-(2-cloro-fenil)-etil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 5-tert-butil-2-[2-(3-cloro-fenil)-etil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 5-tert-butil-2-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 5-tert-butil-2-(2,4-dicloro-piridin-3-ilmetil)-7-(3,3-di-fluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 45 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(R)-tetra-hidro-furan-3-il-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(S)-tetra-hidro-furan-3-il-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 2-[5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-2-il]-1-(2-cloro-fenil)-etanona;
 5-tert-butil-2-(2,3-dicloro-6-fluor-bencil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(2-metano-sulfonil-bencil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 50 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(2-piridin-2-il-etil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 2-[5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-2-il]-1-(3-cloro-fenil)-etanona;
 2-[5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-2-il]-1-(4-cloro-fenil)-etanona;
 2-[5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-2-il]-1-piridin-3-il-etanona;
 55 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(2,3,6-tri-cloro-bencil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 5-tert-butil-2-(2-cloro-3-trifluormetil-bencil)-7-(3,3-di-fluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 5-tert-butil-2-(2-cloro-6-fluor-3-metoxi-bencil)-7-(3,3-di-fluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(2-piridin-3-il-etil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(2-piridin-4-il-etil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 60 5-tert-butil-2-(2,3-dicloro-6-trifluormetil-bencil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 5-tert-butil-2-(3,4-dicloro-piridin-2-ilmetil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(1,1-dioxo-1λ6-tietan-3-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(1,1-dioxo-tetrahidro-1λ6-tiofen-3-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 2-[5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-2-il]-1-piridin-2-il-etanona;
 65 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 5-tert-butil-2-(3-cloro-piridin-4-ilmetil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

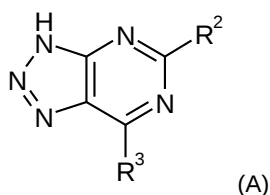
- 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina;
 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(1-metil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(2-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina;
 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(5-metano-sulfonil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-
 5 pirimidina;
 {3-[5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-2-ilmetil]-5-cloro-piridin-4-il}-dimetil-amina;
 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(3-trifluor-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina;
 (S)-1-[5-tert-butil-2-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;
 (S)-1-[5-tert-butil-2-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;
 10 (S)-1-[5-tert-butil-2-(3-cloro-piridin-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;
 (S)-1-[5-tert-butil-2-(3,6-dicloro-piridin-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;
 (S)-1-[5-tert-butil-2-(2-cloro-piridin-3-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;
 (S)-1-[5-tert-butil-2-(2,3-dicloro-bencil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;
 (S)-1-[5-tert-butil-2-(2-trifluormetil-bencil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;
 15 (S)-1-[5-tert-butil-2-(2-metanosulfonil-bencil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;
 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina;
 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(4,5-dimetil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina;
 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(2-metil-1-oxi-piridin-3-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 20 (S)-1-[5-tert-butil-2-(3,4-dicloro-piridin-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;
 (S)-1-[5-tert-butil-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;
 (S)-1-[5-tert-butil-2-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;
 (S)-1-[5-tert-butil-2-(1-metil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;
 (S)-1-[5-tert-butil-2-(2-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;
 25 (S)-1-[5-tert-butil-2-(3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;
 (S)-1-[5-tert-butil-2-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;
 5-tert-butil-2-(1-ciclopropil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 (S)-1-[5-tert-butil-2-[2-(7-nitro-benzo[1,2,5]oxadiazol-4-il-amino)-piridin-3-ilmetil]-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-7-
 il]-pirrolidin-3-ol;
 30 (S)-1-[5-tert-butil-2-(1-ciclopropil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;
 (S)-1-[5-tert-butil-2-(2,5-dimetil-2H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;
 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(2,5-dimetil-2H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina;
 (2S,3S)-1-[5-tert-butil-2-(1-ciclopropil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-2-idroxi-metil-
 pirrolidin-3-ol;
 35 (2S,3S)-1-[5-tert-butil-2-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-2-idroxi-metil-pirrolidin-3-ol;
 5-tert-butil-2-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-7-(3,3,4,4-tetrafluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina;
 5-tert-butil-2-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-7-(3,3,4,4-tetrafluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 5-tert-butil-2-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil)-7-(3,3,4,4-tetrafluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 5-tert-butil-2-(1-metil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-7-(3,3,4,4-tetrafluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina;
 40 5-tert-butil-2-(4,5-dimetil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-7-(3,3,4,4-tetrafluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-
 pirimidina;
 5-tert-butil-2-(3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetil)-7-(3,3,4,4-tetrafluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 5-tert-butil-2-(1-ciclopropil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-7-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-
 pirimidina;
 45 5-tert-butil-2-(4,5-dimetil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-7-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-
 pirimidina;
 5-tert-butil-2-(2-metanosulfonil-bencil)-7-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 5-tert-butil-2-(3-cloro-piridin-2-ilmetil)-7-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 (S)-1-[2-(2-cloro-bencil)-5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;
 50 (S)-1-[5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-2-(2-trifluormetil-bencil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;
 (S)-1-[2-(2-cloro-bencil)-5-isopropoxi-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;
 7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-5-(2,2-dimetil-propoxi)-2-(1-metil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina;
 (R)-1-[5-tert-butil-2-(1-metil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;
 1-[5-tert-butil-2-(1-metil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;
 55 7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(2-trifluormetil-bencil)-5-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-
 pirimidina;
 7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(2-metanosulfonil-bencil)-5-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-
 pirimidina;
 2-(3-cloro-piridin-2-ilmetil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-5-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-
 60 pirimidina;
 7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil)-5-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-2H-[1,2,3]-
 triazolo[4,5-d]pirimidina;
 7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-5-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-2H-[1,2,3]-
 triazolo[4,5-d]pirimidina;
 65 7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(1-metil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-5-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-
 pirimidina;

- 7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(4-metil-furazan-3-il-metil)-5-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina;
 7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-5-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-2-(3,3,3-trifluor-propil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 2-(1-ciclopropil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-5-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-2H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidina;
 5 (S)-1-[5-tert-butil-2-(2-cloro-bencil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol;
 (R)-1-[5-tert-butil-2-(2-cloro-bencil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol;
 (S)-1-[5-tert-butil-2-(2-trifluormetil-bencil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol;
 (R)-1-[5-tert-butil-2-(2-trifluormetil-bencil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol;
 10 (S)-1-[5-tert-butil-2-(2-metanosulfonil-bencil)-2H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol;
 (R)-1-[5-tert-butil-2-(2-metanosulfonil-bencil)-2H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol;
 (S)-1-[5-tert-butil-2-(3-cloro-piridin-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol;
 (R)-1-[5-tert-butil-2-(3-cloro-piridin-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol;
 15 (S)-1-[5-tert-butil-2-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol;
 (R)-1-[5-tert-butil-2-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol;
 (S)-1-[5-tert-butil-2-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol;
 (R)-1-[5-tert-butil-2-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol;
 (S)-1-[5-tert-butil-2-(1-metil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol;
 (R)-1-[5-tert-butil-2-(1-metil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol;
 20 (S)-1-[5-tert-butil-2-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-2H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol;
 (R)-1-[5-tert-butil-2-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-2H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol;
 (S)-1-[5-tert-butil-2-(3,3,3-trifluor-propil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol;
 (R)-1-[5-tert-butil-2-(3,3,3-trifluor-propil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol;
 25 (S)-1-[5-tert-butil-2-(1-ciclopropil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol;
 (R)-1-[5-tert-butil-2-(1-ciclopropil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol;
 N-((S)-1-[2-(2-cloro-bencil)-5-(2,2-dimetil-propoxi)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-il)-acetamida;
 N-((S)-1-[2-(3-cloro-piridin-2-ilmetil)-5-(2,2-dimetil-propoxi)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-il)-acetamida;
 tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(2-trifluor-metil-bencil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-amina;
 30 tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(2-metano-sulfonil-bencil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-amina;
 tert-butil-2-(3-cloro-piridin-2-ilmetil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-amina;
 tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(1-metil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-amina;
 tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-amina;
 N-((S)-1-[2-(2-cloro-bencil)-5-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-il)-acetamida;
 35 N-((S)-1-[2-(2-trifluormetil-bencil)-5-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-il)-acetamida;
 N-((S)-1-[2-(2-metanosulfonil-bencil)-5-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-il)-acetamida;
 40 N-((S)-1-[5-tert-butilamino-2-(2-cloro-bencil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-il)-acetamida; y
 (S)-1-[5-tert-butilamino-2-(1-metil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol.

14. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13, elegido entre:

- 45 5-tert-butil-2-(2-cloro-bencil)-7-morfolin-4-il-2H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidina;
 5-tert-butil-2-ciclohexilmetil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-piridin-4-il-metil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(2,2,2-tri-fluor-etil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 2-(2-bromo-bencil)-5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 50 2-[5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-2-ilmetil]-benzonitrilo;
 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-fenetil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 5-tert-butil-2-[(R)-1-(2-cloro-fenil)-etil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 5-tert-butil-2-(4-cloro-piridin-3-ilmetil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 5-tert-butil-2-(3-cloro-piridin-2-ilmetil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 55 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 5-tert-butil-2-(3-cloro-piridin-4-ilmetil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina; y
 (S)-1-[5-tert-butil-2-(2-trifluormetil-bencil)-2H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol.

15. Un proceso de obtención de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 14, que consiste en la reacción de un compuesto de la fórmula (A)



en presencia de R^1 -A-X y una base, o en presencia de R^1 -A-OH en las condiciones de reacción de Mitsunobu, en el que A y de R^1 a R^3 tienen los significados definidos en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 12 y en el que X es halógeno o SO_2 .

5 16. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 14, para el uso como sustancia terapéuticamente activa.

10 17. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 14 y un vehículo terapéuticamente inerte.

15 18. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 14 para el tratamiento o la profilaxis del dolor, aterosclerosis, degeneración macular propia de la vejez, retinopatía diabética, glaucoma, diabetes mellitus, inflamación, enfermedad del intestino inflamatorio, lesión de isquemia-reperfusión, fallo hepático agudo, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis renal, fibrosis sistémica, rechazo agudo de injerto ajeno, nefropatía crónica de injerto ajeno, nefropatía diabética, glomerulonefropatía, cardiomiopatía, fallo cardíaco, isquemia de miocardio, infarto de miocardio, esclerosis sistémica, lesión térmica, quemaduras, cicatrices hipertróficas, queloides, gingivitis con pirexia, cirrosis hepática o tumores, regulación de la masa ósea, neurodegeneración, apoplejía, ataque isquémico transitorio o uveítis.

20