

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 636 936**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.02.2014 PCT/EP2014/000361**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.09.2014 WO14135244**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.02.2014 E 14704286 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.05.2017 EP 2964649**

54 Título: **Derivados de triazolo[4,5-d]pirimidina para el tratamiento de enfermedades tales como cáncer**

30 Prioridad:

05.03.2013 EP 13001110

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.10.2017

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

**DORSCH, DIETER;
HOELZEMANN, GUENTER;
CALDERINI, MICHEL;
WEGENER, ANSGAR y
POESCHKE, OLIVER**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 636 936 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

Derivados de triazolo[4,5-d]pirimidina para el tratamiento de enfermedades tales como cáncer

Antecedentes de la invención

La invención tenía el objeto de encontrar nuevos compuestos que tengan propiedades valiosas, en particular las que se puedan usar para la preparación de medicamentos.

La presente invención se refiere a compuestos y a los compuestos para uso en la inhibición, regulación y/o modulación de la transducción de señales por quinasas proteicas, en particular quinasas inmunomoduladoras o de respuesta al estrés, además de composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, y a los compuestos para su uso para el tratamiento de enfermedades inducidas por quinasas.

Debido a que las proteínas quinasas regulan casi todos los procesos celulares, incluyendo el metabolismo, la proliferación celular, la diferenciación celular y la supervivencia celular, son objetivos atractivos para la intervención terapéutica para diversos estados de enfermedad. Por ejemplo, el control del ciclo celular, la modulación inmune, la respuesta al estrés y la angiogénesis, en los que las proteínas quinasas juegan un papel fundamental, son los procesos celulares asociados con numerosas enfermedades tales como, pero sin limitarse a, cáncer, enfermedades inflamatorias, enfermedades neurodegenerativas, infecciones crónicas, angiogénesis anormal y enfermedades relacionadas con ellas, aterosclerosis, degeneración macular, diabetes, obesidad y dolor.

Los compuestos de fórmula I inhiben la quinasa eIF2 de respuesta al estrés EIF2AK4 denominada control general no deprimible 2 (GCN2).

Muchas estrategias de tratamiento del cáncer de tumores sólidos se centran en la eliminación quirúrgica de la masa tumoral lo más posible y la subsiguiente erradicación de cualesquiera células tumorales residuales por radioterapia y quimioterapia con agentes citotóxicos o inhibidores que se dirigen más específicamente a las rutas de las células cancerosas.

Sin embargo, el éxito de este enfoque es limitado y a menudo no persiste. Esto se debe principalmente a la estrecha ventana terapéutica para tales agentes citotóxicos (especificidad y efectos secundarios) y a la capacidad de las células cancerosas para adaptarse a la presión selectiva aplicada por agentes citotóxicos u otros agentes inhibidores. La supervivencia de un pequeño número de células tumorales (madre) que adquirieron resistencia al tratamiento inicial puede ser suficiente para sembrar el rebrote de un tumor. Estas recaídas son en la mayoría de los casos más difíciles de tratar en comparación con los tumores iniciales. Como consecuencia de ello, el direccionamiento más exitoso a las células tumorales puede requerir apuntar al mecanismo múltiple de supervivencia y escape de las células tumorales en paralelo (Muller & Prendergast 2007).

El desarrollo de neoplasias malignas va acompañado de una mayor complejidad de la fisiología celular. Durante este proceso varias cualidades son adquiridas por las células cancerosas que son base para la inmortalización o insensibilidad a las señales inhibitorias del crecimiento. Además, las células tumorales también modifican la interacción con el microambiente y más allá. Esta última área incluye las estrategias de las células tumorales para escapar de la vigilancia inmunológica (Muller & Prendergast 2007). La vigilancia inmunológica limita el crecimiento maligno, pero también proporciona una presión selectiva que desencadena la evolución de los mecanismos para evadir la respuesta inmune, según lo revisado por [Dunn et al. 2004]. Esencialmente, se ha observado con frecuencia que la ablación de la inmunidad de las células T es suficiente para aumentar la incidencia del tumor [Shankaran et al. 2001] y se cree que el escape inmune está afectando la latencia del tumor frente a la progresión, promoviendo la invasión y la metástasis y los impactos negativos sobre la respuesta terapéutica.

Varios estudios mecanísticos descubrieron que el escape inmune tiene una importante interfaz con alteraciones metabólicas dentro del microambiente tumoral. Aquí se han asociado papeles importantes en la mediación de la tolerancia inmune a los antígenos al catabolismo de los aminoácidos esenciales triptófano y arginina, llevado a cabo por las enzimas indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO) y arginasa I (ARG), respectivamente (Bronte and Zanovello, Muller et al., 2005b, Muller and Prendergast, 2007, Munn and Mellor, 2007, Popovic et al., 2007).

La IDO es una oxidorreductasa de cadena sencilla que cataliza la degradación del triptófano en quinurenina. La IDO no es responsable de catabolizar el exceso de triptófano en la dieta sino de modular el nivel de triptófano en un ambiente local. Las elevaciones en el catabolismo del triptófano en pacientes con cáncer se manifiestan en concentraciones séricas significativamente alteradas de triptófano o catabolitos y esto se correlacionó con la IDO que comúnmente se eleva en tumores ganglios linfáticos drenantes. Según varias publicaciones, la sobreexpresión de IDO está asociada con un mal pronóstico en el cáncer [Okamoto et al 2005; Brandacher et al, 2006].

Las células T parecen ser preferentemente sensibles a la activación de IDO, de tal manera que cuando están privadas de triptófano no pueden dividirse y como resultado no pueden activarse por un antígeno presentado a ellas. Munn y Mellor y sus colegas, revelaron que la IDO modula la inmunidad por supresión de la activación de las células T y por la creación de tolerancia periférica a los antígenos tumorales (Mellor and Munn, 2004). Estos mecanismos abarcan la subversión de las células inmunitarias reclutadas por la célula tumoral a su microambiente inmediato o a los ganglios

linfáticos que drenan los tumores. Aquí los antígenos tumorales que fueron eliminados por las células presentadoras de antígeno se presentan en forma cruzada al sistema inmune adaptativo. Además de ser directamente toleragénicos, los DCs maduros tienen la capacidad de expandir las células T reguladoras (Tregs) [Moser 2003].

Junto al catabolismo de triptófano, la conversión de arginina se incrementa en un microambiente condicionado por tumores, y numerosos informes indican un papel para la activación de arginasas durante el crecimiento y desarrollo de un tumor. En las células mieloides que infiltran el tumor, la arginina es convertida por la arginasa I (ARG1), y la arginasa II (ARG2) en urea y ornitina y es oxidada por la forma inducible de óxido nítrico sintasa (NOS2) a citrulina y óxido nítrico (NO).

Se observa con frecuencia una mayor actividad ARG en pacientes con cáncer de colon, de mama, de pulmón y de próstata [Cederbaum 2004] que se correlaciona con la sobreexpresión de ARG y NOS en cánceres de próstata [Keskinen et al. 2001, Aaltoma et al. 2001, Wang et al. 2003]. Se demostró que la actividad de ARG en macrófagos infiltrantes altera las respuestas de células T antígenoespecíficas y la expresión del receptor CD3. Además, la actividad acumulativa de ARG y NOS en células mieloides asociadas a tumores puede generar señales inhibitorias a linfocitos T específicos de antígenos lo que conduce eventualmente a apoptosis [Bronte 2003 a; 2003b].

Ambos, el IDO y el mecanismo relacionado con ARG se fusionan en el momento de detectar la concentración agotada de la respectiva concentración de aminoácidos. Durante la privación de aminoácidos, la quinasa eIF2 EIF2AK4 denominada control general no deprimible 2 (GCN2) está interactuando con el ARNt de decilación acumulado intracelular. Como consecuencia, se supone que el GCN2 cambia de una conformación autoinhibida a una conformación activa y además se activa por autofosforilación. A continuación, la única proteína de sustrato conocida eIF2a se fosforila y, como consecuencia, se inhibe el complejo para la iniciación de la traducción [Harding et al. 2000,]. Esto disminuye la iniciación de traducción general dependiente de Cap y por esto la producción de proteína correspondiente. Por otro lado, esto induce la expresión específica de los genes diana relacionados con el estrés, principalmente mediante el factor 4 de iniciación de la transcripción (ATF4) independiente de Cap. Mediante la expresión de las respectivas proteínas de respuesta al estrés, por ejemplo enzimas en el metabolismo de aminoácidos, la célula trata de compensar el estrés celular particular [Wek et al. 2006]. Si el estrés persiste, la misma ruta cambiará a la promoción de la muerte celular a través de la transcripción del factor de transcripción proapoptótico, CCAAT/proteína homóloga de proteína de unión-potenciadora (CHOP) [Oyadomari 2004]. Se demostró que la inanición de triptófano desencadena una vía de señalización de estrés dependiente de GCN2. En células T que alteran la eIF2a fosforilación y la iniciación de la traducción conduce a una detención del crecimiento celular (Munn et al., 2005). Sharma, et al. [2007] publicado sobre la activación directa inducida por IDO y dependiente de GCN2 de Tregs maduras. De manera análoga, Fallarino et al [2006] encontraron una conversión dependiente de GCN2 de células CD4+CD25- a Tregs CD25+ FoxP3+ que producían IL-10 y TGFβ. Rodríguez et al. [2007] identificó que la activación de la vía de GCN2 a través de triptófano o la eliminación de arginina en combinación con la señalización TCR conduce a la subregulación de la cadena CD3ζ, a la detención del ciclo celular y a anergia.

Es importante destacar que la vía GCN2 no sólo es importante para el escape inmune tumoral, sino que también desempeña un papel activo en la modulación de la supervivencia del tumor directamente. Ye et al [2010] encontraron que el factor de transcripción ATF4 antes mencionado es sobreexpresado tumores sólidos no humanos, lo que sugiere una función importante en la progresión tumoral. La privación de aminoácidos y de glucosa son tensiones típicas que se encuentran en los tumores sólidos y activan la vía GCN2 para regular de manera ascendente los genes diana ATF4 implicados en la síntesis y transporte de aminoácidos. La activación/sobreexpresión de GCN2 y el fosfo-eIF2a aumentado se observaron en tumores humanos y de ratón en comparación con tejidos normales y la abrogación de la expresión de ATF4 o GCN2 inhibió significativamente el crecimiento tumoral in vivo. Se concluyó que la ruta GCN2-eIF2a-ATF4 es crítica para el mantenimiento de la homeostasis metabólica en células tumorales.

En general la biología actual hace que una interferencia con la ruta ARG/IDO sea atractiva para frenar el escape inmune tumoral por mecanismo adaptativo. La interferencia de la función GCN2 es aquí de particular interés, ya que es un punto de fusión de las dos vías, IDO y ARG, así como proporciona oportunidades adicionales para obstaculizar directamente el metabolismo del tumor.

Varios inhibidores de la vía ya se consideran como moduladores inmunes. Estos inhibidores abordan principalmente la función enzimática de las proteínas IDO o ARG (Muller and Scherle, 2006). La aplicación del inhibidor de arginasa, N-hidroxi-nor-L-Arg bloquea el crecimiento de carcinoma de pulmón s.c. 3LL en ratones [Rodríguez 2004]. Se ha informado de que las aspirinas que donan NO como NCX 4016 (éster 3-(nitrooximetil)fenílico del ácido 2- (acetiloxi)-benzoico interfieren con las actividades enzimáticas inhibitorias de las células mieloides. La aspirina NO administrada por vía oral normalizó el estado inmunitario de los huéspedes portadores de tumores, aumentó el número y la función de los linfocitos T específicos del antígeno tumoral y mejoró la eficacia preventiva y terapéutica de la inmunidad antitumoral provocada por la vacunación contra el cáncer. (DeSanto 2005).

El sustrato análogo 1-metil-triptófano (1 MT) y moléculas relacionadas se han utilizado ampliamente para orientar la IDO en el contexto del cáncer y otros contextos. Los estudios de Friberg et al. (2002) y Uyttenhove et al. (2003) demostraron que el 1 MT puede limitar el crecimiento de tumores que sobreexpresan IDO. Sin embargo el 1 MT fue incapaz de provocar la regresión del tumor en varios modelos de tumor, lo que sugiere solo una modesta eficacia antitumoral cuando la inhibición de IDO se aplicó como una monoterapia. Por el contrario, el tratamiento combinatorio

con 1 MT y una variedad de agentes quimioterapéuticos citotóxicos provocó la regresión de tumores establecidos de MMTV-neu/HER2, los cuales respondieron mal a cualquier terapia monoterapia [Muller et al 2005a]. La inmunosupresión de células T CD4+ o CD8+ de los ratones antes del tratamiento abolió la eficacia combinatoria observada en este modelo, confirmando la expectativa de que 1 MT actuó indirectamente a través de la activación de la inmunidad antitumoral mediada por células T. La demostración de que 1 MT carece de actividad antitumoral en ratones que son genéticamente deficientes para IDO [Hou et al., 2007] proporciona evidencia importante de que el direccionamiento de IDO es esencial para la acción de 1 MT.

La inhibición de GCN2 permitiría combinar las dos ramas de la ruta de inmunoección inducida por la privación de aminoácidos y reduciría las opciones del tumor para eludir la inhibición de cualquiera de las ramas. Además, como se ha detallado anteriormente, la inhibición de GCN2 proporciona la oportunidad de interferir con el metabolismo tumoral al mismo tiempo que puede mejorar la eficacia de una monoterapia o una terapia de combinación con otras metodologías anticancerosas.

Como se mencionó anteriormente, la quinasa eIF2 GCN2 se activa al interactuar con ARNt desacilado que se acumula como consecuencia directa del estrés de privación nutricional. Otros factores de estrés celular como la irradiación UV, el estrés redox o la inhibición del proteasoma pueden inducir indirectamente la activación de GCN2 [Wek et al 2006]. En todos los casos conocidos, eIF2α se fosforila y esto induce la expresión específica de los genes diana relacionados con el estrés, principalmente mediante la iniciación independiente de Cap a través del factor activador de transcripción 4 (ATF4). Mitsuda et al (2007) demostraron que la presenilina-1 es inducida por el factor activador de transcripción 4 (ATF4), regulado por GCN2. La acumulación de amiloide-β (Aβ), que se genera a partir de la proteína precursora amiloide por la γ-secretasa, en la corteza cerebral es un incidente común y crítico en la enfermedad de Alzheimer. Específicamente, la presenilina es esencial para la actividad de la γ-secretasa. Ohata et al. (2010) describen un papel de la señalización de GCN2-eIF2α-ATF4 en la regulación de la actividad de la γ-secretasa en células alteradas por autofagia: El deterioro del sistema autofagia-lisosómico puede causar desequilibrio de aminoácidos en la célula porque se requiere autofagia para el mantenimiento del nivel de aminoácidos. El sistema autofagia-lisosómico se discute como un modulador vital de la actividad de γ-secretasa a través de GCN2, lo que conduce a la acumulación de Aβ en el deterioro de la autofagia, que puede ser un posible objetivo terapéutico para reducir la producción de Aβ. La γ-secretasa juega un papel importante en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer (EA). La actividad de γ-secretasa se enriquece en vacuolas autofágicas y aumenta la síntesis amiloide-β (Aβ).

Las placas seniles se componen principalmente de péptidos β-amiloides (Aβ) derivados de la proteína precursora amiloide (APP) que ha sufrido un procesamiento proteolítico por β-secretasa (BACE-1) y γ-secretasa. O'Connor et al (2008) encontraron que los niveles de BACE-1 son incrementados en la traducción por fosforilación de eIF2α.

La inhibición de GCN2 en tales condiciones de enfermedad que promueven la activación de γ-secretasa o la inducción de BACE-1 con la consecuencia de la acumulación de Aβ y la formación de placa en el cerebro proporcionaría una valiosa ruta para atenuar o incluso detener la progresión de enfermedades neurodegenerativas.

Se describió que infecciones persistentes, no agudas, parasitarias o virales están asociadas al establecimiento de condiciones inmunitarias privilegiadas incluso de huésped inmunocompetente frente al organismo o partículas infecciosas. Esto se ha asociado a la inducción local de la expresión de IDO. Makala et al. (J Infect Dis. 2011 Mar 1; 203(5): 715-25) muestran que la infección cutánea fuerte por Leishmania estimuló la expresión de la enzima indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO) en ganglios linfáticos locales. La IDO inducida atenuó las funciones estimuladoras de células T de células dendríticas y suprimió las respuestas de células T locales a antígenos exógenos y de parásitos nominales. La ablación de IDO redujo la inflamación local y la carga de parásitos, al igual que la inhibición farmacológica de IDO en ratones con infecciones establecidas. De Souza Sales (Clin Exp Immunol., 2011 Aug; 165(2): 251-63) corroboraron el papel de la indolamina 2,3-dioxigenasa en la inmunosupresión de lepra lepromatosa. Boasso et al. (Blood. 2007, 15 de abril; 109(8): 3351-9) encontraron que el VIH inhibe la proliferación de células T CD4+ induciendo indolamina 2,3-dioxigenasa en células dendríticas plasmacitoides y que la inhibición in vitro de la IDO da lugar a una respuesta proliferativa aumentada de células T CD4(+) en PBMCs de pacientes infectados con VIH. Se pueden usar fármacos inhibidores de la vía IDO/GCN2 para potenciar la inmunidad del huésped frente a infecciones crónicas y persistentes.

Literatura:

1. Aaltoma, S.H., P.K. Lipponen, and V.M. Kosma. 2001. Inducible nitric oxide synthase (iNOS) expression and its prognostic value in prostate cancer. *Anticancer Res.* 21:3101-3106.

2. Brandacher, G.; Perathoner, A.; Ladurner, R.; Schneeberger, S.; Obrist, P.; Winkler, C.; Werner, E. R.; Werner-Felmayer, G.; Weiss, H. G.; Gobel, G.; Margreiter, R.; Konigsrainer, A.; Fuchs, D.; Amberger, A. Prognostic value of indoleamine 2,3- dioxigenase expression in colorectal cancer: effect on tumorinfiltrating T cells. *Clin. Cancer Res.* 2006, 12, 1144-1151.

3. Bronte V, Zanovello P. (2005). Regulation of immune responses by L-arginine metabolism. *Nat Rev Immunol* 5:641-654.

4. Bronte, V., P. Serafini, C. De Santo, I. Marigo, V. Tosello, A. Mazzoni, D.M. Segal, C. Staib, M. Lowel, G. Sutter, et

- al. 2003a. IL-4- induced arginase 1 suppresses alloreactive T cells in tumor-bearing mice. *J. Immunol.* 170:270-278.
5. Bronte, V., P. Serafini, A. Mazzoni, D.M. Segal, and P. Zanovello. 2003b. L-arginine metabolism in myeloid cells controls T-lymphocyte functions. *Trends Immunol.* 24:302-306
6. Carmela De Santo, Paolo Serafini, Ilaria Marigo, Luigi Dolcetti, Manlio Bolla,§ Piero Del Soldato, Cecilia Melani, Cristiana Guiducci, Mario P. Colombo, Manuela Iezzi, Piero Musiani, Paola Zanovello, and Vincenzo Bronte. Nitroaspirin corrects immune dysfunction in tumor-bearing hosts and promotes tumor eradication by cancer vaccination. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005 March 15; 102(11): 4185-4190
7. Cederbaum, S.D., H. Yu, W.W. Grody, R.M. Kern, P. Yoo, and R.K. Iyer. 2004. Arginases I and II: do their functions overlap? *Mol. Genet. Metab.* 81: S38-44.
8. T. O'Connor, K.R. Sadleir, E. Maus, R.A. Velliquette, J. Zhao, S.L. Cole, W.A. Eimer, B. Hitt, L.A. Bembinster, S. Lammich, S.F. Lichtenthaler, S.S. Hebert, S.B. De, C. Haass, D.A. Bennett, R. Vassar, Phosphorylation of the translation initiation factor eIF2alpha increases BACE1 levels and promotes amyloidogenesis. *Neuron*, 60 (2008), pp. 988-1009
9. Dey, M., Cao, C., Sicheri, F. and T.E. Dever. Conserved Intermolecular Salt Bridge Required for Activation of Protein Kinases PKR, GCN2, and PERK. *JBC* 282(9): 6653, 2007.
10. Dunn, G. P.; Old, L. J.; Schreiber, R. D. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity* 2004, 21, 137-148.
11. Fallarino, F. U. Grohmann, S. You, B.C. et al. The combined effects fo tryptophan starvation and tryptophan catabolites down-regulate T cell receptor zeta-chain and induce a regulatory phenotype in naïve T cells. *J. Immunol.* 176:6752, 2006.
12. Friberg M, Jennings R, Alsarraj M, Dessureault S, Cantor A, Extermann M et al. (2002). Indoleamine 2,3-dioxygenase contributes to tumor cell evasion of T cell-mediated rejection. *Int. J Cancer* 101: 151-155
13. Harding HP, Novoa I, Zhang Y, Zeng H, Wek R, Schapira M, Ron D. Regulated translation initiation controls stress-induced gene expression in mammalian cells. *Mol Cell.* 2000 Nov;6(5):1099-108.
14. Hou DY, Muller AJ, Sharma MD, DuHadaway J, Banerjee T, Johnson M et al. (2007). Inhibition of indoleamine 2,3-dioxygenase in dendritic cells by stereoisomers of 1-methyl-tryptophan correlates with antitumor responses. *Cancer Res* 67: 792-801.
15. Keskinoglu, A., S. Elgun, and E. Yilmaz. 2001. Possible implications of arginase and diamine oxidase in prostatic carcinoma. *Cancer Detect. Prev.* 25:76-79.
16. Mellor AL, Munn DH. (2004). IDO expression by dendritic cells: tolerance and tryptophan catabolism. *Nat Rev Immunol* 4: 762-774.
17. Mitsuda T, Hayakawa Y, Itoh M, Ohta K, Nakagawa T. ATF4 regulates gamma-secretase activity during amino acid imbalance, *Biochem Biophys Res Commun.* 2007 Jan 19;352(3):722-7.
18. Moser, M. Dendritic cells in immunity and tolerance-do they display opposite functions? *Immunity* 2003, 19, 5-8.
19. Muller, A.J. and P.A. Scherle. Targeting the mechanisms of tumoral immune tolerance with small-molecule inhibitors. *Nat. Rev. Cancer.* 6:613, 2006.
20. Muller AJ, Prendergast GC. (2007). Indoleamine 2,3-dioxygenase in immune suppression and cancer. *Curr Cancer Drug Targets* 7: 31-40.
21. Muller AJ, DuHadaway JB, Sutanto-Ward E, Donover PS, Prendergast GC. (2005a). Inhibition of indoleamine 2,3-dioxygenase, an immunomodulatory target of the tumor suppressor gene Bin1, potentiates cancer chemotherapy. *Nature Med* 11: 312-319.
22. Muller AJ, Malachowski WP, Prendergast GC. (2005b). Indoleamine 2,3-dioxygenase in cancer: targeting pathological immune tolerance with small-molecule inhibitors. *Expert Opin Ther Targets* 9: 831-849.
23. Munn, D.H., M.D. Sharma, B. Baban, H.P. Harding, Y. Zhang, D. Ron, A.L. Mellor. GCN2 kinase in T cells mediates proliferative arrest and anergy induction in response to indoleamine 2,3-dioxygenase. *Immunity.* 22:633, 2005
24. Ohta K, Mizuno A, Ueda M, Li S, Suzuki Y, Hida Y, Hayakawa-Yano Y, Itoh M, Ohta E, Kobori M, Nakagawa T. Autophagy impairment stimulates PS1 expression and gamma-secretase activity. *Autophagy.* 2010 ;6(3):345-52
25. Okamoto, A.; Nikaido, T.; Ochiai, K.; Takakura, S.; Saito, M.; Aoki, Y.; Ishii, N.; Yanaihara, N.; Yamada, K.; Takikawa, O.; Kawaguchi, R.; Isonishi, S.; Tanaka, T.; Urashima, M. Indoleamine 2,3-dioxygenase serves as a marker

of poor prognosis in gene expression profiles of serous ovarian cancer cells. Clin. Cancer Res. 2005, 11, 6030-6039.

26. Oyadomari S, Mori M. Roles of CHOP/GADD153 in endoplasmic reticulum stress. Cell Death Differ. 2004 Apr;11(4):381-9.

27. GC Prendergast, Immune escape as a fundamental trait of cancer: focus on IDO. Oncogene (2008) 27, 3889-3900

5 28. Popovic PJ, Zeh III HJ, Ochoa JB. (2007). Arginine and immunity. J Nutr 137: 1681S-1686 S.

29. Rodriguez, P.C., D.G. Quiceno, J. Zabaleta, B. Ortiz, A.H. Zea, M.B. Piazuelo, A. Delgado, P. Correa, J. Brayer, E.M. Sotomayor, S. Antonia, J.B. Ochoa, and A.C. Ochoa. Arginase I Production in the Tumor Microenvironment by Mature Myeloid Cells Inhibits T-Cell Receptor Expression and Antigen-Specific T-Cell Responses. Canc. Res. 64:5839, 2004

10 30. Rodriguez, P.C., D.G. Quiceno, and A.C. Ochoa. L-arginine availability regulates T-lymphocyte cell-cycle progression. Blood. 109:1568, 2007.

31. Shankaran, V.; Ikeda, H.; Bruce, A. T.; White, J. M.; Swanson, P. E.; Old, L. J.; Schreiber, R. D. IFN γ and lymphocytes prevent primary tumour development and shape tumour immunogenicity. Nature 2001, 410, 1107-1111.

15 32. Sharma, M.D., B. Baban, P. Chandler, D-Y. Hou, N. Singh, H. Yagita, M. Azuma, B.R. Blazar, A.L. Mellor, and D.H. Munn. Plasmacytoid dendritic cells from mouse tumor-draining lymph nodes directly activate mature Tregs via indoleamine 2,3-dioxygenase. J. Clin. Invest. 117:2570, 2007.

33. Uyttenhove C, Pilotte L, Theate I, Stroobant V, Colau D, Parmentier N et al. (2003). Evidence for a tumoral immune resistance mechanism based on tryptophan degradation by indoleamine 2,3- dioxygenase. Nat Med 9: 1269-1274

20 34. Wang, J., M. Torbenson, Q. Wang, J.Y. Ro, and M. Becich. 2003. Expression of inducible nitric oxide synthase in paired neoplastic and non-neoplastic primary prostate cell cultures and prostatectomy specimen. Urol. Oncol. 21:117-122.

35. Wek RC, Jiang HY, Anthony TG. Coping with stress: eIF2 kinases and translational control. Biochem Soc Trans. 2006 Feb;34 (Pt 1):7-11.

25 36. Ye J, Kumanova M, Hart LS, Sloane K, Zhang H, De Panis DN, Bobrovnikova-Marjon E, Diehl JA, Ron D, Koumenis C. The GCN2-ATF4 pathway is critical for tumour cell survival and proliferation in response to nutrient deprivation. EMBO J. 2010 Jun 16;29(12):2082-96.

En particular, la presente invención se refiere a compuestos y al uso de compuestos en los que desempeña un papel la inhibición, regulación y/o modulación de la transducción de señales por GCN2.

30 Por lo tanto, es deseable y un objetivo de la presente invención, la síntesis de compuestos pequeños que específicamente inhiben, regulan y/o modulan la transducción de señales por quinasas inmunomoduladoras o de respuesta al estrés en particular GCN2.

Además, el objetivo de esta invención es la síntesis de nuevos compuestos para la prevención y el tratamiento de neoplasias malignas incluyendo, pero sin limitarse a, cánceres de tumores sólidos, cánceres del sistema linfático o sanguíneo, enfermedades neurodegenerativas e infecciones crónicas.

35 Se ha encontrado que los compuestos de acuerdo con la invención y sus sales tienen propiedades farmacológicas muy valiosas a la vez que son bien toleradas.

Los compuestos de la fórmula I pueden además utilizarse para el aislamiento e investigación de la actividad o expresión de GCN2.

Los compuestos de fórmula I también pueden inhibir las tirosina quinasas FMS (CSF1R), GSK3 α , GSK3 β , FLT3 o FLT4 o combinaciones de estas quinasas, preferentemente además de la actividad inhibidora hacia GCN2.

40 La tirosina quinasa 3 de tipo FMS (FLT3), que también se conoce como FLK-2 (quinasa hepática fetal 2) y STK-1 (quinasa de células madre 1), juega un papel importante en la proliferación y diferenciación de células madre hematopoyéticas. La receptor quinasa FLT3 se expresa a niveles muy elevados en las células de más del 80% de pacientes mielógenos y de una fracción de células de leucemia linfoblástica aguda. Además, la enzima también se puede encontrar en células de pacientes con leucemia mielógena crónica en la crisis de blastos linfóide. Se ha informado que la quinasa FLT3 está mutada en el 30% de la leucemia mieloide aguda (AML) y en un subconjunto de leucemia linfoblástica aguda (ALL) también (Gilliland et al, Blood 100, 1532-1542 (2002), Stirewalt et al., Nat. Rev. Cancer, 3, 650-665 (2003). Las mutaciones activadoras en las mutaciones de FLT3 se han asociado con un mal pronóstico (Malempati et al., Blood, 104, 11 (2004). Se están desarrollando inhibidores de FLT3 y algunos han mostrado efectos clínicos prometedores contra AML (Levis y col., Int. J. Hematol, 52, 100 - 107 (2005).

50 Se ha informado de que algunos de los inhibidores FLT3 de moléculas pequeñas son eficaces para inducir la apoptosis

en líneas celulares con mutaciones activadoras de FLT3 y prolongar la supervivencia de ratones que expresan FLT3 mutante en sus células de médula ósea (Levis et al, Blood, 99 , 3885-3891 (2002), Kelly et al., Cancer Cell, 1, 421-432 (2002), Weisberg et al., Cancer Cell, 1,433-443 (2002), Yee et al, Blood, 100, 2941-2942 (2002).

La Solicitud de Patente de los Estados Unidos 20090054358 describe inhibidores de Flt3 para la supresión inmunitaria y en particular para el tratamiento de trastornos relacionados con el sistema inmunológico, como rechazo de órganos, rechazo de trasplante de médula ósea, rechazo de trasplante de médula ósea no mieloablativo, espondilitis anquilosante, artritis, anemia aplásica, enfermedad de Behcet, diabetes mellitus tipo 1, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedad de Graves, anemia hemolítica autoinmune, granulomatosis de Wegener, síndrome de hiper IgE, púrpura trombocitopénica idiopática, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, miastenia gravis, psoriasis y lupus, entre otras enfermedades autoinmunes . Los inhibidores de Flt3 también se pueden usar para tratar el trastorno neurológico como enfermedad neurodegenerativa, por ejemplo una enfermedad causada por degeneración axonal. Las enfermedades neurodegenerativas incluyen, por ejemplo, esclerosis múltiple; trastornos desmielinizantes del núcleo, tales como la esclerosis múltiple, la mielitis transversa aguda sin limitarse a ellos.

Scott et al. (Bioorg. Med Chem Let. (2008) 18 (17) p4794) describen inhibidores de CSF-1R para el tratamiento de cáncer. CSF-1R es un miembro de las tirosina quinasas del receptor de clase III. El factor estimulador de colonias 1 (CSF-1), también conocido como factor estimulador de colonias de macrófagos/monocitos (M-CSF), se une al CSF-1R, dando como resultado dimerización, autofosforilación y activación de la transducción de señales. 1 CSF-1/CSF-1R es esencial para el desarrollo normal de los monocitos. En el cáncer, los macrófagos protumorigénicos han sido identificados y relacionados con un mal pronóstico en los cánceres de mama, ovario y próstata. Se han notificado niveles elevados de CSF-1 y CSF-1R en varios tipos de tumores, incluyendo cánceres de mama, ovario y endometrio, y también se han relacionado con invasión y metástasis. Por lo tanto, la inhibición de la actividad de CSF-1R podría tener múltiples efectos sobre el tumor mediante la reducción de los niveles de macrófagos asociados a tumores (TAM) y tener efectos directos sobre el propio tumor (C.E. Lewis, J.W. Pollard, Cancer Res., 66(2006), página 605; I. Bingle, N. et al., J. Pathol., 196(2002), página 254; B.M. Kacinski, Ann. Med., 27(1995), página 79; E. Garwood et al., J Clin Oncol 26: 2008).

Su JL et al. (Cancer Cell. 2006 Mar; 9(3): 209-23) informan que el eje VEGF-C/Flt-4 promueve la invasión y la metástasis de las células cancerosas. Flt-4, un receptor de VEGF, es activado por su ligando específico, VEGF-C. La ruta de señalización resultante promueve la angiogénesis y/o la linfangiogénesis. VEGF-C/Flt-4 eje mejora la movilidad de las células cancerosas y la invasividad y contribuye a la promoción de la metástasis de células cancerígenas. El examen de los tejidos tumorales de diversos tipos de cáncer reveló altos niveles de Flt-4 y VEGF-C expresión que se correlaciona estrechamente con la metástasis clínica y la supervivencia del paciente. La inhibición de la quinasa Flt-4 podría reducir la capacidad invasiva en diferentes tipos de cáncer

La combinación de la especificidad inhibitoria hacia GCN2 con la relacionada hacia FMS (CSF-1R), FLT3 o FLT4 o combinaciones de estas quinasas, puede ofrecer ventajas particulares para el tratamiento de neoplasias malignas en diferentes etapas de la enfermedad. Podría combinar los efectos de estimular la respuesta inmune hacia cáncer/células tumorales, reducir los niveles de macrófagos asociados a tumores, así como la capacidad invasiva de cánceres para la formación de metástasis. En un aspecto adicional, la combinación de actividades inhibitoras sobre GCN2 particularmente con la inhibición de FLT3 podría ser ventajosa para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos ya que podría sinergizar efectos supresores sobre procesos inflamatorios con la modulación de la generación de depósitos de proteínas en el cerebro. En otro aspecto, la combinación de actividades inhibitoras sobre GCN2 particularmente con la inhibición de FLT3 podría proporcionar ventajas para modular la respuesta inmune para tratar trastornos relacionados con el sistema inmune y enfermedades inflamatorias o autoinmunes.

En una realización adicional, la presente invención se refiere específicamente a compuestos de la fórmula I que inhiben, regulan y/o modulan la transducción de señales por GCN2, FMS (CSF1R), GSK3 α , GSK3 β , FLT3 o FLT4 o combinaciones de estas quinasas, a composiciones que comprenden estos compuestos y a procedimientos para su uso para el tratamiento de enfermedades y dolencias que son inducidas o moduladas por GCN2, FMS (CSF1R), GSK3 α , GSK3 β , FLT3 o FLT4 o combinaciones de estas quinasas.

Otro objeto de esta invención es la síntesis de nuevos compuestos para la prevención y el tratamiento de neoplasias malignas incluyendo, pero sin limitarse a, cánceres de tumores sólidos, cánceres del sistema linfático o sanguíneo, enfermedades neurodegenerativas, trastornos relacionados con el sistema inmunológico como artritis, psoriasis, lupus, esclerosis múltiple u otras enfermedades autoinmunes, así como infecciones crónicas.

Los compuestos de la fórmula I pueden utilizarse además para el aislamiento e investigación de la actividad o expresión de GCN2, FMS (CSF1R), GSK3 α , GSK3 β , FLT3 o FLT4. El huésped o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamífero, por ejemplo una especie de primate, particularmente humanos; roedores, incluyendo ratones, ratas y hámsteres; conejos; caballos, vacas, perros, gatos, etc. Los modelos animales son de interés para las investigaciones experimentales, proporcionando un modelo para el tratamiento de enfermedades humanas.

La susceptibilidad de una célula particular al tratamiento con los compuestos de acuerdo con la invención se puede determinar mediante ensayos in vitro. Típicamente, un cultivo de la célula se combina con un compuesto de acuerdo con la invención a diversas concentraciones durante un período de tiempo que es suficiente para generar que agentes

activos tales como anti-IgM induzcan una respuesta celular tal como la expresión de un marcador de superficie, usualmente entre aproximadamente una hora y una semana. Las pruebas in vitro pueden realizarse utilizando células cultivadas de sangre o de una muestra de biopsia. La cantidad de marcador de superficie expresada se evalúa mediante citometría de flujo usando anticuerpos específicos que reconocen el marcador.

- 5 La dosis varía dependiendo del compuesto específico utilizado, de la enfermedad específica, del estado del paciente, etc. Una dosis terapéutica típicamente es suficiente considerablemente para reducir la población celular no deseada en el tejido diana mientras se mantiene la viabilidad del paciente. El tratamiento se continúa generalmente hasta que se ha producido una reducción considerable, por ejemplo una reducción de al menos aproximadamente un 50% en la carga celular, y puede continuar hasta que esencialmente no se detecten más células no deseadas en el cuerpo.

- 10 Para la identificación de una ruta de transducción de señales y para la detección de interacciones entre diversas vías de transducción de señales, diversos científicos han desarrollado modelos adecuados o sistemas modelo, por ejemplo, modelos de cultivo de células (por ejemplo Khwaja et al., EMBO, 1997, 16, 2783-93) y modelos de animales transgénicos (por ejemplo White et al., Oncogene, 2001, 20, 7064-7072). Para la determinación de ciertas etapas en la cascada de transducción de señales, pueden utilizarse compuestos que interactúan con el fin de modular la señal (por ejemplo, Stephens et al., Biochemical J., 2000, 351, 95-105). Los compuestos de acuerdo con la invención también se pueden usar como reactivos para ensayar vías de transducción de señales dependientes de la quinasa en animales y/o modelos de cultivo celular o en las enfermedades clínicas mencionadas en esta solicitud.

- La medición de la actividad quinasa es una técnica que es bien conocida por el experto en la técnica. En la literatura se describen sistemas de ensayo genéricos para la determinación de la actividad de quinasa utilizando sustratos, por ejemplo histona (por ejemplo Alessi et al., FEBS Lett., 1996, 399, 3, páginas 333-338) o la proteína mielina básica (por ejemplo Campos-González, R. and Glenney, Jr., JR 1992, J. Biol. Chem. 267, página 14535).

- 25 Para la identificación de inhibidores de quinasa, están disponibles diversos sistemas de ensayo. En el ensayo de proximidad de centelleo (Sorg et al., J. de. Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19) y el ensayo con placa instantáneo, se mide la fosforilación radiactiva de una proteína o péptido como sustrato con γ ATP. En presencia de un compuesto inhibidor, es detectable una señal radiactiva disminuida, o ninguna en absoluto. Además, son adecuadas tecnologías de transferencia de energía de resonancia en fluorescencia resuelta en el tiempo (HTR-FRET) y polarización en fluorescencia (FP) homogéneas como métodos de ensayo (Sills et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214).

- Otros métodos de ensayo ELISA no radiactivos utilizan fosfoanticuerpos específicos (fosfo-ABs). El fosfo-AB se une sólo al sustrato fosforilado. Esta unión se puede detectar por quimioluminiscencia usando un segundo anticuerpo antioveja conjugado con peroxidasa (Ross et al., 2002, Biochem., J.).

- Además, los compuestos de fórmula I inhiben GSK3 α y GSK3 β (glucógeno sintasa quinasa-3 alfa y beta). Los inhibidores de GSK3 inhiben el crecimiento de las células de cáncer de mama y por lo tanto ofrecen una metodología innovadora para los cánceres de mama resistentes a la terapia de hormonas-base (H.M. Kim et al., PLoS One, 2013; 8(4): e60383).

- 35 La actividad antimieloma de los inhibidores de GSK3 es informada por C. Fionda et al., J. Immunol. 2013 Jun 15; 190(12): 6662-72).

La actividad de anticáncer de colon de los inhibidores de GSK3 es informada por E. Grissilli et al., Clin. Cancer Res. 2013 Jul 15; 19(14): 3820-31.

- 40 La actividad antimieloma de los inhibidores GSK3 α y GSK3 β es informada por S.V. Madhunapantula et al., Pigment Cell Melanoma Res. 2013 ago 19doi: 10.1111/pcmr12156.

La GSK3 se ha implicado en diversas enfermedades tales como diabetes, inflamación, cáncer, Alzheimer y trastorno bipolar. La GSK3 regula negativamente la síntesis de glucógeno mediada por insulina y la homeostasis de la glucosa, y se ha descrito un aumento de la expresión y actividad de GSK3 en modelos diabéticos de tipo II y modelos animales obesos (Geetha Vani Rayasam et al., British Journal of Pharmacology, (2009), 156, 885-898).

- 45 Técnica anterior

Los derivados de triazolopirimidina se describen como inhibidores de GSK3 para el tratamiento de enfermedades como el Alzheimer o la diabetes en el documento WO 2005/012307 A1 y en el documento WO 2006/075023 A2.

- F.K. Hansen et al. describen otros derivados de triazolo-pirimidinilo en Synthesis, vol. 2010, No. 04, páginas 689-693. C. Lum et al. describen otras azapurinas 3,5-disustituidas como inhibidores de glucógeno sintasa quinasa-3 en Bioorg. & Med. Chem. Letters, vol. 18, No 12, páginas 3578-3581 (2008).

- 50 El documento WO 2006/091737 A1 describe otros derivados de pirimidina y de 2-aminopirimidina bicíclica 2,4,5-trisustituidas como moduladores GSK-3.

K.-I. Tanji et al. describen otras triazolo-pirimidinas en Chem, Pharm. Bull. 37(7), 1731-1734 (1989),

JP 59 062594, del 10 de abril de 1984, describe 5-cloro-3-fenil-3H-1,2,3-triazolo [4,5-d]pirimidina.

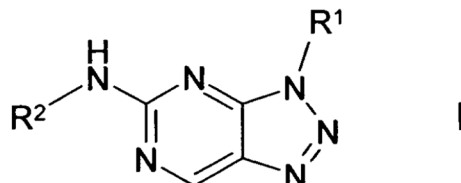
El documento WO 2005/012307 A1 describe otros derivados de triazolo pirimidina como inhibidores de GSK-3.

El documento WO 2006/087530 A1 describe otros compuestos heterocíclicos bicíclicos para el tratamiento del cáncer.

El documento WO 2012/025186 A1 describe derivados de triazolo pirazina como inhibidores de Syk.

5 Resumen de la invención

La invención se refiere a compuestos individuales de acuerdo con la reivindicación 1 cubiertos por la fórmula I



en la cual

10 R¹ denota Ar o Het,

R² denota alquilo no ramificado o ramificado con 1-7 átomos de carbono, en el que dos átomos de carbono adyacentes pueden formar un enlace doble o triple y que pueden ser mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituídos por Hal y/o pueden ser mono- o disustituídos por OR³, N(R³)₂, Het¹, CN, COOR³, OCOOR³, CONH₂, CONHA, CONA₂, NR³COA, NR³SO₂A, SO₂N(R³)₂, S(O)ₙA, COHet¹, O[C(R³)₂]ₘN(R³)₂, O[C(R³)₂]ₚHet¹, NHCOOA, NHCON(R³)₂, NHCOO[C(R³)₂]ₘN(R³)₂, NHCOO[C(R³)₂]ₚHet¹, NHCONH[C(R³)₂]ₘN(R³)₂, NHCONH[C(R³)₂]ₚHet¹, OCONH[C(R³)₂]ₘN(R³)₂, OCONH[C(R³)₂]ₚHet¹ y/o COA,

o

denota cicloalquilo con 3 a 7 átomos de carbono o ciclopentenilo, cada uno de los cuales puede estar mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituído por A y/o Hal y/o que puede estar mono- o disustituído por [C(R³)₂]ₚOR³, O[C(R³)₂]ₚOR³, [C(R³)₂]ₚN(R³)₂, O[C(R³)₂]ₚN(R³)₂, [C(R³)₂]ₚAr, [C(R³)₂]ₚHet¹, O[C(R³)₂]ₚHet¹, CN, [C(R³)₂]ₚCOOR³, O[C(R³)₂]ₚCOOR³, CONH₂, CONHA, CONA₂, [C(R³)₂]ₚNR³COA, CONR³SO₂A, NR³SO₂A, SO₂N(R³)₂, S(O)ₙA, COHet¹, O[C(R³)₂]ₘN(R³)₂, [C(R³)₂]ₚNR³COOA, [C(R³)₂]ₚNR³COOCH₂Ph, NR³CON(R³)₂, NHCOO[C(R³)₂]ₘN(R³)₂, NHCOO[C(R³)₂]ₚHet¹, NHCONH[C(R³)₂]ₘN(R³)₂, NHCONH[C(R³)₂]ₚHet¹, OCONH[C(R³)₂]ₘN(R³)₂, OCONH[C(R³)₂]ₚHet¹, CONH(CH₂)ₚHet², CONR³NR³COA, CONR³N(R³)₂, CONHCyc, COA, =S, =NR³ y/o =O,

25 o

denota piperidinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, azetidino, tiolanilo, oxetanilo, 3-aza-biciclo[3.1.0]hexilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopianilo, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-6-ilo, tetrahidropirazolilo, tetrahidrofuranilo o hexahidropiridazinilo, cada uno de los cuales puede ser mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituído por A y/o Hal y/o que puede ser mono- o disustituído por [C(R³)₂]ₚOR³, O[C(R³)₂]ₚOR³, [C(R³)₂]ₚN(R³)₂, [C(R³)₂]ₚAr, [C(R³)₂]ₚHet¹, [C(R³)₂]ₚHet³, CN, [C(R³)₂]ₚCOOR³, CO[C(R³)₂]ₚN(R³)₂, CO[C(R³)₂]ₚHet¹, CO[C(R³)₂]ₚHet³, NR³COA, NR³SO₂A, SO₂N(R³)₂, S(O)ₙA, COHet¹, O[C(R³)₂]ₘN(R³)₂, O[C(R³)₂]ₚHet¹, NHCOOA, NHCON(R³)₂, NHCOO[C(R³)₂]ₘN(R³)₂, NHCOO[C(R³)₂]ₚHet¹, NHCONH[C(R³)₂]ₘN(R³)₂, NHCONH[C(R³)₂]ₚHet¹, OCONH[C(R³)₂]ₘN(R³)₂, OCONH[C(R³)₂]ₚHet¹, C(O)R³, =S, =NR³ y/o =O,

R³ denota H o alquilo ramificado o no ramificado con 1-6 átomos de carbono,

35 Ar denota fenilo o naftilo, cada uno de los cuales está no sustituido o mono-, di- o trisustituido por Hal A, [C(R³)₂]ₚOR³, O[C(R³)₂]ₚOR³, [C(R³)₂]ₚN(R³)₂, O[C(R³)₂]ₚN(R³)₂, [C(R³)₂]ₚHet¹, [C(R³)₂]ₚHet³, NO₂, CN, [C(R³)₂]ₚCOOR³, O[C(R³)₂]ₚCOOR³, CON(R³)₂, NR³COA, NR³SO₂A, SO₂N(R³)₂, S(O)ₙA, COHet¹, O[C(R³)₂]ₚHet¹, NHCOOA, NHCON(R³)₂, NHCOO[C(R³)₂]ₘN(R³)₂, NHCOO[C(R³)₂]ₚHet¹, NHCONH[C(R³)₂]ₘN(R³)₂, NHCONH[C(R³)₂]ₚHet¹, OCONH[C(R³)₂]ₘN(R³)₂, OCONH[C(R³)₂]ₚHet¹, S(O)ₙHet¹, CHO y/o COA, o denota azuleno,

40 Het denota furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, indolilo, isoindolilo, bencimidazolilo, indazolilo, indolizino, cinolinilo, quinolilo, isoquinolilo, benzoxazolilo, 1,3-benzo-dioxolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, imidazopiridilo, dihidroindolilo, quinoxalinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, benzo[1,2,5]tiadiazolilo, naftiridinilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, quinazolinilo, benzotiazolilo o furo[3,2-b]piridilo, cada uno de los cuales está no sustituido o mono- o disustituido por Hal, A, [C(R³)₂]ₚOR³, O[C(R³)₂]ₚOR³, [C(R³)₂]ₚN(R³)₂, O[C(R³)₂]ₚN(R³)₂, [C(R³)₂]ₚHet¹, NO₂, CN, [C(R³)₂]ₚCOOR³, O[C(R³)₂]ₚCOOR³, CON(R³)₂, NR³COA, NR³SO₂A, SO₂N(R³)₂, S(O)ₙA, COHet¹, O[C(R³)₂]ₚHet¹, NHCOOA,

45

$\text{NHCON}(\text{R}^3)_2$, $\text{NHCOO}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_m\text{N}(\text{R}^3)_2$, $\text{NHCOO}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_p\text{Het}^1$, $\text{NHCONH}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_m\text{N}(\text{R}^3)_2$, $\text{NHCONH}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_p\text{Het}^1$, $\text{OCONH}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_m\text{N}(\text{R}^3)_2$, $\text{OCONH}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_p\text{Het}^1$, $\text{S}(\text{O})_n\text{Het}^1$, CHO , COA , $=\text{S}$ y/o $=\text{O}$,

Het¹ denota pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, pirazinilo, indolilo, dihidropirrolilo, pirrolidinilo, azetidino, oxetanilo, tetrahidroimidazolilo, dihidropirazolilo, tetrahidropirrazolilo, tetrahidrofuranilo, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo, piperidinilo, morfolinilo, hexahidropiridazinilo, hexahidropirimidinilo, [1,3]dioxolanilo, tetrahidropiranilo o piperazinilo, cada uno de los cuales está no sustituido o mono- o disustituido por Hal, A, $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_p\text{OR}^3$, $\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_p\text{OR}^3$, $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_p\text{N}(\text{R}^3)_2$, $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_p\text{Het}^2$, NO_2 , $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_p\text{CN}$, $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_p\text{COOR}^3$, $\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_p\text{COOR}^3$, $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_p\text{CON}(\text{R}^3)_2$, NR^3COA , $\text{NR}^3\text{SO}_2\text{A}$, $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)_2$, $\text{S}(\text{O})_n\text{A}$, COHet^2 , $\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_m\text{N}(\text{R}^3)_2$, $\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_p\text{Het}^2$, NHCOOA , $\text{NHCON}(\text{R}^3)_2$, $\text{NHCOO}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_m\text{N}(\text{R}^3)_2$, $\text{NHCOO}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_p\text{Het}^2$, $\text{NHCONH}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_m\text{N}(\text{R}^3)_2$, $\text{NHCONH}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_p\text{Het}^2$, $\text{OCONH}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_m\text{N}(\text{R}^3)_2$, $\text{OCONH}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_p\text{Het}^2$, $\text{S}(\text{O})_n\text{Het}^2$, CHO , COA , $=\text{S}$ y/o $=\text{O}$,

Het² denota pirazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, triazolilo, tetrazolilo, piridazinilo, pirrolidinilo, azetidino, azoxetanilo, tetrahidroimidazolilo, tetrahidropirazolilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo o piperazinilo, cada uno de los cuales está no sustituido o mono- o disustituido por Hal, A, OA, CN, COOA, CONH₂, $\text{S}(\text{O})_n\text{A}$, $\text{S}(\text{O})_n\text{Ar}$, COA y/o $=\text{O}$,

Het³ denota pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo o pirazinilo, cada uno de los cuales está no sustituido o mono- o disustituido por Hal, A, $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_p\text{OR}^3$, $\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_p\text{OR}^3$, $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_p\text{N}(\text{R}^3)_2$, $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_p\text{Het}^2$, NO_2 , CN, $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_p\text{COOR}^3$, $\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_p\text{COOR}^3$, $\text{CON}(\text{R}^3)_2$, NR^3COA , $\text{NR}^3\text{SO}_2\text{A}$, $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)_2$, $\text{S}(\text{O})_n\text{A}$, COHet^2 , $\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_m\text{N}(\text{R}^3)_2$, $\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_p\text{Het}^2$, NHCOOA , $\text{NHCON}(\text{R}^3)_2$, $\text{NHCOO}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_m\text{N}(\text{R}^3)_2$, $\text{NHCOO}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_p\text{Het}^2$, $\text{NHCONH}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_m\text{N}(\text{R}^3)_2$, $\text{NHCONH}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_p\text{Het}^2$, $\text{OCONH}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_m\text{N}(\text{R}^3)_2$, $\text{OCONH}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_p\text{Het}^2$, $\text{S}(\text{O})_n\text{Het}^2$, CHO , COA , $=\text{S}$ y/o $=\text{O}$,

Ph denota fenilo,

Cicloalquilo con 3-7 átomos de carbono, que puede estar mono- o disustituido con OH,

A denota alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de carbono, en el que uno, dos o tres grupos CH y / o CH₂ no adyacentes pueden sustituirse por átomos de N, O y/o S y en donde 1- 7 átomos de hidrógeno pueden sustituirse por OH, F y/o Cl,

Hal representa F, Cl, Br o I,

n denota 0, 1 o 2,

m denota 1, 2 o 3,

p denota 0, 1, 2, 3 o 4,

y sus derivados, solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

El objeto aquí reivindicado se refiere a la definición de las reivindicaciones; toda la divulgación, que va más allá del alcance de las reivindicaciones, sólo sirve para propósito de información. La invención se refiere también a las formas ópticamente activas (estereoisómeros), los enantiómeros, los racematos, los diastereómeros y los hidratos y solvatos de estos compuestos.

La invención también se refiere a los solvatos de las sales de los compuestos de fórmula I, por ejemplo el mono- o dihidrato del clorhidrato.

Además, la invención se refiere a derivados farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula I.

El término solvatos de los compuestos se entiende como aducción de moléculas de disolvente inerte sobre los compuestos que se forman debido a su fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, mono- o dihidratos o alcoholatos. Por derivados farmacéuticamente aceptables se entiende, por ejemplo, las sales de los compuestos según la invención.

Como se usa en el presente documento y a menos que se indique otra cosa, el término "profármaco" denota un derivado de un compuesto de fórmula I que puede hidrolizarse, oxidarse o reaccionar de otro modo bajo condiciones biológicas (in vitro o in vivo) para proporcionar un compuesto activo, particularmente un compuesto de fórmula I. Ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados y metabolitos de un compuesto de fórmula I que incluyen unidades estructurales biohidrolizables tales como amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureidos biohidrolizables y análogos de fosfato biohidrolizables. En ciertas realizaciones, los profármacos de compuestos con grupos funcionales carboxilo son los ésteres alquílicos inferiores del ácido carboxílico. Los ésteres de carboxilato se forman convenientemente esterificando cualquiera de los unidades estructurales de ácido carboxílico presentes en la molécula. Los profármacos se pueden preparar típicamente utilizando métodos bien conocidos, tales como los descritos por Burger's Medicinal Chemistry y Drug Discovery 6th ed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley) y Design and Application of Prodrugs (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers Gmhf).

La expresión "cantidad efectiva" indica la cantidad de un medicamento o de un ingrediente activo farmacéutico que provoca en un tejido, sistema, animal o humano una respuesta biológica o médica que se busca o desea, por ejemplo, por parte de un investigador o médico.

- 5 Además, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" denota una cantidad que, comparada con un sujeto correspondiente que no ha recibido esta cantidad, tiene la siguiente consecuencia:

tratamiento mejorado, curación, prevención o eliminación de una enfermedad, síndrome, condición, afección, trastorno o efectos secundarios o también la reducción en el avance de una enfermedad, afección o trastorno.

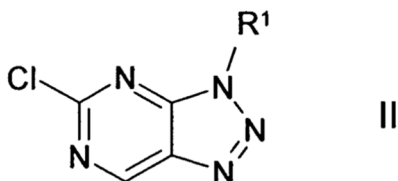
La expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" también abarca las cantidades que son eficaces para aumentar la función fisiológica normal.

- 10 La invención también se refiere al uso de mezclas de los compuestos de la fórmula I, por ejemplo mezclas de dos diastereoisómeros, por ejemplo en la relación 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000.

Son en particular preferiblemente mezclas de compuestos estereoisoméricos.

- 15 "Tautómeros" se refiere a formas isoméricas de un compuesto que están en equilibrio entre sí. Las concentraciones de las formas isoméricas dependerán del ambiente en el que se encuentre el compuesto y pueden ser diferentes dependiendo, por ejemplo, de si el compuesto es un sólido o está en una solución orgánica o acuosa.

La invención se refiere a los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y a sus sales y a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula I y sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables, caracterizada porque un compuesto de la fórmula II



- 20 en la que R¹ tiene los significados correspondientes indicados en la reivindicación 1, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula III



en la que R² tiene el significado correspondiente indicado en la reivindicación 1 y/o

una base o ácido de la fórmula I se convierte en una de sus sales.

- 25 Anteriormente y en lo que sigue, los radicales R¹ y R² tienen los significados indicados para la fórmula I, a menos que se indique expresamente lo contrario.

Para todos los radicales que se presentan más de una vez, sus significados son independientes entre sí.

- 30 A denota alquilo, éste es no ramificado (lineal) o ramificado, y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono. A denota preferiblemente metilo, además etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o tert-butilo, además también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3, 3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, además preferiblemente, por ejemplo, trifluorometilo.

- 35 De un modo muy particularmente preferido, denota alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o 1,1,1-trifluoroetilo. Además, A indica por ejemplo CH₂OCH₃, CH₂CH₂OH, OCH₂CH₂NH₂, CH₂NHCH₂ o NHCH₂CH₃.

Cicloalquilo con 3-7 átomos de carbono denota preferiblemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

- 40 R¹ denota particularmente preferiblemente 4-metoxifenilo, 4-etoxifenilo, 4-[1-(2-hidroxietil)pirazol-4-il]fenilo, 4-[1-(2-metoxietil)pirazol-4-il]fenilo, 2-metilquinolin-6-ilo, 4-(2-metoxi-etoxi)fenilo, 4-(2-metoxi-1-metoximetil-etoxi)fenilo, 4-(tetrahidropiran-4-iloxi)fenilo o 4-(3-hidroxi-3-metil-butoxi)fenilo.

R² denota preferiblemente alquilo no ramificado o ramificado con 1-7 átomos de carbono, en el que dos átomos de carbono adyacentes pueden formar un enlace doble o triple y que pueden ser mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituidos por Hal y/o que puede estar mono- o disustituido por CN, CONH₂, CONHA, CONA₂ y/o O[C(R³)₂]ₘN(R³)₂,

o

preferiblemente denota cicloalquilo con 3 a 7 átomos de carbono o ciclopentenilo, cada uno de los cuales puede estar mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido por A y/o Hal y/o que puede estar mono- o disustituido por $[C(R^3)_2]_pOR^3$, $[C(R^3)_2]_pN(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_pAr$, $[C(R^3)_2]_pHet^1$, $[C(R^3)_2]_pCOOR^3$, $[C(R^3)_2]_pNR^3COOA$, $S(O)_nA$, CN, $CONR^3SO_2A$, $SO_2N(R^3)_2$, $CONH_2$, $CONHA$, $CONA_2$, $CONH(CH_2)_pHet^2$, $[C(R^3)_2]_pHet^1$, $COHet^1$, $CONR^3NR^3COA$, $CONR^3N(R^3)_2$, $CONHCyc$ y/o $[C(R^3)_2]_pNR^3COOCH_2Ph$,

o

preferiblemente denota piperidinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, azetidínulo, tiolanilo, oxetanilo, 3-aza-biciclo[3.1.0]hexilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-6-ilo, tetrahidropirazolilo, tetrahidrofuranilo o hexahidropiridazinilo, cada uno de los cuales puede estar mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido por A y/o Hal y/o puede estar mono- o disustituido por $[C(R^3)_2]_pHet^1$, $[C(R^3)_2]_pHet^3$, $SO_2N(R^3)_2$, $S(O)_nA$, $[C(R^3)_2]_pCOOR^3$, $CO[C(R^3)_2]_pN(R^3)_2$, $CO[C(R^3)_2]_pHet^1$, $CO[C(R^3)_2]_pHet^3$, $C(O)R^3$, y/o $=O$.

R^2 denota particularmente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 4-hidroxi-ciclohexilo, 4-amino-ciclohexilo, 4-amino-ciclobutilo, 4-hidroxíciclobutilo, 3-hidroxíciclopentilo, 3-amino-ciclopentilo, 3-aminocarbonil-ciclobutilo, 3-aminocarbonil-ciclopentilo, 3-aminocarbonil-ciclohexilo, tetrahidrofuranilo o 3-[(3-hidroxi-3-metilbutil)aminocarbonil]ciclopentilo.

R^3 denota preferiblemente H o alquilo que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono, particularmente preferiblemente H o metilo.

Ar significa, por ejemplo, o-, m- o p-tolilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-tert-butilfenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-nitrofenilo, o-, m- o p-aminofenilo, o-, m- o p-(N-metilamino) fenilo, o-, m- o p-(N-metilaminocarbonil)fenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o petoxifenilo, o-, m- o p-etoxicarbonil-fenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilamino)fenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilaminocarbonil)fenilo, o-, m- o p-(N-etilamino)fenilo, o-, m- o p-(N,N-dietilamino)fenilo, o-, m- o p-fluorofenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p-clorofenilo, o-, m- o p-(metilsulfonamido)fenilo, o-, m- o p-(metilsulfonil)fenilo, o-, m- o p-cianofenilo, o-, m- o p-carboxifenilo, o-, m- o p-metoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-formilfenilo, o-, m- o p-acetilfenilo, o-, m- o p-aminosulfonilfenilo, o-, m- o p-[2-(morfolin-4-il)etoxil]fenilo, o-, m- o p-[3-(N,N dietilamino)propoxil]fenilo, además preferiblemente 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,4- o 2,5-dinitrofenilo, 2,5- o 3,4-dimetoxifenilo, 3-nitro-4-clorofenilo, 3-amino-4-cloro-, 2-amino-3-cloro-, 2-amino-4-cloro-, 2-amino-5-cloro-, o 2-amino-6-clorofenilo, 2-nitro-4-N,N-dimetilamino- o 3-nitro-4-N,N-dimetilaminofenilo, 2,3-diaminofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 2-hidroxi-3,5-diclorofenilo, p-yodofenilo, 3,6-di-cloro-4-aminofenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 2-fluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo, 3-bromo-6-metoxifenilo, 3-cloro-6-metoxifenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-amino-6-metilfenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo o 2,5-dimetil-4-clorofenilo.

Ar denota además preferiblemente fenilo o naftilo, cada uno de los cuales está no sustituido o mono-, di- o trisustituido por Hal, A, $[C(R^3)_2]_pOR^3$, $O[C(R^3)_2]_pCOOR^3$, $S(O)_nA$, $[C(R^3)_2]_pHet^1$, $O[C(R^3)_2]_pHet^1$ y/o $[C(R^3)_2]_pHet^3$.

Además, Ar denota azulenilo.

Preferiblemente, Het denota furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, indolilo, isoindolilo, benamidazolilo, indazolilo, indolizínulo, cinolinilo, quinolilo, isoquinolilo, benzoxazolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, imidazopiridilo, dihidroindolilo, quinoxalinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, benzo[1,2,5]tiadiazolilo, naftiridinilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, quinazolinilo, benzotiazolilo o furo[3,2-b]piridilo, cada uno de los cuales está no sustituido o mono- o disustituido por A, Hal, $[C(R^3)_2]_pHet^1$, $=O$ y/o $[C(R^3)_2]_pOR^3$.

Het¹ denota preferiblemente pirazolilo, piridazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tetrahidropiranilo, dihidropirrolilo, pirrolidinilo, azetidínulo, oxetanilo, tetrahidroimidazolilo, piperidinilo, morfolinilo o piperazinilo, cada uno de los cuales está no sustituido o mono- o disustituido con A, $[C(R^3)_2]_pHet^2$, $[C(R^3)_2]_pCN$, $[C(R^3)_2]_pN(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_pCON(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_pOR^3$ y/o $=O$.

Het² denota preferiblemente pirazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, tetrazolilo, piridazinilo, pirrolidinilo, azetidínulo, azoxetanilo, tetrahidroimidazolilo, tetrahidropirazolilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo o piperazinilo, cada uno de los cuales está no sustituido o monosustituido por A y/o $=O$.

Hal denota preferiblemente F, Cl o Br, pero también I, particularmente preferiblemente F o Cl.

A lo largo de la invención, todos los radicales que se presentan más de una vez pueden ser idénticos o diferentes, es decir, independientes entre sí.

Los compuestos de fórmula I pueden tener uno o más centros quirales y por lo tanto pueden presentarse en diversas formas estereoisoméricas. La fórmula I abarca todas estas formas.

Son particularmente preferidos los compuestos seleccionados del grupo

"A212", "A140", "A187", "A218", "A150", "A135", "A167", "A168", "A253", "A293"

y sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

5 Los compuestos de la fórmula I y también los materiales de partida para su preparación se preparan además por métodos conocidos per se, tal como se describe en la literatura (por ejemplo en los trabajos estándar, tales como Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), para ser precisos. También se puede hacer uso aquí de variantes conocidas per se que no se mencionan aquí con mayor detalle.

10 Los compuestos de partida de las fórmulas II y III son conocidos en general. Sin embargo, si son nuevos, pueden prepararse por métodos conocidos per se.

Los compuestos de la fórmula I se pueden obtener preferiblemente haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula III.

15 La reacción se lleva a cabo generalmente en condiciones conocidas por el experto en la técnica y que son conocidas y adecuadas para dicha reacción, que pertenece a las sustituciones nucleófilas en sistemas de anillos heteroaromáticos.

Dependiendo de las condiciones utilizadas, el tiempo de reacción se sitúa entre unos pocos minutos y 14 días, la temperatura de reacción está comprendida entre 0° y 140°, normalmente entre 20° y 120°, en particular entre 60° y 110°. Ejemplos de disolventes inertes adecuados son hidrocarburos, tales como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, tales como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o tert-butanol; éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éteres de glicol, tales como etilenglicol monometil o monoetil éter, etilenglicol dimetil éter (diglima); cetonas, tales como acetona o butanona; amidas, tales como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos, tales como acetonitrilo; sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos, tales como ácido fórmico o ácido acético; compuestos nitro, tales como nitrometano o nitrobenzono; ésteres, tales como acetato de etilo, o mezclas de dichos disolventes.

Se da preferencia particular al 2-metoxietanol.

30 Los grupos amino libres pueden además ser acilados de una manera convencional usando un cloruro o anhídrido de ácido o alquilados usando un haluro de alquilo no sustituido o sustituido, ventajosamente en un disolvente inerte, tal como diclorometano o THF, y/o en presencia de una base, tal como trietilamina o piridina, a temperaturas entre -60 y +30°.

Sustancias farmacéuticas y otras formas

35 Los dichos compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar en su forma final no salina. Por otra parte, la presente invención también abarca estos compuestos para su uso en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, que pueden derivarse de diversos ácidos y bases orgánicos e inorgánicos por procedimientos conocidos en la técnica. Las formas de sal farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 se preparan en su mayor parte mediante métodos convencionales. Si el compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 contiene un grupo carboxilo, una de sus sales adecuadas puede formarse haciendo reaccionar el compuesto con una base adecuada para dar la correspondiente sal de adición básica. Tales bases son, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos, incluyendo hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos, tales como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcóxidos de metales alcalinos, por ejemplo etóxido de potasio y propóxido de sodio; y diversas bases orgánicas, tales como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Las sales de aluminio de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 se incluyen asimismo. En el caso de ciertos compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, se pueden formar sales de adición ácida tratando estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo haluros de hidrógeno, tales como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno, otros ácidos minerales y sus sales correspondientes, tales como sulfato, nitrato o fosfato y similares, y alquil- y monoarilsulfonatos, tales como etanosulfonato, toluensulfonato y bencenosulfonato, y otros ácidos orgánicos y sales correspondientes de los mismos, tales como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. Por consiguiente, las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 incluyen los siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, canforato, canforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, galactato (de ácido místico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, yoduro,

isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, palmoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, pero esto no representa una restricción.

Además, las sales de base de los compuestos según la invención incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro(III), hierro(II), litio, magnesio, manganeso(III), manganeso(II), potasio, sodio y zinc, pero esto no pretende representar una restricción. De las sales anteriormente mencionadas, se da preferencia al amonio; las sales de metales alcalinos sodio y potasio, y las sales de los metales alcalinotérreos calcio y magnesio. Las sales de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 que se derivan de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo también aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio de iones básicas, por ejemplo arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina (benzatina), dicitclohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y tris(hidroximetil)metilamina(trometamina), pero esto no pretende representar una restricción.

Los compuestos de la presente invención que contienen grupos que contienen nitrógeno básico pueden ser cuaternizados usando agentes tales como haluros de alquilo (C₁-C₄), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, isopropilo y tert-butilo; di(alquil C₁-C₄)sulfatos, por ejemplo sulfato de dimetilo, dietilo y diamilo; haluros de alquilo (C₁₀-C₁₈), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; y arilalquilo (C₁-C₄), por ejemplo, cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Los compuestos solubles en agua y aceite según la invención se pueden preparar usando tales sales.

Entre las sales farmacéuticas mencionadas anteriormente se incluyen acetato, trifluoroacetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sodio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilato y trometamina, pero esto no pretende representar una restricción.

Se prefieren especialmente clorhidrato, diclorhidrato, bromhidrato, maleato, mesilato, fosfato, sulfato y succinato.

Las sales de adición ácida de compuestos básicos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 se preparan poniendo la forma de base libre en contacto con una cantidad suficiente del ácido deseado, provocando la formación de la sal de una manera convencional. La base libre puede regenerarse poniendo la forma de sal en contacto con una base y aislando la base libre de una manera convencional. Las formas de base libre difieren en cierto aspecto de las correspondientes formas salinas con respecto a ciertas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares; para los propósitos de la invención, sin embargo, las sales corresponden a las respectivas formas de base libre de las mismas.

Como se ha mencionado, las sales de adición básica farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 se forman con metales o aminas, tales como metales alcalinos y metales alcalinotérreos o aminas orgánicas. Los metales preferidos son sodio, potasio, magnesio y calcio. Las aminas orgánicas preferidas son N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

Las sales de adición de bases de compuestos ácidos según la invención se preparan poniendo la forma de ácido libre en contacto con una cantidad suficiente de la base deseada, provocando la formación de la sal de una manera convencional. El ácido libre puede regenerarse poniendo la forma de sal en contacto con un ácido y aislando el ácido libre de una manera convencional. Las formas de ácido libre difieren en cierto aspecto de las formas de sal correspondientes del mismo con respecto a ciertas propiedades físicas, tales como la solubilidad en disolventes polares; para los propósitos de la invención, sin embargo, las sales corresponden a las respectivas formas de ácido libre de las mismas.

Si un compuesto de acuerdo con la invención contiene más de un grupo que es capaz de formar sales farmacéuticamente aceptables de este tipo, la invención también abarca sales múltiples. Las formas de sal múltiples típicas incluyen, por ejemplo, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disódico y triclorhidrato, pero esto no pretende representar una restricción.

Con respecto a lo expuesto anteriormente, puede verse que la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" en la presente conexión se entiende como un ingrediente activo que comprende un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 en forma de una de sus sales, en particular si esta forma de sal imparte propiedades farmacocinéticas mejoradas al ingrediente activo en comparación con la forma libre del ingrediente activo o cualquier otra forma de sal del ingrediente activo usada anteriormente. La forma de sal farmacéuticamente aceptable del ingrediente activo puede proporcionar también este ingrediente activo por primera vez con una propiedad farmacocinética deseada que no tuvo antes e incluso puede tener una influencia positiva en la farmacodinámica de este ingrediente activo con respecto a su eficacia terapéutica en el cuerpo.

Isótopos

También se pretende que un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 incluya formas marcadas con isótopos del mismo. Una forma marcada isotópicamente de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 es idéntica a este compuesto aparte del hecho de que uno o más átomos del compuesto han sido reemplazados por un átomo o átomos que tienen una masa atómica o un número de masa que difiere desde la masa atómica o número de masa del átomo que normalmente se presenta de forma natural. Ejemplos de isótopos que son fácilmente disponibles comercialmente y que pueden incorporarse en un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 de acuerdo con métodos bien conocidos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, por ejemplo ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Un compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los cuales cualquiera contiene uno o más de los isótopos antes mencionados y/u otros isótopos de otros átomos se pretende que sea parte de la presente invención. Un compuesto marcado con isótopos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 puede usarse en una serie de formas beneficiosas. Por ejemplo, un compuesto marcado isotópicamente de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 en el que, por ejemplo, un radioisótopo, tal como ^3H o ^{14}C , ha sido incorporado, es adecuado para ensayos de distribución de medicamento y/o sustrato en tejidos. Estos radioisótopos, es decir, tritio (^3H) y carbono-14 (^{14}C), son particularmente preferidos debido a una preparación sencilla y una detectabilidad excelente. La incorporación de isótopos más pesados, por ejemplo deuterio (^2H), en un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 tiene ventajas terapéuticas debido a la mayor estabilidad metabólica de este compuesto marcado con isótopos. Una mayor estabilidad metabólica se traduce directamente en una vida media in vivo aumentada o dosis menores, lo que en la mayoría de las circunstancias representaría una realización preferida de la presente invención. Un compuesto marcado con isótopos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 puede prepararse usualmente llevando a cabo los procedimientos descritos en los esquemas de síntesis y la descripción relacionada, en la parte de ejemplos y en la parte de preparación en el presente texto, reemplazando un reactivo no marcado con isótopo por un reactivo marcado con isótopo fácilmente disponible.

El deuterio (^2H) también se puede incorporar en un compuesto de la fórmula I con el fin de manipular el metabolismo oxidativo del compuesto por medio del efecto cinético primario del isótopo. El efecto cinético primario del isótopo es un cambio de la velocidad de una reacción química que resulta del intercambio de núcleos isotópicos, que a su vez es causado por el cambio en las energías del estado fundamental necesarias para la formación del enlace covalente después de este intercambio isotópico. El intercambio de un isótopo más pesado generalmente da lugar a una disminución de la energía del estado fundamental para un enlace químico y, por tanto, provoca una reducción en la velocidad de rotura del enlace que limita la velocidad. Si la rotura del enlace se produce en o cerca de una región de punto de acoplamiento a lo largo de la coordenada de una reacción de múltiples productos, las relaciones de distribución del producto pueden alterarse sustancialmente. Como explicación: si el deuterio está unido a un átomo de carbono en una posición no intercambiable, son típicas diferencias de velocidad de $k_{\text{M}}/k_{\text{D}}=2-7$. Si esta diferencia de velocidad se aplica con éxito a un compuesto de la fórmula I que es susceptible a la oxidación, el perfil de este compuesto in vivo puede ser drásticamente modificado y resultar en propiedades farmacocinéticas mejoradas.

Cuando se descubren y desarrollan agentes terapéuticos, el experto en la técnica intenta optimizar los parámetros farmacocinéticos conservando al mismo tiempo propiedades in vitro deseables. Es razonable suponer que muchos compuestos con perfiles farmacocinéticos deficientes son susceptibles al metabolismo oxidativo. Los ensayos in vitro de microsomas hepáticos actualmente disponibles proporcionan información valiosa sobre el curso del metabolismo oxidativo de este tipo, lo que a su vez permite el diseño racional de compuestos deuterados de fórmula I con una estabilidad mejorada a través de la resistencia a dicho metabolismo oxidativo. Se obtienen así mejoras significativas en los perfiles farmacocinéticos de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, y se pueden expresar cuantitativamente en términos de incrementos en la vida media in vivo ($t/2$), concentración a efecto terapéutico máximo (C_{max}), área bajo la curva de respuesta a la dosis (AUC), y F; y en términos de costes reducidos de depuración, dosis y materiales.

A continuación se pretende ilustrar lo anterior: se prepara un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene múltiples sitios potenciales de ataque para el metabolismo oxidativo, por ejemplo, átomos de hidrógeno bencílicos y átomos de hidrógeno unidos a un átomo de nitrógeno, una serie de análogos en los que diversas combinaciones de átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de deuterio, de modo que algunos, la mayoría o la totalidad de estos átomos de hidrógeno han sido reemplazados por átomos de deuterio. Las determinaciones de la vida media permiten una determinación favorable y precisa de la medida en que la mejora de la resistencia al metabolismo oxidativo ha mejorado. De esta manera, se determina que la vida media del compuesto parental se puede extender hasta un 100% como resultado del intercambio deuterio-hidrógeno de este tipo.

El intercambio de deuterio-hidrógeno en un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 también puede usarse para conseguir una modificación favorable del espectro de metabolitos del compuesto de partida con el fin de disminuir o eliminar metabolitos tóxicos no deseados. Por ejemplo, si un metabolito tóxico surge a través de la división oxidativa del enlace carbono-hidrógeno (C-H), se puede suponer razonablemente que el análogo deuterado disminuirá o eliminará en gran medida la producción del metabolito no deseado, incluso si la oxidación particular no es un paso determinante de la velocidad. Puede encontrarse información adicional sobre el estado de la técnica con respecto al intercambio deuterio-hidrógeno, por ejemplo en Hanzlik et al., J. Org. Chem. 55, 3992-3997, 1990, Reider et al., J. Org. Chem. 52, 3326-3334, 1987, Foster, Adv. Drug Res. 14, 1-40, 1985, Gillette et al, Biochemistry 33(10)

2927-2937, 1994, y Jarman et al. Carcinogenesis 16(4), 683-688, 1993.

La invención se refiere además a medicamentos que comprenden al menos un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, y opcionalmente excipientes y/o adyuvantes.

- 5 Las formulaciones farmacéuticas se pueden administrar en forma de unidades de dosificación que comprenden una cantidad predeterminada de ingrediente activo por unidad de dosificación. Dicha unidad puede comprender, por ejemplo, de 0.5 mg a 1 g, preferiblemente de 1 mg a 700 mg, particularmente preferente de 5 mg a 100 mg, de un compuesto según la invención, dependiendo de la condición tratada, del método de administración y de la edad, peso y estado del paciente, o las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosificación
- 10 que comprenden una cantidad predeterminada de ingrediente activo por unidad de dosificación. Las formulaciones de unidad de dosificación preferidas son aquellas que comprenden una dosis diaria o dosis parcial, como se ha indicado anteriormente, o una fracción correspondiente de la misma de un ingrediente activo. Además, las formulaciones farmacéuticas de este tipo pueden prepararse usando un procedimiento que es generalmente conocido en la técnica farmacéutica.
- 15 Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para su administración a través de cualquier método adecuado deseado, por ejemplo por vía oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, Intravenosa o intradérmica). Tales formulaciones se pueden preparar usando todos los procedimientos conocidos en la técnica farmacéutica, por ejemplo, combinando el ingrediente activo con los excipientes o adyuvantes.
- 20 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración oral pueden administrarse como unidades separadas, tales como, por ejemplo, cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o alimentos espumosos; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

Así, por ejemplo, en el caso de administración oral en forma de comprimido o cápsula, el componente de ingrediente activo puede combinarse con un excipiente inerte oral, no tóxico y farmacéuticamente aceptable, tal como, por ejemplo, etanol, glicerol, agua y similar. Los polvos se preparan triturando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un excipiente farmacéutico triturado de una manera similar, tal como, por ejemplo, un carbohidrato comestible, tal como, por ejemplo, almidón o manitol. También puede estar presente un sabor, conservante, dispersante y colorante.

- 30 Las cápsulas se producen preparando una mezcla en polvo como se ha descrito anteriormente y llenando cubiertas de gelatina conformadas con la misma. A la mezcla en polvo se pueden añadir deslizantes y lubricantes, tales como, por ejemplo, ácido silícico altamente disperso, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida, antes de la operación de llenado. Igualmente se puede añadir un desintegrante o solubilizante, tal como, por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio, con el fin de mejorar la disponibilidad del medicamento después de haber tomado la cápsula.
- 35

Además, si se desea o es necesario, también se pueden incorporar en la mezcla aglutinantes, lubricantes y desintegrantes adecuados, así como colorantes. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, tales como, por ejemplo, glucosa o betalactosa, edulcorantes hechos de maíz, caucho natural y sintético, tales como, por ejemplo, acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares.

- 40 Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los desintegrantes incluyen, sin estar restringidos a ellos, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulando o prensando en seco la mezcla, añadiendo un lubricante y un desintegrante y presionando toda la mezcla para dar comprimidos. Se prepara una mezcla en polvo
- 45 mezclando el compuesto triturado de una manera adecuada con un diluyente o una base, como se ha descrito anteriormente, y opcionalmente con un aglutinante, tal como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de disolución, tales como, por ejemplo, parafina, un acelerador de absorción, tal como, por ejemplo, una sal cuaternaria, y/o un absorbente, tal como, por ejemplo, bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo puede granularse mojándola con un aglutinante, tal como, por ejemplo, jarabe, pasta de almidón,
- 50 mucílago de acacia o soluciones de materiales de celulosa o polímero y presionándolo a través de un tamiz. Como alternativa a la granulación, la mezcla en polvo se puede pasar a través de una máquina de formación de tabletas, dando grumos de forma no uniforme, que se rompen para formar gránulos. Los gránulos pueden lubricarse por adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral con el fin de evitar la adhesión a los moldes de formación de tabletas. La mezcla lubricada se prensa a continuación para dar comprimidos. Los compuestos de acuerdo con la invención también se pueden combinar con un excipiente inerte de flujo libre y luego prensarse directamente para dar comprimidos sin llevar a cabo las etapas de granulación o prensado en seco. Puede estar presente una capa protectora transparente u opaca que consiste en una capa de sellado de goma laca, una capa de azúcar o material polimérico y una capa de brillo de cera. Se pueden añadir colorantes a estos revestimientos para poder diferenciar entre diferentes unidades de dosificación.
- 55

- Pueden prepararse líquidos orales, tales como, por ejemplo, solución, jarabes y elixires, en forma de unidades de dosificación de manera que una cantidad dada comprenda una cantidad preespecificada del compuesto. Los jarabes se pueden preparar disolviendo el compuesto en una solución acuosa con un sabor adecuado, mientras que los elixires se preparan usando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones se pueden formular por dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. También se pueden añadir solubilizantes y emulsionantes, tales como, por ejemplo, alcoholes de isoestearilo etoxilado y éteres de polioxietilen sorbitol, conservantes, aditivos de sabor, tales como, por ejemplo, aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina, u otros edulcorantes artificiales y similares.
- Las formulaciones de unidad de dosificación para administración oral pueden, si se desea, encapsularse en microcápsulas. La formulación también se puede preparar de tal manera que la liberación se extienda o retrase, tal como, por ejemplo, mediante revestimiento o incrustación de material en partículas en polímeros, cera y similares.
- Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros también pueden administrarse en forma de sistemas de suministro por liposomas, tales como, por ejemplo, pequeñas vesículas unilamelares, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de diversos fosfolípidos, tales como, por ejemplo, colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.
- Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y las sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de los mismos también pueden administrarse utilizando anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los que se acoplan las moléculas del compuesto. Los compuestos también se pueden acoplar a polímeros solubles como portadores de medicamentos dirigidos. Dichos polímeros pueden abarcar polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidofenol, polihidroxietilaspirtamidofenol u óxido de polietileno polilisina, sustituidos por radicales palmitoílo. Los compuestos pueden estar además acoplados a una clase de polímeros biodegradables que son adecuados para conseguir la liberación controlada de un medicamento, por ejemplo ácido poliláctico, poli-épsilon-caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloques reticulados o anfipáticos de hidrogeles.
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración transdérmica pueden administrarse como apósitos independientes para un contacto prolongado y estrecho con la epidermis del receptor. Así, por ejemplo, el ingrediente activo puede liberarse del apósito por iontoforesis, como se describe en términos generales en Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).
- Los compuestos farmacéuticos adaptados para administración tópica pueden formularse como ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, aspersiones, aerosoles o aceites.
- Para el tratamiento del ojo u otro tejido externo, por ejemplo boca y piel, las formulaciones se aplican preferentemente como pomada tópica o crema. En el caso de una formulación para dar un ungüento, el ingrediente activo se puede emplear bien con una base de crema parafínica o miscible en agua. Alternativamente, el ingrediente activo puede formularse para dar una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para aplicación tópica al ojo incluyen gotas oculares, en las que el ingrediente activo se disuelve o suspende en un vehículo adecuado, en particular un disolvente acuoso.
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para aplicación tópica en la boca abarcan pastillas bucales, pastillas y enjuagues bucales.
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración rectal pueden administrarse en forma de supositorios o enemas.
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración nasal en las que la sustancia portadora es un sólido comprenden un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 20-500 micras, que se administra de la manera en que se toma el rapé, es decir por inhalación rápida a través de los conductos nasales de un recipiente que contiene el polvo mantenido cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas para la administración como pulverización nasal o gotas nasales con un líquido como sustancia portadora abarcan soluciones de ingrediente activo en agua o aceite. Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración por inhalación abarcan polvo o nieblas en partículas finas, que pueden generarse por diversos tipos de dispensadores presurizados con aerosoles, nebulizadores o insufladores.
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración vaginal pueden administrarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en aerosol.
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral incluyen soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas que comprenden antioxidantes, amortiguadores, bacteriostáticos y solutos, por medio de los cuales la formulación se vuelve isotónica con la sangre del receptor que se va a tratar; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas, que pueden comprender medios de suspensión y espesantes. Las formulaciones se pueden administrar en recipientes de dosis única o multidosis, por ejemplo ampollas selladas y viales, y se almacenan en estado de deshidratación por congelación (liofilizado), de manera que solamente la adición del líquido portador estéril, por ejemplo agua para inyección, es necesaria inmediatamente antes del uso. Las soluciones para inyección y las

suspensiones preparadas de acuerdo con la receta pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

Sobra decir que, además de los constituyentes mencionados anteriormente, las formulaciones pueden comprender también otros agentes habituales en la técnica con respecto al tipo particular de formulación; por lo tanto, por ejemplo, las formulaciones que son adecuadas para la administración oral pueden comprender sabores.

Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 depende de una serie de factores, incluyendo, por ejemplo, la edad y el peso del animal, la condición precisa que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación y el método de administración, y es determinada finalmente por el médico o veterinario tratante. Sin embargo, una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la invención está generalmente en el intervalo de 0.1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) por día y particularmente típicamente en el intervalo de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por día. Por lo tanto, la cantidad real diaria para un mamífero adulto que pesa 70 kg está comprendida normalmente entre 70 y 700 mg, en donde esta cantidad se puede administrar como una dosis única al día o usualmente en una serie de dosis parciales (tales como, por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de manera que la dosis diaria total es la misma. Una cantidad efectiva de una sal, solvato, tautómero y estereoisómero de los mismos se puede determinar como la fracción de la cantidad efectiva del compuesto de acuerdo con la invención per se. Se puede suponer que dosis similares son adecuadas para el tratamiento de otras afecciones mencionadas anteriormente.

Los compuestos descritos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 se pueden administrar en combinación con otros agentes terapéuticos conocidos que incluyen agentes para el tratamiento de la AR (artritis reumatoide). Como se usa aquí, el término "agentes para el tratamiento de la AR" se refiere a cualquier agente que se administre a un paciente con AR con el propósito de tratar la AR. Los medicamentos a continuación son preferiblemente, pero no exclusivamente, combinados con los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1:

1. AINEs (antiinflamatorios no esteroideos) y analgésicos

2. Glucocorticoides (dosis orales bajas)

3. Fármacos antirreumáticos convencionales modificadores de la enfermedad (DMARD)

- Metotrexato

- Leflunomida

- Sulfasalazina

- Hidroxicloroquina

- Azatioprina

- Ciclosporina

- Minociclina

- Oro

4. Modificadores de respuesta biológica (BRMs) -> moléculas diana/células inmunitarias implicadas en el proceso inflamatorio, e incluyen los siguientes agentes:

- inhibidores de TNF

- etanercept (Enbrel)

- infliximab (Remicade)

- adalimumab (Humira)

- Terapia dirigida a células B

- rituximab (Rituxan)

- Inhibidor de la señal de coactivación de células T/células B

- abatacept (Orencia)

- antagonista del receptor de IL-1

- anakinra (Kineret)

	Mecanismo de acción
Golimumab	Anticuerpo monoclonal completamente humanizado contra TNF
Certolizumab pegol	Agente anti-TNF con sólo la porción Fab unida al polietilenglicol
Tocilizumab	Anticuerpo anti-IL-6 monoclonal humanizado que se une al receptor de IL-6 soluble y que se expresa en la membrana
Ocrelizumab	Segunda generación de anticuerpos humanizados anti-CD20 que agota las células B
Ofatumumab	Anticuerpo anti-CD20 IgG1 humano monoclonal
Denosumab	Anticuerpo monoclonal completamente humanizado que se une e inhibe el activador del receptor para el ligando del factor nuclear kB
TRU-015	Nueva clase de terapias proteicas dirigidas a CD20
Moléculas pequeñas orales (JAK, Syk, inhibidores de la MAP quinasa)	Dianas citoplasmáticas
Tolerógenos (dnaJP1)	Inmunoterapia basada en la tolerancia de células T

Se puede conseguir un tratamiento combinado de este tipo con la ayuda de una dosificación simultánea, consecutiva o separada de los componentes individuales del tratamiento. Los productos de combinación de este tipo emplean los compuestos según la invención.

- 5 La invención se refiere además a medicamentos que comprenden al menos un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, y al menos un ingrediente adicional activo para medicamentos.

La invención se refiere también a un conjunto (kit) que consiste en paquetes separados de

- 10 (a) una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones y

(b) una cantidad efectiva de un ingrediente activo de medicamento adicional.

- 15 El conjunto comprende recipientes adecuados, tales como cajas, botellas individuales, bolsas o ampollas. El conjunto puede comprender, por ejemplo, ampollas separadas, conteniendo cada una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones,

y una cantidad efectiva de un ingrediente activo de medicamento adicional en forma disuelta o liofilizada.

- 20 "Tratamiento" tal como se utiliza en el presente documento, denota un alivio, total o parcial, de síntomas asociados con un trastorno o enfermedad, o retardar o detener la progresión o empeoramiento de dichos síntomas, o prevención o profilaxis de la enfermedad o trastorno en un sujeto en riesgo de desarrollar la enfermedad o trastorno.

- 25 El término "cantidad efectiva" en relación con un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 puede significar una cantidad capaz de aliviar, total o parcialmente, síntomas asociados con un trastorno o enfermedad, o retardar o detener la progresión o empeoramiento posterior de dichos síntomas, o prevención o suministro de profilaxis para la enfermedad o trastorno en un sujeto que tiene o está en riesgo de desarrollar una enfermedad descrita aquí, tales como condiciones inflamatorias, condiciones inmunológicas, cáncer, condiciones metabólicas, condiciones neurodegenerativas, infecciones crónicas o condiciones tratables o prevenibles por inhibición de una quinasa o una ruta de quinasa, en una realización, la ruta de GCN2. En otra realización, esto se refiere a condiciones tratables o prevenibles por inhibición de una quinasa o ruta de quinasa, del grupo de GCN2, FMS (CSF1R), FLT3 o FLT4 o combinaciones de los mismos.
- 30 En una realización, una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 es una cantidad que inhibe una quinasa en una célula, tal como, por ejemplo, in vitro o in vivo. En algunas realizaciones, la cantidad efectiva del compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 inhibe la quinasa en una célula en un 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% 90% o 99%, en comparación con la

actividad de la quinasa en una célula no tratada. La cantidad efectiva del compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, por ejemplo en una composición farmacéutica, puede estar a un nivel que ejercerá el efecto deseado; por ejemplo, aproximadamente 0.005 mg/kg de peso corporal de un sujeto a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal de un sujeto en dosis unitaria para administración oral y parenteral.

5 Uso

Los presentes compuestos son adecuados como ingredientes activos farmacéuticos para mamíferos, especialmente para seres humanos, en el tratamiento de enfermedades inmunomoduladoras y de respuesta a estrés inducida por quinasa. Estas enfermedades incluyen neoplasias malignas incluyendo, pero sin limitarse a, cánceres de tumores sólidos, cánceres del sistema linfático o sanguíneo, proliferación de células tumorales, neovascularización patológica (o angiogénesis) que promueve el crecimiento de tumores sólidos, enfermedades neurodegenerativas (Alzheimer, trastornos de la desmielinización del núcleo, esclerosis múltiple y similares), trastornos relacionados con el sistema inmune tales como artritis, psoriasis, lupus u otras enfermedades autoinmunes, así como infecciones crónicas.

La presente invención abarca los compuestos para el uso de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables para el tratamiento o la prevención del cáncer. Los carcinomas preferidos para el tratamiento se originan del grupo de carcinoma cerebral, carcinoma del tracto urogenital, carcinoma del sistema linfático, carcinoma del estómago, carcinoma laríngeo y carcinoma pulmonar. Otro grupo de formas preferidas de cáncer son leucemia monocítica, adenocarcinoma de pulmón, carcinomas de pulmón de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastomas, melanomas y carcinoma de mama. Otro grupo de formas preferidas de cáncer incluyen, pero no se limita a, cáncer cervical, neuroblastoma, cáncer testicular, macroglobulinemia y sarcomas.

También se incluyen los compuestos para uso de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables para el tratamiento o la prevención de un trastorno neurológico, particularmente una enfermedad neurodegenerativa, por ejemplo una enfermedad causada por degeneración axonal o por deposición de placa proteínica. Las enfermedades neurodegenerativas incluyen, por ejemplo, trastornos desmielinizantes del núcleo, tales como esclerosis múltiple, mielitis transversa aguda, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob o enfermedad de Alzheimer.

Se incluyen además los compuestos para uso de acuerdo con la reivindicación 1 de acuerdo con la invención y/o sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables para el tratamiento de infecciones crónicas. Dicha infección crónica podría relacionarse con parásitos como la leishmania para la lepra o con la infección viral por VIH y similares.

Se incluyen además los compuestos para uso de acuerdo con la reivindicación 1 de acuerdo con la invención y/o sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables para el tratamiento o la prevención de una enfermedad en la que está implicada la angiogénesis.

Tal enfermedad en la que está implicada la angiogénesis es una enfermedad ocular, tal como vascularización retiniana, retinopatía diabética, degeneración macular inducida por edad y similares.

La presente invención abarca los compuestos para el uso de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables para el tratamiento o prevención de trastornos relacionados con el sistema inmunitario como espondilitis anquilosante, artritis, anemia aplásica, enfermedad de Behcet, diabetes mellitus tipo I, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedad de Graves, anemia hemolítica autoinmune, granulomatosis de Wegener, síndrome de hiper-IgE, púrpura trombocitopénica idiopática, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, miastenia gravis, psoriasis y lupus, entre otras enfermedades autoinmunes. También se puede utilizar para tratar el rechazo de órganos, el rechazo de trasplante de médula ósea, el rechazo de trasplante de médula ósea no mieloablativo, mejorar el injerto de médula ósea después de regímenes de acondicionamiento no mieloablativos y combinaciones de los mismos.

También se incluyen los compuestos para el uso de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables para el tratamiento o la prevención de una enfermedad inducida por la inmunosupresión o quinasa inducida por el estrés o una quinasa inmunomoduladora o de respuesta al estrés en un mamífero, en el que para este método se administra una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la invención a un mamífero enfermo que necesita dicho tratamiento. La cantidad terapéutica varía de acuerdo con la enfermedad específica y puede ser determinada por el experto en la técnica sin esfuerzo indebido.

La presente invención también abarca los compuestos para el uso de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables para el tratamiento o la prevención de la vascularización retiniana. La expresión "enfermedades o afecciones inducidas por inmunomoduladoras o inducidas por quinasa de respuesta al estrés" se refiere a estados patológicos que dependen de la actividad de una o más quinasas inmunomoduladoras o de respuesta al estrés. Las quinasas inmunomoduladoras o de respuesta al estrés, participan directa o indirectamente en las rutas de transducción de señales de una variedad de actividades celulares, incluyendo proliferación, adhesión y migración y diferenciación. Las enfermedades asociadas con la actividad de quinasa inmunomoduladora o de respuesta al estrés incluyen neoplasias malignas (cánceres de tumores sólidos, cánceres del sistema linfático o sanguíneo y similares), enfermedades neurodegenerativas, trastornos inmunológicos como artritis, psoriasis, lupus, esclerosis múltiple u otras enfermedades autoinmunes e infecciones crónicas.

La presente invención se refiere específicamente a compuestos de la fórmula I y sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, para el uso en el tratamiento de neoplasias malignas (cánceres de tumores sólidos, cánceres del sistema linfático o sanguíneo y similares), de enfermedades neurodegenerativas, trastornos relacionados con el sistema inmune tales como artritis, psoriasis, lupus, esclerosis múltiple u otras enfermedades autoinmunes, así como infecciones crónicas.

Se da preferencia especial a los compuestos para su uso en el tratamiento de una enfermedad en la que la enfermedad es una neoplasia maligna.

Las neoplasias malignas se seleccionan preferiblemente del grupo de tumores del pulmón, epitelio escamoso, vejiga, estómago, riñones, cabeza y cuello, esófago, cuello del útero, tiroides, intestino, hígado, cerebro, próstata, el tracto urogenital, sistema linfático, estómago y/o laringe.

Las neoplasias malignas se seleccionan además preferentemente del grupo de adenocarcinoma de pulmón, carcinomas de pulmón de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastomas, carcinoma de colon y carcinoma de mama.

Además, se da preferencia a compuestos para uso en el tratamiento de neoplasias malignas de la sangre y del sistema inmune, preferiblemente para el tratamiento de un tumor seleccionado del grupo de leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfática aguda y/o leucemia linfática crónica.

Las condiciones inmunológicas representativas para cuyo tratamiento o prevención son útiles los compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 incluyen, pero no se limitan a, síndrome de Behcet, enfermedades de mastocitos no alérgicos (por ejemplo, mastocitosis y tratamiento de anafilaxis), espondilitis anquilosante, osteoartritis, artritis reumatoide (AR), esclerosis múltiple, lupus, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, miastenia gravis, enfermedad de Grave, rechazo de trasplante, rechazo de trasplante humoral, rechazo de trasplante no humoral, rechazo de trasplante celular, púrpura trombocitopénica inmune (PTI), púrpura trombocitopénica idiopática, diabetes, respuesta inmunológica a infecciones bacterianas, parasitarias, de helmintos o infecciones virales, eczema, dermatitis, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedad de Goodpasture, enfermedad hemolítica del recién nacido, anemia hemolítica autoinmune, síndrome antifosfolípido, vasculitis asociada a ANCA, síndrome de Churg-Strauss, Wegeners granulomatosis, pénfigo vulgaris, enfermedad del suero, crioglobulinemia mixta, neuropatía periférica asociada con anticuerpos IgM, poliangiitis microscópica, tiroiditis de Hashimoto, síndrome de Sjögrens, afecciones fibrosantes (como las que dependen del sistema inmune innato o adaptativo o células mesenquimáticas locales) o cirrosis biliar primaria.

Las enfermedades autoinmunes representativas para cuyo tratamiento o prevención son útiles los compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 incluyen, pero no se limitan a, anemia hemolítica autoinmune (A1HA), síndrome de Behcet, enfermedad de Crohn, diabetes tipo I, enfermedad de Goodpasture, enfermedad de Grave, tiroiditis de Hashimoto, púrpura trombocitopénica idiopática, lupus, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, miastenia gravis, pénfigo vulgaris, cirrosis biliar primaria, artritis reumatoide, esclerodermia, síndrome de Sjögren, colitis ulcerosa o Wegeners granulomatosis.

Las condiciones alérgicas representativas para cuyo tratamiento o prevención son útiles los compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 incluyen, pero no se limitan a, anafilaxis, fiebre del heno, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica, asma alérgica, dermatitis atópica, eczema, urticaria, trastornos de las mucosas, trastornos de tejidos y ciertos trastornos gastrointestinales.

Condiciones reumáticas representativas para cuyo tratamiento o prevención son útiles los compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 incluyen, pero no se limitan a, artritis reumatoide, gota, espondilitis anquilosante u osteoartritis.

Afecciones inflamatorias representativas para cuyo tratamiento o prevención son útiles los compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 incluyen, pero no se limitan a, vasculitis no ANCA (anticuerpos anti-neutrófilos citoplásmicos) (por ejemplo, en la que la función GCN2 está asociada con adhesión a neutrófilos, diapedesis y/o activación), psoriasis, asma, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, urticaria crónica, erupciones, anafilaxis, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome del intestino irritable, gota, enfermedad de Crohn, colitis mucosa, colitis ulcerativa, alergia a antígenos intestinales (tales como enteropatía por gluten), diabetes (por ejemplo, diabetes Tipo I y diabetes Tipo II) y obesidad. En algunas realizaciones, la afección inflamatoria es una condición dermatológica, tal como, por ejemplo, psoriasis, urticaria, erupciones, eczema, esclerodermia o dermatitis. En otras realizaciones, la afección inflamatoria es una afección pulmonar inflamatoria, tal como, por ejemplo, asma, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o síndrome de dificultad respiratoria aguda/adulto (SDRA). En otras realizaciones, la afección inflamatoria es una afección gastrointestinal, tal como, por ejemplo, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria intestinal idiopática, síndrome del intestino irritable o colon espástico.

Infecciones representativas para cuyo tratamiento o prevención son útiles los compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 incluyen, pero no se limitan a infecciones bacterianas, parasitarias, priónicas, virales o helmintos.

Cánceres representativos para cuyo tratamiento o prevención son útiles los compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 son útiles para tratar o prevenir incluyen, pero no se limitan a, cáncer de cabeza, cuello, ojo, boca, garganta, esófago, bronquio, laringe, faringe, tórax, hueso, pulmón, colon, recto, estómago, próstata, vejiga urinaria, útero, cuello uterino, mama, ovarios, testículos u otros órganos reproductivos, piel, tiroides, sangre, ganglios linfáticos, riñón, hígado, páncreas, cerebro, sistema nervioso central, tumores sólidos y tumores sanguíneos.

Enfermedades cardiovasculares representativas para cuyo tratamiento o prevención son útiles los compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 incluyen, pero no se limitan a, restenosis, aterosclerosis y sus consecuencias tales como accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, daño isquémico al corazón, pulmón, intestino, riñón, hígado, páncreas, bazo o cerebro.

Condiciones metabólicas representativas para cuyo tratamiento o prevención son útiles los compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 incluyen, pero no se limitan a, obesidad y diabetes (por ejemplo, diabetes de Tipo I y II). Enfermedades neurodegenerativas y neuroinflamatorias representativas que los compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 son útiles para tratar o prevenir incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, virus (por ejemplo, VIH) o encefalitis y daños asociados a bacterias.

La presente invención se refiere específicamente a compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, para el uso en el tratamiento y/o prevención de condiciones inflamatorias, condiciones inmunológicas, enfermedades autoinmunes, afecciones alérgicas, afecciones reumáticas, afecciones trombóticas, cáncer, infecciones, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades neuroinflamatorias, enfermedades cardiovasculares y condiciones metabólicas, comprendiendo los métodos administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad efectiva de un compuesto de la reivindicación 1.

Además, la presente invención se refiere específicamente a compuestos para el uso en el tratamiento y/o la prevención del cáncer,

donde el cáncer por tratar es un tumor sólido o un tumor de la sangre y del sistema inmunitario.

Además, la presente invención se refiere específicamente a compuestos, para el uso en el tratamiento y/o prevención de cáncer, donde el tumor proviene del grupo de leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfática aguda y/o leucemia linfática crónica.

Además, la presente invención se refiere específicamente a compuestos para el uso en el tratamiento y/o prevención de cáncer, en los que el tumor sólido se origina del grupo de tumores del epitelio, la vejiga, el estómago, los riñones, de cabeza y cuello, el esófago, el cuello del útero, la tiroides, el intestino, el hígado, el cerebro, la próstata, el tracto urogenital, el sistema linfático, el estómago, la laringe, los huesos, incluyendo el condosarcoma y el sarcoma de Ewing, células germinales, incluyendo tumores de tejido embrionario y/o el pulmón, del grupo de leucemia monocítica, adenocarcinoma de pulmón, carcinomas de pulmón de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastomas, neurofibroma, angiosarcoma, carcinoma de mama y/o melanoma maligno.

Además, la presente invención se refiere específicamente a compuestos para el uso en el tratamiento y/o prevención de enfermedades seleccionadas del grupo de artritis reumatoide, lupus sistémico, asma, esclerosis múltiple, osteoartritis, lesión isquémica, arteritis de células gigantes, enfermedad inflamatoria intestinal, diabetes, fibrosis quística, psoriasis, síndrome de Sjögrens y rechazo de trasplante de órganos.

Además, la presente invención se refiere específicamente a compuestos para el uso en el tratamiento y/o prevención de enfermedades seleccionadas del grupo de la enfermedad de Alzheimer, síndrome de Down, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis tipo holandés, angiopatía amiloide cerebral, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, demencia frontotemporal, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson. Además, la presente invención se refiere específicamente a compuestos de fórmula I y sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, para el uso en la inhibición de GSK3.

Los compuestos descritos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 se pueden administrar en combinación con otros agentes terapéuticos conocidos, incluyendo agentes anticáncer. Como se usa aquí, el término "agente anticáncer" se refiere a cualquier agente que se administre a un paciente con cáncer con el fin de tratar el cáncer.

El tratamiento anticáncer definido en el presente documento puede aplicarse como terapia única o puede implicar, además del compuesto de la invención, cirugía convencional o radioterapia o quimioterapia. Dicha quimioterapia puede incluir una o más de las siguientes categorías de agentes antitumorales:

(i) agentes antiproliferativos/antineoplásicos/dañinos del ADN y combinaciones de los mismos, tal como se usan en oncología médica, tales como agentes alquilantes (por ejemplo cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, melfalán, cloroambucilo, busulfano y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo antifolatos tales como fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosina arabinósido, hidroxiurea y gemcitabina); antibióticos antitumorales (por ejemplo antraciclinas, como adriamicina, bleomicina, doxorubicina,

daunomicina, epirrubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimetabólicos (por ejemplo alcaloides vinca, como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina, y taxoides, como taxol y taxotere); inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo epipodofilotoxinas, como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán, irinotecán y camptotecina) y agentes citodiferenciadoras (por ejemplo ácido todo trans-retinoico, ácido 13-cis-retinoico y fenretinida);

(ii) agentes citostáticos, tales como antioestrogénicos (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno e yodoxifeno), reguladores negativos del receptor de estrógenos (por ejemplo fulvestrant), antiandrógenos (por ejemplo, bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o LHRH agonistas (por ejemplo goserelina, leuprorelina y buserelina), progesteronas (por ejemplo acetato de megestrol), inhibidores de la aromatasa (por ejemplo como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de la 5 α -reductasa, como la finasterida;

(iii) agentes que inhiben la invasión de células cancerosas (por ejemplo inhibidores de metaloproteinasas, como el marimastat, e inhibidores de la función del receptor del activador del plasminógeno uroquinasa);

(iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento, por ejemplo tales inhibidores incluyen anticuerpos del factor de crecimiento, anticuerpos del receptor del factor de crecimiento (por ejemplo, el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab [HerceptinTM] y el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab [C225]), los inhibidores de la farnesil transferasa, inhibidores de tirosina quinasa e inhibidores de la serina/treonina quinasa, por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo inhibidores de la tirosina quinasa de la familia EGFR, tales como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), por ejemplo inhibidores de la familia de factores de crecimiento derivados de plaquetas y por ejemplo inhibidores de la familia de factores de crecimiento de hepatocitos;

(v) agentes antiangiogénicos, tales como los que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular, (por ejemplo, el anticuerpo antivascular del factor de crecimiento de células endoteliales bevacizumab [AvastinTM], compuestos tales como los descritos en las Solicitudes de Patente Internacional WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354) y compuestos que funcionan por otros mecanismos (por ejemplo, linomida, inhibidores de la función de la integrina $\alpha v \beta 3$ y angiostatina);

(vi) agentes dañinos para los vasos, tales como combretastatina A4 y compuestos descritos en las Solicitudes de Patente Internacionales WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;

(vii) terapias antisentido, por ejemplo las que están dirigidas a las dianas enumeradas anteriormente, tales como ISIS 2503, un antisentido anti-Ras;

(viii) metodologías de terapia génica, incluyendo, por ejemplo, metodologías para la sustitución de genes aberrantes, tales como aberración de p53 o metodologías para BRCA1 o BRCA2, GDEPT aberrantes (terapia con profármacos enzimáticos dirigida a genes), tales como las que utilizan citosina desaminasa, timidina quinasa o una enzima nitrorreductasa bacteriana, y metodologías para aumentar la tolerancia del paciente a quimioterapia o radioterapia, tales como terapia génica de resistencia a múltiples fármacos; y

(ix) metodologías de inmunoterapia, incluyendo, por ejemplo, metodologías ex-vivo e in-vivo para aumentar la inmunogenicidad de células tumorales de pacientes, tales como transfección con citoquinas, tales como interleucina 2, interleucina 4 o factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos, metodologías para disminuir la anergia de las células T, metodologías que utilizan células inmunitarias transfectadas, tales como células dendríticas transfectadas con citoquinas, metodologías que usan líneas de células tumorales transfectadas con citoquinas y metodologías que usan anticuerpos anti-idiotípicos.

Los medicamentos de la Tabla 1 a continuación son combinados preferiblemente, pero no exclusivamente, con los compuestos de la fórmula I.

Tabla 1.		
Agentes alquilantes	Ciclofosfamid	Lomustina
	Busulfan	Procarbazina
	Ifosfamide	Altretamina
	Melflan Hexametilmelamina	Fosfato de estramustina
	Tiotepa	Mecloroetamina
	chloroambucilo	Estreptozocina
	Dacarbazina	Temozolomida
	Carmustina	Semustina
Agentes de platino	Cisplatino	Carboplatino
	Oxaliplatino	ZD-0473 (AnorMED)
	Espiropatino	Lobaplatino (Aetema)
	Carboxifalatoplatino	Satraplatino (Johnson Matthey)
	Tetraplatino	
	Ormiplatino	BBR-3464 (Hoffmann-La Roche)
	Iproplatino	SM-11355 (Sumitomo)
		AP-5280 (Access)
Antimetabolites	Azacitidina	Tomudex
	Gemcitabina	Trimetrexato
	Capecitabina	Deoxocoformicina
	5-fluorouracilo	Fludarabina
	Floxuridina	Pentostatina
	2-clorodesoxiadenosina	Raltitrexed
	6-Mercaptopurina	Hidroxiurea
	6-Tioguanina	Decitabina (SuperGen)
	Citarabina	Clofarabina (Bioenvision)
	2-fluorodesoxicidina	Irofulven (MGI Pharma)
	Metotrexato	DMDC (Hoffmann-La Roche)
	Idatrexato	
		Etinilcitidina (Taiho)

Tabla 1.		
Inhibidores de la Topoisomerasa	Amsacrina Epirubicina Etopósido Tenipósido o mitoxantrona Irinotecan (CPT-11) 7-etil-10-hidroxicamptotecina Topotecan Dexrazoxanet (TopoTarget) Pixantrona (Novuspharma) Análogo de rebecamicina (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharma)	Rubitecan (SuperGen) Mesilato de Exatecan (Daiichi) Quinamed (ChemGenex) Gimatecan (Sigma-Tau) Diflomotecan (Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) Elsamitrucin (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)
Antitumour antibiotics	Dactinomicina (Actinomycin D) Doxorubicina(Adriamycin) Desoxirubicna Valrubicina Daunorubicina (Daunomycin) Epirubicina Terarubicina Idarubicina Rubidazon Plicamicinp Porfiromicina Cianomorfolinodoxorubicina Mitoxantrona (Novantron)	Amonafida Azonafida Antrapirazol Oxantrazol Losoxantrona Sulfato de bleomicina (Blenoxan) Ácido Bleomícínico Bleomicina A Bleomicina B Mitomicina C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)

Tabla 1.		
Agentes Antimitóticos	Paclitaxel	SB 408075 (GlaxoSmithKline)
	Docetaxel	
	Colchicina	E7010 (Abbott)
	Vinblastina	PG-TXL (Cell Therapeutics)
	Vincristina	
	Vinorelbina	IDN 5109 (Bayer)
	Vindesina	A 105972 (Abbott)
	Dolastatina 10 (NCI)	A 204197 (Abbott)
	Rizoxina (Fujisawa)	LU 223651 (BASF)
	Mivobulina (Warner-Lambert)	D 24851 (ASTA Medica)
		ER-86526 (Eisai)
	Cemadotin (BASF)	Combretastatina A4 (BMS)
	RPR 109881A (Aventis)	Isohomohalicondrina-B (PharmaMar)
	TXD 258 (Aventis)	
	Epotilona B (Novartis)	ZD 6126 (AstraZeneca)
	T 900607 (Tularik)	PEG-Paclitaxel (Enzon)
	T 138067 (Tularik)	AZ10992 (Asahi)
	Criptoficina 52 (Eli Lilly)	IDN-5109 (Indena)
	Vinflunina (Fabre)	AVLB (Prescient NeuroPharma)
	Auristatina PE (Teikoku Hormone)	
		Azaepotilon B (BMS)
	BMS 247550 (BMS)	BNP-7787 (BioNumerik)
	BMS 184476 (BMS)	CA-4-prodrug (OXiGENE)
	BMS 188797 (BMS)	Dolastatina-10 (NrH)
	Taxoprexina (Protarga)	CA-4 (OXiGENE)
Inhibidores de la aromatasa	Aminoglutetimida	Exemestano
	Letrozol	Atamestan (BioMedicines)
	Anastrozol	YM-511 (Yamanouchi)
	Formestano	
Inhibidores de la timidilato sintasa	Pemetrexed Lilly)	Nolatrexed (Eximias)
	(Eli ZD-9331 (BTG)	CoFactor™ (BioKeys)

Tabla 1.		
Antagonistas del ADN	Trabectedina (PharmaMar) GlufosfamidA (Baxter International) Albúmina + 32P (Isotope Solutions) Tiymectacina (NewBiotics) Edotreotid (Novartis)	Mafosfamida (Baxter International) Apaziquona (Spectrum Pharmaceuticals) O6-bencilguanina (Paligent)
Inhibidores de la farnesil transferasa	Arglabin (NuOncology Labs) lonafarnib (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Tipifarnib (Johnson & Johnson) Alcohol de Perillyl (DOR BioPharma)
Inhibidores de la bomba	CBT-1 (CBA Pharma) Tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	Zosuquidar Triclorhidrato (Eli Lilly) Biricodar dicitrato (Vertex)
Inhibidores de histona acetiltransferasa	Tacedinalina (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Butirato de pivaloioximetilo (Titan) Depsipeptide (Fujisawa)
Metaloproteinasas inhibidoras de ribonucleósido reductasa	Neovastat (Aeterna Laboratories) Marimastat (British Biotech)	CMT -3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) Tezacitabina (Aventis) Didox (Molecules for Health)
	Maltolato de galio (Titan) Triapin (Vion)	
Agonistas/antagonistas de TNF-alfa	Virulizin (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	Revimid (Celgene)
Antagonistas del receptor de la endotelina A	Atrasentan (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)

Tabla 1.		
Agonistas del receptor del ácido retinoico	Fenretinide (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Liqand)	Alitretinoína (Ligand)
Inmunomoduladores	Interferón Oncófago (Antigenics) GMK (Progenics) Vacuna adenocarcinoma (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Vacunas de Synchronvax (CTL Immuno) Vacuna contra el melanoma (CTL Immuno) Vacuna p21-RAS (Gem-Vax)	Terapia Dexosoma (Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) Vacuna contra el cáncer (Intercell) Norelin (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) β-Aletina (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)
Agentes hormonales y antihormonales	Estrógenos Estrógenos Conjugados Etinilostradiol clorotrianiseno Idenestrol Hodroxoprogesterona	Prednisona Metilprednisolona Prednisolona Aminoglutetimida Leuprolide Goserelina
	caproato Medroxiprogesterona Testosterona Propionato de testosterona Fluoximesterona Metiltestosterona Dietilestilbestrol Megestrol Tamoxifen Toremofin Dexametasona	Leuporelina Bicalutamida Flutamida Octreotide Nilutamida Mitotan P-04 (Novogen) 2-Metoxioestradiol (EntreMed) Arzoxifen (Eli Lilly)

Tabla 1.		
Agentes fotodinámicos	Talaporfin (Light Sciences)	Pd- Bacteriófobo (Yeda)
	Theralux (Theratechnologies)	Lutecio -Texapirina (Pharmacyclics)
	Motexafin-Gadolina (Pharmacyclics)	Hipericina
Inhibidores de tirosina quinasa	Imatinib (Novartis)	Kahalide F (PharmaMar)
	Leflunomida (Sugen/Pharmacia)	CEP-701 (Cephalon)
		CEP-751 (Cephalon)
	ZD1839 (AstraZeneca)	MLN518 (Millenium)
	Erlotinib (Oncogene Science)	PKC412 (Novartis)
		Fenoxodiol O
	Canertjinib (Pfizer)	Trastuzumab (Genentech)
	Esqualamina (Genaera)	C225 (ImClone)
	SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia)	rh-Mab (Genentech)
		MDX-H210 (Medarex)
	ZD4190 (AstraZeneca)	2C4 (Genentech)
	ZD6474 (AstraZeneca)	MDX-447 (Medarex)
	Vatalanib (Novartis)	ABX-EGF (Abgenix)
	PKI166 (Novartis)	IMC-1C11 (ImClone)
	GW2016 (GlaxoSmithKline)	
	EKB-509 (Wyeth)	
	EKB-569 (Wyeth)	
Agentes diversos	SR-27897 (inhibidor de CCK-A, Sanofi-Synthelabo)	BCX-1777 (inhibidor de PNP, BioCryst)
	Tocladesina (agonista del AMP cíclico, Ribapharm)	Ranpirnasa (estimulante de la ribonucleasa, Alfacell)
	Alvocidib (inhibidor de CDK, Aventis)	Galarubicina (inhibidor de la síntesis del ARN, Dong-A)
	CV-247 (inhibidor de COX-2, Ivy Medical)	Tirapazamina (agente redactor, SRI International)
	P54 (inhibidor de COX-2, Phytopharm) CapCell™ (estimulante de CYP450, Bavarian Nordic)	N-Acetilcisteina (agente reductor, Zambon)
	GCS-100 (antagonista de gal3, GlycoGenesys)	R-Flurbiprofeno (inhibidor de NF-kappaB, Encore)
		3CPA (inhibidor de NF-kappaB, Active Biotech)
	G17DT inmunógeno (inhibidor de la gastrina, Aphton)	Seocalcitol (agonista del receptor de vitamina D, Leo)

Tabla 1.		
	Efaproxiral (oxigenador, Allos Therapeutics) PI-88 (inhibidor de la heparanasa, Progen) Tesmilifen (antagonista de la histamina, YM BioSciences) Histamina (agonista del receptor de histamina H2, Maxim)	131-I-TM-601 (antagonista del ADN, TransMolecular) Eflornithin (inhibidor de ODC, ILEX Oncology) Ácido minodróico (inhibidor de osteoclastos, Yamanouchi)
	Tiazofurina (inhibidor de IMPDH, Ribapharm) Cilengitida (antagonista de integrina, Merck KGaA) SR-31747 (antagonista de IL-1, Sanofi-Synthelabo) CCI-779 (inhibidor de mTOR quinasa, Wyeth) Exisulind (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways) CP-461 (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways) AG-2037 (inhibidor de GART, Pfizer) WX-UK1 (inhibidor activador plasminógeno, Willex) PBI-1402 (estimulante de PMN, ProMetic LifeSciences) Bortezomib (inhibidor de proteasoma, Millennium) SRL-172 (estimulante de células T, SR Pharma) TLK-286 (inhibidor de glutational-S transferasa, Telik) PT-100 (agonista del factor de	Indisulam (estimulante de p53, Eisai) Aplidina (inhibidor de PPT, PharmaMar) Rituximab (anticuerpo CD20, Genentech) Gemtuzumab (anticuerpo CD33, Wyeth Ayerst) PG2 (promotor de la hematopoyesis, Pharmagenesis) Immunol™ (enjuague buccal de triclosan, Endo) Triacetiluridina (profármaco uridina, Wellstat) SN-4071 (agente sarcoma, Signature BioScience) TransMID-107™ (inmunotoxina, KS Biomedix) PCK-3145 (promotor de la apoptosis, Procyon) Doranidazole (promotor de la apoptosis, Pola) CHS-828 (agente citotóxico, Leo)

Tabla 1.		
	crecimiento, Point Therapeutics)	Ácido Trans-retínico (diferenciador, NIH)
	Midostaurina (inhibidor de PKC, Novartis)	MX6 (promotor de la apoptosis, MAXIA)
	Briostatina-1 (estimulante de PKC, GPC Biotech)	Apomina (promotor de la apoptosis, ILEX Oncology)
	CDA-II (promotor de la apoptosis, Everlife)	Urocidin (promotor de la apoptosis, Bioniche)
	SDX-101 (promotor de la apoptosis, Salmedix)	Ro-31-7453 (promotor de la apoptosis, La Roche)
	Ceflatonin (promotor de la apoptosis, ChemGenex)	Brostallicin (promotor de la apoptosis, Pharmacia)

Los compuestos divulgados de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 se pueden administrar en combinación con otros agentes terapéuticos conocidos, incluyendo agentes anticáncer. Como se usa aquí, el término "agente anticáncer" se refiere a cualquier agente que se administre a un paciente con cáncer con el fin de tratar el cáncer.

- 5 El tratamiento anticáncer definido anteriormente se puede aplicar como una monoterapia o puede implicar, además de los compuestos descritos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, cirugía convencional o radioterapia o terapia medicinal. Dicha terapia medicinal, por ejemplo una quimioterapia o una terapia dirigida, puede incluir uno o más, pero preferiblemente uno, de los siguientes agentes antitumorales:

Agentes alquilantes

- 10 tales como altretamina, bendamustina, busulfano, carmustina, clorambucilo, clormetina, ciclofosfamida, dacarbazina, ifosfamida, improsulfano, tosilato, lomustina, melfalan, mitobronitol, mitolactol, nimustina, ranimustina, temozolomida, tiotepa, treosulfan, mechlorretamina, carboquona; apaziquona, fotemustina, glufosfamida, palifosfamida, pipobromano, trofosfamida, uramustina, TH-302⁴, VAL-083⁴;

Compuestos de platino

- 15 tales como carboplatino, cisplatino, eptaplatino, hidrato de miriplatino, oxaliplatino, lobaplatino, nedaplatino, picoplatino, satraplatino; lobaplatino, nedaplatino, picoplatino, satraplatino;

Agentes que alteran el ADN

tales como amrubicina, bisantreno, decitabina, mitoxantrona, procarbazona, trabectedina, clofarabina; amsacrina, brostallicina, pixantrona, larmustina^{1,3};

- 20 Inhibidores de la topoisomerasa

tales como etopósido, irinotecán, razoxano, sobuzoxano, tenipósido, topotecán; amonafida, belotecán, acetato de eliptino, voreloxina;

Modificadores de microtúbulos

- 25 tales como cabazitaxel, docetaxel, eribulina, ixabepilona, paclitaxel, vinblastina, vincristina, vinorelbina, vindesina, vinflunina;

fosbretabulina, tesetaxel;

Antimetabolitos

tales como asparaginasa³, azacitidina, levofolinato de calcio, capecitabina, cladribina, citarabina, enocitabina, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo, gemcitabina, mercaptopurina, metotrexato, nelarabina, pemetrexed,

pralatrexato, azatioprina, tioguanina, carmofur;

doxifluridina, elacitarabina, raltitrexed, sapacitabina, tegafur^{2,3}, trimetrexato;

Antibióticos anticáncer

- 5 tales como bleomicina, dactinomicina, doxorubicina, epirubicina, idarrubicina, levamisol, miltefosina, mitomicina C, romidepsina, estreptozocina, valrubicina, zinostatina, zorrubicina, daunorubicina, plicamicina; aclarrubicina, peplomycin, pirarubicina;

Hormonas/Antagonistas

- 10 tales como abarelix, abiraterona, bicalutamida, buserelina, calusterona, clorotrianiseno, degarelix, dexametasona, estradiol, fluocortolona fluoximesterona, flutamida, fulvestrant, goserelina, histrelina, leuprorelina, megestrol, mitotano, nafarelina, nandrolona, nilutamida, octreotide, prednisolona, raloxifeno, tamoxifeno, tirotrópina alfa, toremifeno, trilostano, triptorelina, dietilestilbestrol; acolbifeno, danazol, deslorelina, epitostanol, orteronel, enzalutamida^{1,3};

Inhibidores de la aromataza

tales como aminoglutetimida, anastrozol, exemestano, fadrozol, letrozol, testolactona;

formestano;

- 15 Inhibidores de la quinasa de molécula pequeña

tales como crizotinib, dasatinib, erlotinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, regorafenib, ruxolitinib, sorafenib, sunitinib, vandetanib, vemurafenib, bosutinib, gefitinib, axitinib;

- 20 afatinib, alisertib, dabrafenib, dacomitinib, dinaciclib, dovitinib, enzastaurina, nintedanib, lenvatinib, linifanib, linsitinib, masitinib, midostaurina, motesanib, neratinib, orantinib, perifosina, ponatinib, radotinib, rigosertib, tipifarnib, tivantinib, tivozanib, trametinib, pimasertib, alaninato de brivanib, cediranib, apatinib⁴, cabozantinib S-malato^{1,3}, ibrutinib^{1,3}, icotinib⁴, buparlisib², cipatinib⁴, cobimetinib^{1,3}, idelalisib^{1,3}, fedratinib¹, XL-647⁴;

Fotosensibilizadores

tales como metoxsalen³;

porfímero de sodio, talaporfina, temoporfina;

- 25 Anticuerpos

tales como alemtuzumab, besilesomab, brentuximab vedotin, cetuximab, denosumab, ipilimumab, ofatumumab, panitumumab, rituximab, tositumomab, trastuzumab, bevacizumab, pertuzumab^{2,3};

- 30 catumaxomab, elotuzumab, epratuzumab, farletuzumab, mogamulizumab, necitumumab, nimotuzumab, obinutuzumab, ocaratuzumab, oregovomab, ramucirumab, rilotumumab, siltuximab, tocilizumab, zalutumumab, zanolimumab, matuzumab, dalotuzumab^{1,2,3}, onartuzumab^{1,3}, racotumomab¹,

tabalumab^{1,3}, EMD-5257974, nivolumab^{1,3};

Citoquinas

tales como aldesleucina, interferón alfa2, interferón alfa2a³, interferón alfa2b^{2,3}; celmoleucina, tasonermina, teceleucina, oprelvekin^{1,3}, interferón beta - 1a⁴ recombinante;

- 35 Conjugados de fármacos

tales como denileukin diftotox, ibritumomab tiuxetan, iobenguane 1123, prednimustina, trastuzumab emtansina, estramustina, gemtuzumab, ozogamicina, aflibercept; cintredekin besudotox, edotreotide, inotuzumab ozogamicina, naptumomab estafenatox, oportuzumab monatox, tecnecio (99 mTc) arcitumomab^{1,3}, vintafolida^{1,3};

Vacunas

- 40 tal como sipuleucel³; vitespen³, emepipimut-S³, oncoVAX⁴, rindopepimut³, troVax⁴, MGN-1601⁴, MGN-1703⁴;

Diversos

alitretinoína, bexaroteno, bortezomib, everolimus, ácido ibandronico, imiquimod, lenalidomida, lentinan, metirosina, mifamurtida, ácido pamidronico, pegaspargasa, pentostatina, sipuleucel³, sizofiran, tamibaroteno, temsirolimus, talidomida, tretinoína, vismodegib, ácido zoledrónico, vorinostat;

celecoxib, cilengitide, entinostat, etanidazol, ganetaspib, idronoxil, iniparib, ixazomib, lonidamina, nimorazol, panobinostat, peretinoin, plitidepsina, pomalidomida, procodazol, ridaforolimus, tasquinimod, telotristat, timalfasin, tirapazamina, tosedostat, trabedersen, ubenimex, valspodar, gendicine⁴, picibanil⁴, reolisina⁴, clorhidrato de retaspimicina^{1,3}, trebananib^{2,3}, virulizina⁴, carfilzomib^{1,3}, endostatina⁴, immucothel⁴, belinostat³, MGN-1703⁴;

5 1 Prop. INN (Propuesta de Denominación Común Internacional)

2 Rec. DCI (Nombres comunes internacionales recomendados)

3 USAN (nombre adoptado por los Estados Unidos)

4 no INN.

Las siguientes abreviaturas se refieren respectivamente a las siguientes definiciones:

- 10 aq (acuoso), h (hora), g (gramo), L (litro), mg (miligramo), MHz (Megahertz), min. (minuto), mm (milímetro), mmol (milimol), mM (milimolar), p.f. (punto de fusión), eq (equivalente), ml (mililitro), μ l (microlitro), ACN (acetonitrilo), AcOH (ácido acético), CDCl₃ (cloroformo deuterado), CD₃OD (metanol deuterado), CH₃CN (acetonitrilo) c-hex (ciclohexano), DCC (diciclohexilcarbodiimida), DCM (diclorometano), DIC (diisopropilcarbodiimida), DIEA (diisopropiletilamina), DMF (dimetilformamida), DMSO (dimetilsulfóxido), DMSO-d₆ (dimetilsulfóxido deuterado), EDC (1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida), ESI (ionización por electroaspiración), EtOAc (acetato de etilo), Et₂O (éter dietílico), EtOH (etanol), HATU (dimetilamino-[[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)-metileno]-dimetil-amonio hexafluorofosfato), HPLC (Cromatografía Líquida de Alto Rendimiento), i-PrOH (2-propanol), K₂CO₃ (carbonato de potasio), LC (Cromatografía líquida), MeOH (metanol), MgSO₄ (sulfato de magnesio), MS (espectrometría de masas), MTBE (metil tert-butil éter), NaHCO₃ (bicarbonato de sodio), NaBH₄ (borohidruro de sodio), NMM (N-metilmorfolina), RMN (Resonancia Magnética Nuclear), PyBOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitris-pirrolidino-fosfonio), RT (temperatura ambiente), Rt (tiempo de retención), SPE (extracción en fase sólida), TBTU (tetrafluoroborato de 2-(1-H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio), TEA (triethylamina), TFA (ácido trifluoroacético), THF (tetrahidrofurano), TLC (Cromatografía en capa delgada), UV (ultravioleta).

Descripción de los ensayos in vitro

25 GCN2: Principio y condiciones del ensayo

Este ensayo puede cuantificar la actividad de la serina quinasa GCN2 (control general no-desreprimible-2).

Esta quinasa está implicada en el metabolismo de estrés de las células. Se activa al morir por falta de alimento (agotamiento de aminoácidos). Su sustrato natural es eIF2a (factor de iniciación eucariótica 2 subunidad alfa), un factor de traducción, que se activa (fosforilado) por GCN2 en caso de un cuello de botella de aminoácidos en las células. Esto a su vez conduce a una suspensión de la síntesis de proteínas. La inhibición de GCN2 resulta en la detención de este mecanismo: La célula no puede detener la producción de proteínas por estrés por "hambre".

El ensayo se lleva a cabo en dos etapas: la reacción enzimática y la etapa de detección. En el primer paso GCN2 se incubaba con ATP 10 μ M y 80 nM del sustrato eIF2alfa marcado con GFP a temperatura ambiente.

35 La reacción enzimática se detiene mediante la adición de EDTA. La cantidad de eIF2alfa fosforilada se determina mediante TRFRET (Lanthascreen): Se forma un complejo que consiste de anticuerpo y fosfo-eIF2a marcado con GFP, que permite un FRET por excitación a 340 nm.

La actividad de GCN2 es directamente proporcional a la relación de unidades de fluorescencia a la longitud de onda de emisión de 520 nm (longitud de onda sensible al fosféptido = emisión de GFP) con respecto a las unidades a 495 nm (longitud de onda de referencia = emisión de quelato de terbio).

40 Concentraciones finales en la reacción enzimática

Hepes, pH 7.0	50 mM
MgCl ₂	10 mM
MnCl ₂	5 mM
BSA	0.1%
45 DMSO	1%
ATP	10 μ M
DTT	2 mM
GFP-eIF2a	80 nM (sustrato)

GCN2 30 nM (enzima)

Procedimiento de ensayo

4 uL solución de enzima (en regulador de ensayo)

1.5 uL compuesto (en regulador de dilución de cmpd/DMSO al 6.3%),

5 Incubación 20 minutos a TA

4 uL sustrato/mezcla de ATP (en regulador de ensayo)

Incubación 90 minutos a TA

10 uL mezcla de parada/detección (en regulador de dilución de anticuerpo)

Incubación 60 minutos a TA

10 Lectura Lanthascreen 340/495/520

Ensayo celular para la determinación de actividades de los compuestos

Se sembraron células U2OS humanas (2000 células/pozo) en placas de 384 pozos y se incubaron durante 20 horas.

Al día siguiente, las células se tratan con los compuestos de ensayo y se incuban durante 2 horas. A continuación, se añade triptofanol, a una concentración final de 600 µM, a las células y se incuban durante 30 minutos.

15 El análisis de las actividades de GCN2 celular se realiza mediante inmunocitoquímica. En pocas palabras, las células se fijan en las superficies de los pozos por formaldehído y se permeabilizan con Triton X-100. El anticuerpo primario (anti-fosfo-eIF2alpha (Ser51, Cell Signalling Technology, #3398) se incuba en las células tratadas durante 20 horas, seguido de una incubación de 60 minutos del anticuerpo secundario (anticuerpo IgG-Alexa 488; Molecular Probes # 11008). El análisis y la cuantificación de la GCN2 fosforilada se realiza mediante el escaneado de las placas en el sistema Acumen Explorer (TTPLabtech) Los datos obtenidos se normalizan frente a los pozos de control no tratados (DMSO solamente) y se expresan como % de valores de efecto. La determinación de los valores de IC₅₀ se realiza utilizando el software Graph Pad Prism.

GSK3α

25 Se incubó GSK3α (h) con MOPS 8 mM pH 7.0, EDTA 0.2 mM, YRRAAVPPSPSLSRHSSPHQS(p)EDEEE 20 µM (péptido de fósforo GS2), Mg-acetato 10 mM y [gamma-33P-ATP] (actividad específica aproximadamente 500 cpm/Pmol, concentración según se requiera). La reacción se inicia por la adición del MgATP. Después de la incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detiene mediante la adición de una solución de ácido fosfórico al 3%. Luego se siembran 10 µl de reacción sobre un matraz de filtro P30 y se lavan tres veces durante 5 minutos en ácido fosfórico 50 mM y una vez en metanol antes de secar y contar por centelleo. El ensayo se realiza con ATP o Km ATP 10 µM. La concentración de ATP utilizada para el protocolo de Km ATP es ATP 10 µM, mientras que la KM ATP real para GSK3α (h) es de 10 µM.

GSK3β

35 Se incubó GSK3β (h) con MOPS 8 mM pH 7.0, EDTA 0.2 mM, YRRAAVPPSPSPSLSRHSSPHQS(p)EDEEE 20 µM (péptido de fósforo GS2), Mg-acetato 10 mM y [gamma-33P-ATP] (actividad específica aproximadamente 500 cpm/Pmol, concentración según se requiera). La reacción se inicia por la adición del MgATP. Después de la incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detiene mediante la adición de una solución de ácido fosfórico al 3%. Después se manchan 10 µl de reacción sobre un matraz de filtro P30 y se lavan tres veces durante 5 minutos en ácido fosfórico 50 mM y una vez en metanol antes de secar y contar por centelleo. El ensayo se realiza con ATP o Km ATP 10 µM. La concentración de ATP utilizada para el protocolo de Km ATP es ATP 10 µM, mientras que la KM ATP real para GSK3β (h) es de 10 µM.

¹H RMN:

Bruker 400 o 500 MHz

Condiciones A de HPLC/MS

Columna: Chromolith Performance ROD RP-18e, 50 x 4.6 mm²

45 Gradiente: A:B = 96:4 a 0:100 en 2.8 min

Caudal: 2.40 ml/min

Eluyente A: agua + ácido fórmico al 0.05%

Eluyente B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0.04%

Longitud de onda: 220 nm

Espectroscopía de masas: modo positivo

5 Condiciones B de HPLC/MS

Columna: Chromolith Performance ROD RP-18e, 100 x 3 mm²

Gradiente: A:B = 99:1 a 0:100 en 1.8 min

Caudal: 2.0 ml/min

Eluyente A: agua + ácido fórmico al 0.05%

10 Eluyente B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0.04%

Longitud de onda: 220 nm

Espectroscopía de masas: modo positivo

Condiciones C de HPLC/MS

Columna: Chromolith Performance ROD RP-18e, 100 x 3 mm²

15 Gradiente: A:B = 99:1 a 0:100 en 3.5 min

Caudal: 2.0 ml/min

Eluyente A: agua + ácido fórmico al 0.05%

Eluyente B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0.04%

Longitud de onda: 220 nm

20 Espectroscopía de masas: modo positivo

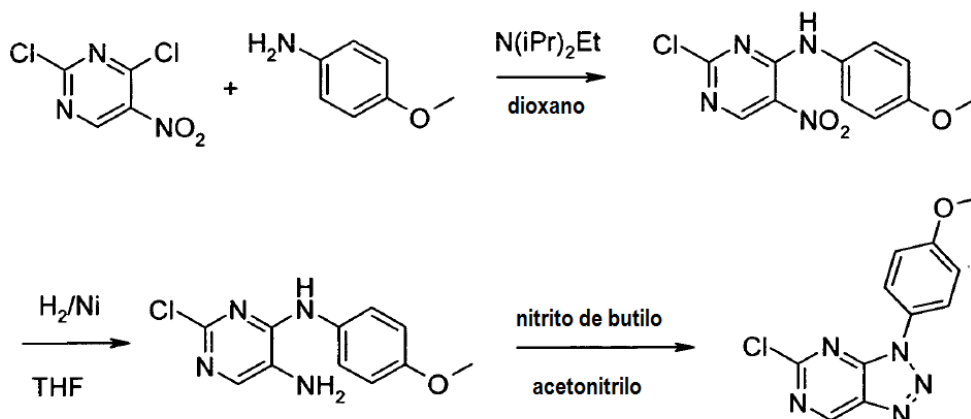
Anteriormente y en lo que sigue, todas las temperaturas se indican en °C. En los siguientes ejemplos, "tratamiento convencional" significa: se añade agua si es necesario, el pH se ajusta, si es necesario, a valores entre 2 y 10, dependiendo de la constitución del producto final, la mezcla se extrae con acetato de etilo o diclorometano, se separan las fases, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se evapora, y el residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice y/o por cristalización. Valores de R_f en gel de sílice; eluyente: acetato de etilo/metanol 9:1.

25

Ejemplos

Preparación de productos intermedios

Síntesis de 5-cloro-3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina

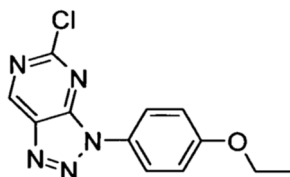


A una solución de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina (5.82 g, 30 mmol) en dioxano (90 ml) se añade N-etildiisopropilamina (5.61 ml, 33 mmol) lentamente y bajo enfriamiento externo con hielo. A continuación, todavía bajo enfriamiento, se añade lentamente una solución de p-anisidina (4.06 g, 33 mmol) en dioxano (12 ml). La mezcla de reacción se agita durante 3 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evapora y el residuo se recoge en agua (100 ml). El sólido se separa por filtración, se lava con agua y se seca al vacío para proporcionar (2-cloro-5-nitropirimidin-4-il)-(4-metoxifenil)-amina como cristales color naranja; HPLC/MS 1.94 min (B), [M+H] 281; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.35 (s, 1 H), 9.11 (s, 1 H), 7.46 - 7.39 (m, 2H), 7.03 - 6.96 (m, 2H), 3.79 (s, 3H).

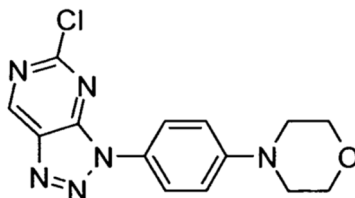
Una solución de (2-cloro-5-nitropirimidin-4-il)-(4-metoxi-fenil)-amina (8.13 g, 29.0 mmol) en THF (90 ml) se hidrogena con esponja de níquel como catalizador (2.0 g) a temperatura ambiente y bajo presión atmosférica. El catalizador se separa por filtración y el filtrado se evapora. El residuo se somete a cromatografía en una columna de gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo como eluyente para dar 2-cloro-N4-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-4,5-diamina como un sólido marrón rojizo; HPLC/MS 1.68 min (B), [M+H] 251; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8.51 (s, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 2H), 7.60 (s, 1 H), 7.58 - 7.49 (m, 2H), 6.99 - 6.91 (m, 2H), 5.19 (s, 2H), 3.76 (s, 3H).

A una solución de 2-cloro-N4-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-4,5-diamina (2.59 g, 10.3 mmol) en acetonitrilo (22 ml) se añade nitrito de butilo (1.81 ml, 15.5 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante 1 hora a 80°C. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se evapora. El residuo se somete a cromatografía sobre una columna de gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo como eluyente para dar 5-cloro-3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina como cristales blanquecinos; HPLC/MS 2.23 min (A), [M+H] 262; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 9.82 (s, 1H), 7.93 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 9.0 Hz, 2H) 3H).

Los compuestos siguientes se preparan de manera análoga:

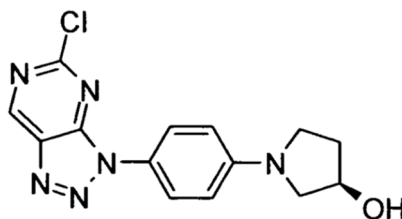


5-cloro-3-(4-etoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina; polvo gris; HPLC/MS 2.87 min (C), [M+H] 276;



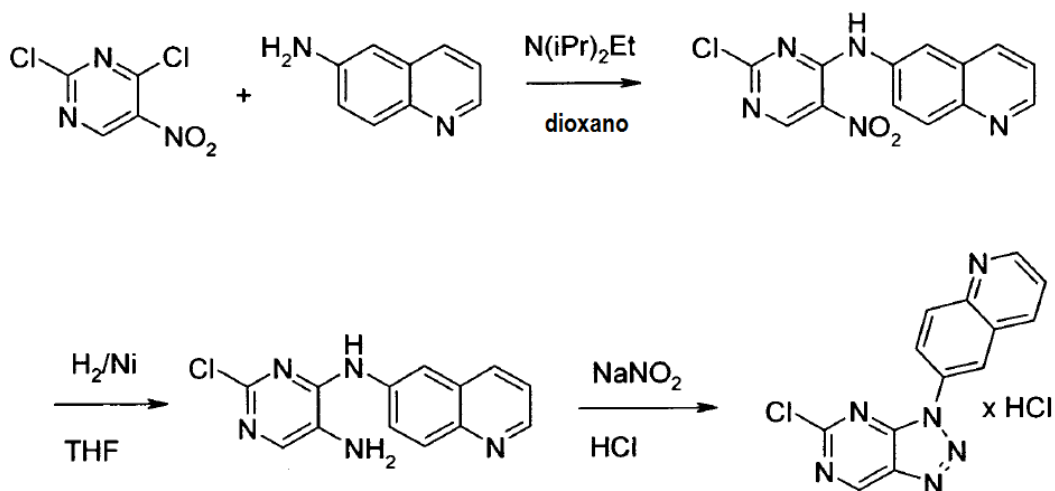
5-cloro-3-(4-morfolin-4-il-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina; sólido amarillo;

HPLC/MS 1.87 min (B), [M+H] 317; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 9.80 (s, 1H), 7.88 - 7.80 (m, 2H), 7.26 - 7.19 (m, 2H), 3.82 - 3.75 (m, 4H), 3.29 - 3.22 (m, 4H);



(R)-1-[4-(5-cloro-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-fenil]-pirrolidin-3-ol, sólido amarillo; HPLC/MS 1.76 min (B), [M+H] 317; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 9.78 (s, 1 H), 7.73 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.76 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.00 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.45 (m, 1 H), 3.50 (dd, J = 10.3, 4.8 Hz, 1 H), 3.47 - 3.34 (m, 2H), 3.21 - 3.14 (m, 1H), 2.09 (dtd, J = 13.2, 8.5, 4.8 Hz, 1H), 2.01 - 1.90 (m, 1H).

Síntesis de clorhidrato de 6-(5-cloro[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-quinolina

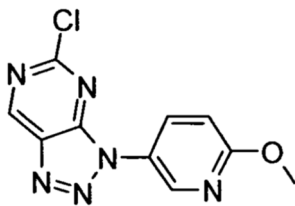


A una solución de 6-aminoquinolina (401 mg, 2.78 mmol) en dioxano (15 ml) se añade 2,4-dicloro-5-nitropirimidina (491 mg, 2.53 mmol) lentamente y bajo enfriamiento externo con hielo. A continuación, todavía bajo enfriamiento, se añade lentamente N-etildiisopropilamina (0.47 ml, 2.78 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 3 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evapora y el residuo se recoge en agua. El sólido se separa por filtración, se lava con agua y se seca al vacío para proporcionar (2-cloro-5-nitropirimidin-4-il)-quinolin-6-il-amina en forma de cristales color naranja; HPLC/MS 1.67 min (A), [M+H] 302.

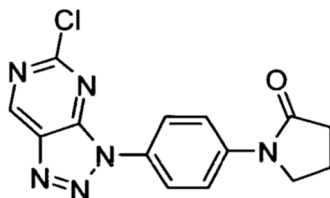
Se hidrogena una solución de (2-cloro-5-nitropirimidin-4-il)-quinolin-6-il-amina (793 mg, 2.63 mmol) en THF (20 ml) con esponja de níquel como catalizador (1.0 g) a temperatura ambiente y bajo presión atmosférica. Después de 20 horas, el catalizador se separa por filtración y el filtrado se evapora para dar 2-cloro-N4-quinolin-6-il-pirimidin-4,5-diamina como cristales marrón rojizos; HPLC/MS 1.27 min (A), [M+H] 272.

A una suspensión de 2-cloro-N4-quinolin-6-il-pirimidin-4,5-diamina (562 mg, 2.07 mmol) en ácido clorhídrico acuoso al 37% (9 ml) se añade nitrito de sodio (286 mg, 4.14 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. Se evapora la mezcla de reacción. El residuo se tritura con heptano para proporcionar clorhidrato de 6-(5-cloro-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-quinolina crudo, que se utiliza como tal para las siguientes reacciones; HPLC/MS 1.91 min (A), [M+H] 283.

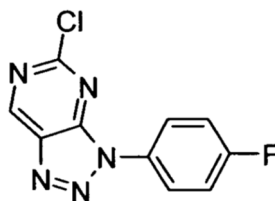
Los compuestos siguientes se preparan de manera análoga:



5-cloro-3-(6-metoxi-piridin-3-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina; cristales de color marrón claro; HPLC/MS 2.50 min (C), [M+H] 263;

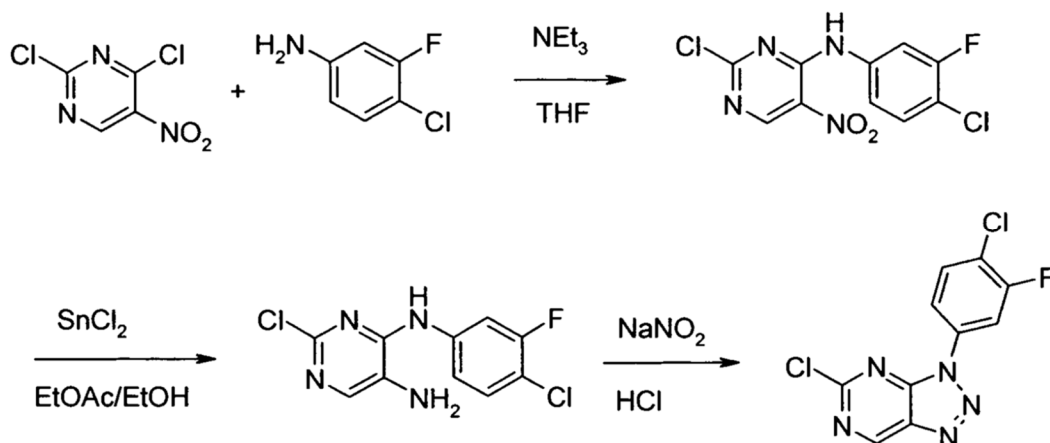


1-[4-(5-cloro[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-fenil]-pirrolidin-2-ona; HPLC/MS 1.73 min (B), [M+H] 315;



5-cloro-3-(4-fluoro-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina; HPLC/MS 2.25 min (A), [M+H]⁺ 250; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 9.85 (s, 1H), 8.11 (dd, J = 9.0, 4.8 Hz, 2H), 7.59 (t, J = 8.7 Hz, 2H).

Síntesis de 5-cloro-3-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



5

A una solución de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina (1.04 g, 5.36 mmol) en THF (20 ml) se añade lentamente 4-cloro-3-fluorofenilamina (678 mg, 4.66 mmol) y bajo enfriamiento externo con hielo. A continuación, todavía bajo enfriamiento, se añade lentamente una solución de trietilamina (0.65 ml, 4.66 mmol) en THF (5 ml). La mezcla de reacción se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. Los sólidos se separan por filtración y se lavan con THF. El filtrado se evapora y cristaliza en metanol para dar la (4-cloro-3-fluoro-fenil)-(2-cloro-5-nitro-pirimidin-4-il)-amina en forma de cristales amarillos; HPLC/MS 2.98 min (C), [M+H]⁺ 303.

10

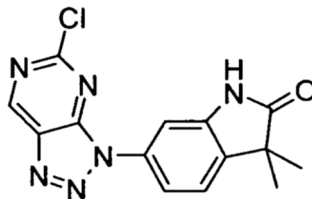
A una solución de 1.28 g (4.23 mmol) de (4-cloro-3-fluoro-fenil)-(2-cloro-5-nitro-pirimidin-4-il)-amina en una mezcla de acetato de etilo (17 ml) y etanol (12 ml) se añade cloruro de estaño(II) (4.01 g, 21.2 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante 2 horas a 70°C. La mezcla de reacción se basicifica con solución saturada de carbonato de sodio, se filtra sobre una almohadilla de Celita y el residuo se lava con acetato de etilo. La fase orgánica del filtrado se separa, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se somete a cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente para dar 2-cloro-N4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-pirimidin-4,5-diamina como cristales marrones; HPLC/MS 2.60 min (C), [M+H]⁺ 273.

15

A una suspensión de clorhidrato de 2-cloro-N4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-pirimidin-4,5-diamina (617 mg, 2.26 mmol) en ácido clorhídrico acuoso al 37% (10 ml) se añade nitrito de sodio (312 mg, 4.53 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añade hielo a la mezcla de reacción. El precipitado resultante se separa por filtración, se lava con agua y se seca al vacío para proporcionar 5-cloro-3-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina como un polvo marrón; HPLC/MS 3.03 min (C), [M+H]⁺ 284.

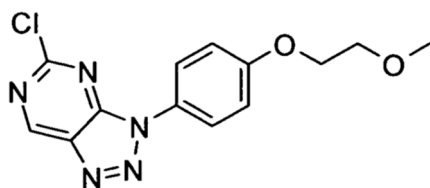
20

Los compuestos siguientes se preparan de manera análoga:

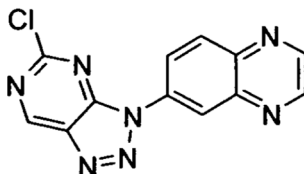


25

6-(5-cloro[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona; polvo beige; HPLC/MS 2.00 min (A), [M+H]⁺ 315;

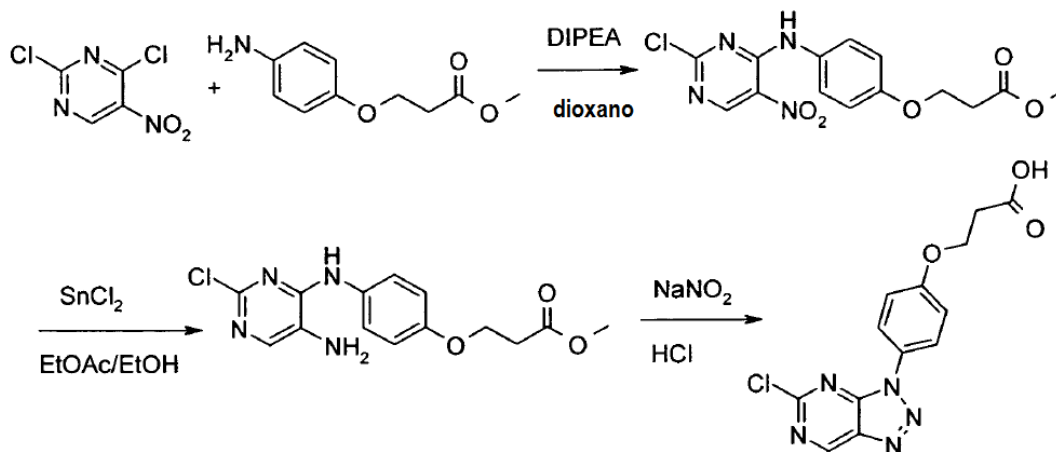


5-cloro-3-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina; polvo beige; HPLC/MS 2.15 min (A), [M+H] 306;



5 6-(5-cloro[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-quinoxalina; polvo amarillo; HPLC/MS 1.93 min (A), [M+H] 284;

Síntesis de ácido 3-[4-(5-cloro-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-fenoxi]-propiónico

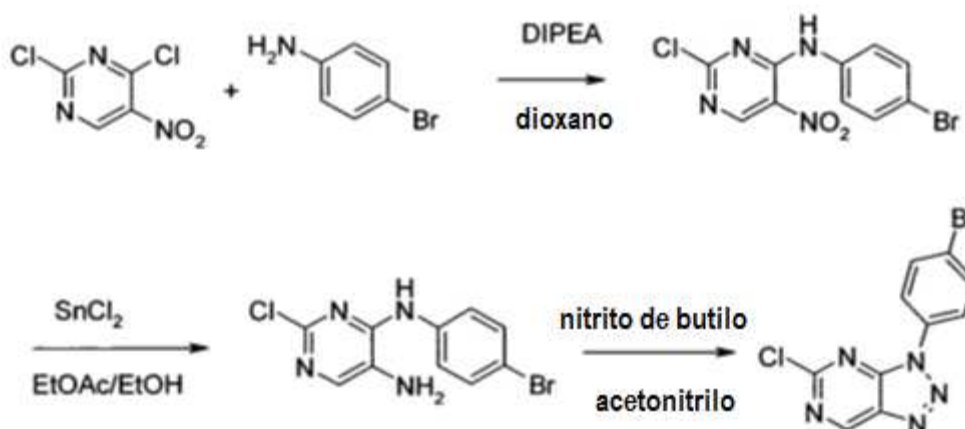


10 A una solución de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina (1.02 g, 5.25 mmol) en THF (20 ml) se añade éster metílico del ácido 3-(4-amino-fenoxi)-propiónico (1.02 g, 5.25 mmol) lentamente y bajo enfriamiento externo con hielo. A continuación, todavía bajo enfriamiento, se añade lentamente diisopropiletilamina (1.07 ml, 6.30 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. Los sólidos se separan por filtración y se lavan con THF. El filtrado se evapora y el residuo se somete a cromatografía en una columna de gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo como eluyente para dar éster metílico del ácido 3-[4-(2-cloro-5-nitro-pirimidin-4-ilamino)-fenoxi]-propiónico como cristales rojo oscuro; HPLC/MS 2.73 min (C), [M+H] 353.

15 A una solución de éster metílico del ácido 3-[4-(2-cloro-5-nitropirimidin-4-ilamino)-fenoxi]-propiónico (1.54 g, 4.37 mmol) en una mezcla de acetato de etilo (20 ml) y etanol (5 ml) se añade cloruro de estaño (II) (2.49 g, 13.1 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante 1 hora a 70°C. La mezcla de reacción se basicifica con solución saturada de carbonato de sodio, se filtra sobre una almohadilla de Celite y el residuo se lava con acetato de etilo. La fase orgánica del filtrado se separa, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se somete a cromatografía en una
20 columna de gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo como eluyente para dar éster metílico del ácido 3-[4-(5-amino-2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-fenoxi]-propiónico como un aceite marrón, que se cristaliza en reposo; HPLC/MS 2.24 min (C), [M+H] 323.

25 A una suspensión de éster metílico del ácido 3-[4-(5-amino-2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-fenoxi]-propiónico (1.39 g, 4.30 mmol) en ácido clorhídrico acuoso al 37% (13 ml) se añadió nitrito de sodio (594 mg, 8.61 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Se añade hielo a la mezcla de reacción. El precipitado resultante se separa por filtración, se lava con agua y se seca al vacío para proporcionar 3-[4-(5-cloro-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-fenoxi]-propiónico como un polvo amarillo claro; HPLC/MS 2.33 min (C), [M+H] 320.

Síntesis de 3-(4-bromo-fenil)-5-cloro-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina

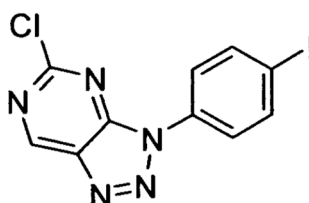


A una solución de 4-bromoanilina (3.78 g, 22.0 mmol) en dioxano (100 ml) se añade 2,4-dicloro-5-nitropirimidina (3.88 g, 20 mmol) lentamente y bajo enfriamiento externo con hielo. A continuación, todavía bajo enfriamiento, se añade lentamente diisopropiletilamina (3.74 ml, 22.0 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. Los sólidos se separan por filtración y se lavan con THF. El filtrado se recoge en agua, los sólidos se separan por filtración, se lavan con agua y se secan al vacío para proporcionar (4-bromo-fenil)-(2-cloro-5-nitro-pirimidin-4-il)-amina; HPLC/MS 2.08 min (B), [M+H] 331.

A una solución de (4-bromo-fenil)-(2-cloro-5-nitro-pirimidin-4-il)-amina (5.97 g, 18.13 mmol) en una mezcla de acetato de etilo (100 ml) y etanol (50 ml) se añade cloruro de estaño (II) (10.3 g, 54.4 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante 1 hora a 70°C. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se basifica con solución saturada de carbonato de sodio, se filtra sobre una almohadilla de Celite y el residuo se lava con acetato de etilo. La fase orgánica del filtrado se separa, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se somete a cromatografía en una columna de gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo como eluyente para dar N4-(4-bromo-fenil)-2-cloro-pirimidin-4,5-diamina como un polvo de color marrón claro; HPLC/MS 1.86 min (B), [M+H] 301.

A una solución de N4-(4-bromo-fenil)-2-cloro-pirimidin-4,5-diamina (3.33 g, 11.1 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se añade nitrito de butilo (1.72 g, 16.7 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante 1 hora a 70°C. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se evapora. El residuo se somete a cromatografía sobre una columna de gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo como eluyente para dar 3-(4-bromofenil)-5-cloro-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d] pirimidina como un polvo marrón; HPLC/MS 2.09 min (B), [M+H] 312.

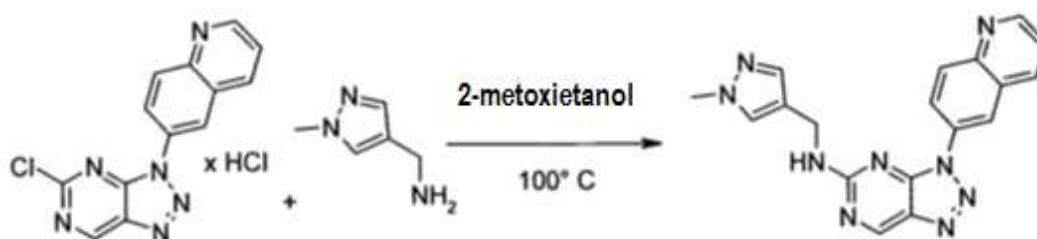
El siguiente compuesto se sintetiza de manera análoga:



5-cloro-3-(4-yodo-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina; HPLC/MS 3.10 min (C), [M+H] 358.

Ejemplo 1

Síntesis de (1-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-(3-quinolin-6-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)-amina ("B1")

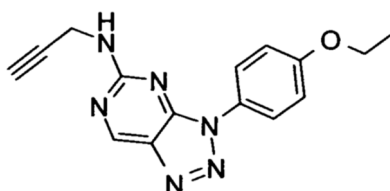


Una solución de clorhidrato de 6-(5-cloro[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-quinolina crudo (85 mg, aproximadamente 0.15 mmol) y (1-metilpirazol-4-il)metanamina (18.4 mg, 0.17 mmol) en 2-metoxietanol (5 ml) se calienta a 100°C y se agita a esta temperatura durante 2 horas. La mezcla de reacción se evapora y el residuo se somete a cromatografía

5

Los compuestos siguientes se preparan de manera análoga:

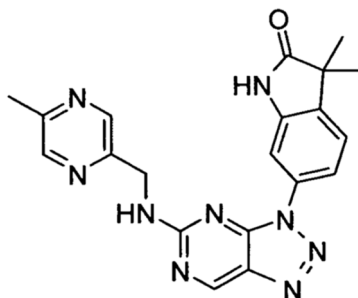
[3-(4-etoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-prop-2-inil-amina (A1)



HPLC/MS 2.71 min (C), [M+H]⁺ 295; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 9.30 (s, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.07 (s, 2H), 7.21 - 7.14 (m, 2H), 4.19 - 4.09 (m, 4H), 3.06 (s, 1 H), 1.38 (t, J=7.0, 3H);

15

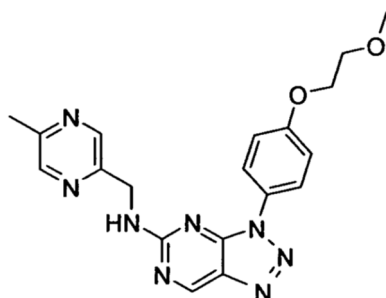
3,3-dimetil-6-[5-[(5-metil-pirazin-2-ilmetil)-amino]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-3-il]1,3-dihidro-indol-2-ona ("B2")



HPLC/MS 1.83 min (A), [M+H]⁺ 402; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.61 (s, 1 H), 9.29 (s, 1 H), 8.84 - 8.71 (m, 1 H), 8.59 (s, 1 H), 8.52 - 8.44 (m, 1H), 7.73 - 7.60 (m, 2H), 7.55 - 7.45 (m, 1 H), 4.77 - 4.67 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.32 (s, 6H);

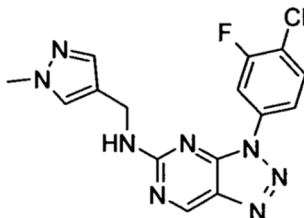
20

[3-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-(5-metil-pirazin-2-ilmetil)-amina ("B3")



HPLC/MS 1.90 min (A), [M+H] 393; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 9.28 (s, 1 H), 8.76 - 8.69 (m, 1 H), 8.56 - 8.43 (m, 2H), 7.99 - 7.82 (m, 2H), 7.23-7.10 (m, 2H), 4.76 - 4.62 (m, 2H), 4.21 - 4.17 (m, 2H), 3.72 - 3.69 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.45 (s, 3H);

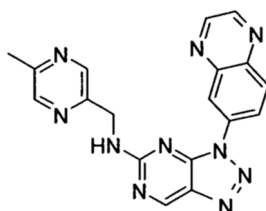
[3-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-(1-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-amina ("B4")



5

HPLC/MS 2.70 min (C), [M+H] 359; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 9.27 (s, 1 H), 8.60 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 10.6, 2.4 Hz, 1 H), 8.16 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.91 (t, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 4.41 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H);

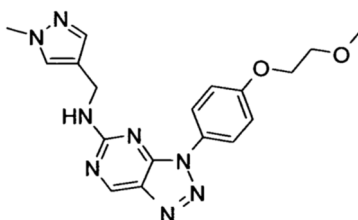
(5-metil-pirazin-2-ilmetil)-(3-quinoxalin-6-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)-amina ("B5")



10

HPLC/MS 1.79 min (A), [M+H] 371; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 9.38 (s, 1 H), 9.08 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 9.05 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 8.94 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.86 (s, 1 H), 8.64 (s, 2H), 8.53 (s, 1 H), 8.34 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H);

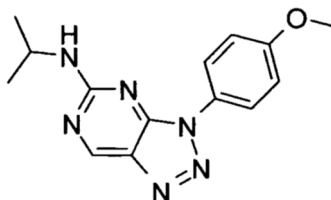
{3-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-(1-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-amina ("B6")



15

HPLC/MS 1.91 min (A), [M+H] 381; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 9.22 (s, 1 H), 8.38 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.22 (m, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.19 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.73 - 3.67 (m, 2H), 3.33 (s, 3H);

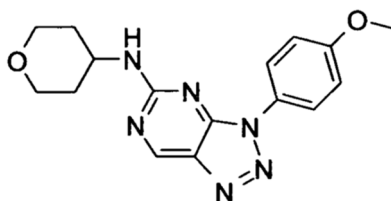
Isopropil-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-amina ("A2")



20

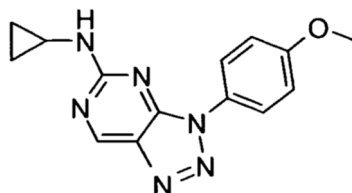
HPLC/MS 1.98 min (B), [M+H] 285; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 9.26 - 9.19 (m, 1 H), 8.08 - 7.93 (m, 3H), 7.19 (d, J =8.9, 2H), 4.28 - 4.06 (m, 1 H), 3.85 (s, 3H), 1.24 - 1.18 (m, 6H);

[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-(tetrahidro-piran-4-il)-amina ("A3")



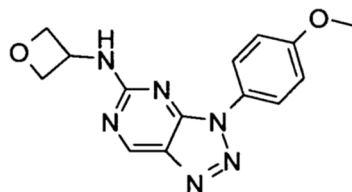
HPLC/MS 1.80 min (B), [M+H] 327; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 9.33 - 9.21 (m, 1H), 8.18 - 7.88 (m, 3H), 7.23 - 7.11 (m, 2H), 4.16 - 3.94 (m, 1 H), 3.92 - 3.87 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.47 - 3.37 (m, 2H), 1.95 - 1.79 (m, 2H), 1.63 - 1.51 (m, 2H);

- 5 Ciclopropil-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-amina ("A4")



HPLC/MS 1.89 min (B), [M+H] 283; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 9.23 (s, 1 H), 8.31 - 8.02 (m, 3H), 7.18 (d, J=8.7, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.84 (s, 1 H), 0.78 - 0.71 (m, 2H), 0.59 - 0.54 (m, 2H);

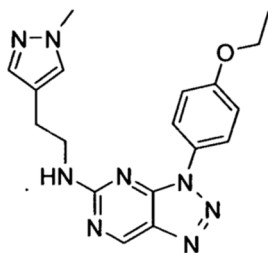
[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-oxetan-3-il-amina ("A5")



10

HPLC/MS 1.29 min (B), [M+H] 299;

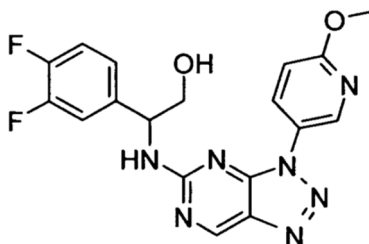
[3-(4-etoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-etil]-amina ("B7")



15

HPLC/MS 1.85 min (B), [M+H] 365; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 9.23 (s, 1 H), 8.20 - 8.14 (m, 1H), 8.05 - 7.99 (m, 2H), 7.50 (s, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.20 - 7.14 (m, 2H), 4.13 (q, J=7.0, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.51 - 3.44 (m, 2H), 2.76 - 2.69 (m, 2H), 1.37 (t, J=7.0, 3H);

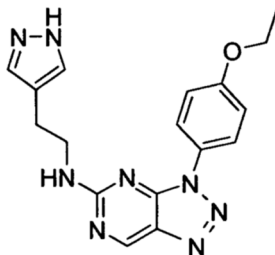
2-(3,4-difluoro-fenil)-2-[3-(6-metoxi-piridin-3-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-5-il-amino]-etanol ("B8")



20

HPLC/MS 2.62 min (C), [M+H] 400; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 9.30 (s, 1 H), 8.76 (s, 1 H), 8.54 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 8.26 (dd, J = 8.8, 2.9 Hz, 1 H), 7.46 (ddd, J = 11.8, 7.9, 2.1 Hz, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 1H), 7.25 (ddd, J = 9.8, 4.7, 2.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 5.24 (s, 1 H), 4.98 (q, J = 7.1 Hz, 1 H), 3.97 (s, 3H), 3.74 (dd, J = 10.9, 7.5 Hz, 1 H), 3.67 (dd, J = 11.0, 5.7 Hz, 1 H);

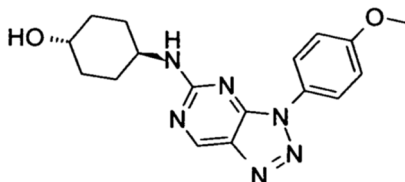
[3-(4-etoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-[2-(1H-pirazol-4-il)-etil]-amina ("B9")



5 HPLC/MS 1.77 min (B), [M+H] 351; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12.54 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.17 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.12 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.54 - 3.44 (m, 2H), 2.77 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.37 (t, J = 7.0 Hz, 3H);

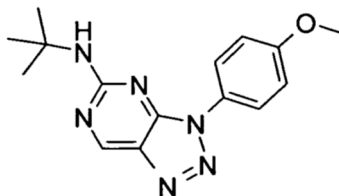
Ejemplo de referencia:

Trans-4-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclohexanol ("A6")



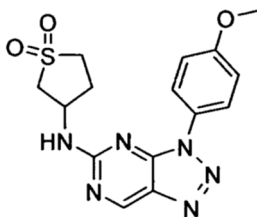
10 HPLC/MS 1.70 min (B), [M+H] 341; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 9.21 (s, 1 H), 8.05 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.93 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.20 (d, J = 8.8 Hz, 3H), 4.63 (d, J = 4.3 Hz, 1 H), 3.86 (s, 3H), 3.71 (m, 1H), 3.4 (m, 1H), 1.91 (m, 4H), 1.43 - 1.21 (m, 4H);

tert-butil-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-amina ("A7")



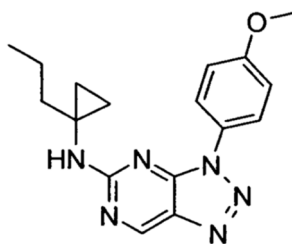
15 HPLC/MS 2.09 min (B), [M+H] 299; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 9.23 (s, 1 H), 8.01 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.23 - 7.16 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 1.44 (s, 9H);

N-(1,1-dioxotiolan-3-il)-3-(4-metoxifenil)triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina ("A8")



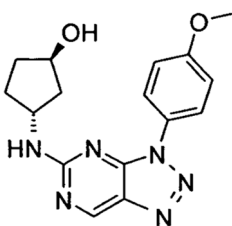
20 HPLC/MS 1.71 min (B), [M+H] 361; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 9.34 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 8.01 (bs, 2H), 7.19 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.66 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.57 (dd, J = 13.5, 7.6 Hz, 1 H), 3.45 - 3.33 (m, 1H), 3.29 - 3.12 (m, 2H), 2.27 (m, 1H);

[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-[1-propilciclopropil]-amina ("A9")



HPLC/MS 2.16 min (B), [M+H] 325; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 9.21 (s, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 8.17 (d, $J=8.6$, 2H), 7.20 (d, $J=8.7$, 2H), 3.85 (s, 3H), 1.70 - 1.59 (m, 2H), 1.45 - 1.34 (m, 2H), 0.87 (t, $J=7.4$, 3H), 0.80 - 0.63 (m, 4H);

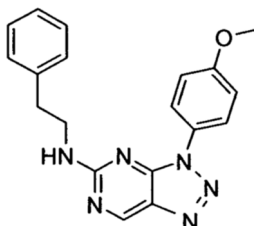
trans-3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanol ("A10")



5

Mezcla racémica; HPLC/MS 1.69 min (B), [M+H] 327; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 9.21 (s, 1 H), 8.14 (d, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 8.05 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.20 (m, $J = 8.3$ Hz, 2H), 4.51 (m, 1H), 4.37 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.15 (m, 1H), 1.92 (m, 2H), 1.76 (m, 1H), 1.52 (m, 1H);

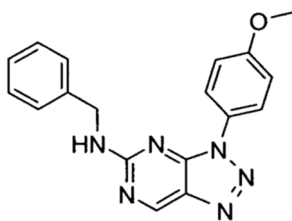
[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-fenetilamina ("B10")



10

HPLC/MS 2.13 min (B), [M+H] 347; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 9.23 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 8.04 (d, $J=8.7$, 2H), 7.33 - 7.24 (m, 4H), 7.23 - 7.15 (m, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.62 - 3.50 (m, 2H), 2.95 - 2.87 (m, 2H);

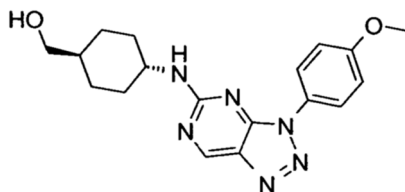
bencil-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-amina ("B11")



15

HPLC/MS 2.05 min (B), [M+H] 333; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 9.25 (s, 1 H), 8.75 - 8.64 (m, 1 H), 7.98 - 7.92 (m, 2H), 7.44 - 7.27 (m, 4H), 7.22 (t, $J=7.3$, 1 H), 7.19 - 7.12 (m, 2H), 4.54 (d, $J=5.7$, 2H), 3.85 (s, 3H);

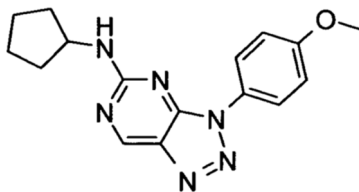
4-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclohexil-metanol ("A11")



20

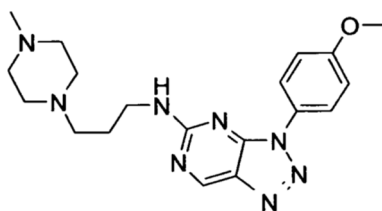
HPLC/MS 1.87 min (B), [M+H] 355; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 /TFA- d_1) δ [ppm] 9.50 (s, 1 H), 8.09 - 8.02 (m, 2H), 7.23 - 7.14 (m, 2H), 4.22 - 4.15 (m, 1 H), 3.89 (s, 3H), 3.44 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.77 - 1.59 (m, 5H), 1.51 (m, 2H);

ciclopentil-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-amina ("A12")



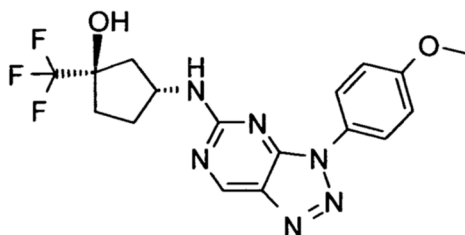
HPLC/MS 2.12 min (B), [M+H] 311; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 9.25 (s, 1 H), 8.75 - 8.64 (m, 1 H), 7.98 - 7.92 (m, 2H), 7.44 - 7.27 (m, 4H), 7.22 (t, J=7.3, 1 H), 7.19 - 7.12 (m, 2H), 4.54 (d, J=5.7, 2H), 3.85 (s, 3H);

5 [3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-amina ("A13")



HPLC/MS 1.44 min (A), [M+H] 383; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁) δ [ppm] 9.28 (s, 1H), 8.07 (m, 2H), 7.20 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.82 - 3.25 (m, 12H), 2.96 (s, 3H), 2.15 - 2.08 (m, 2H);

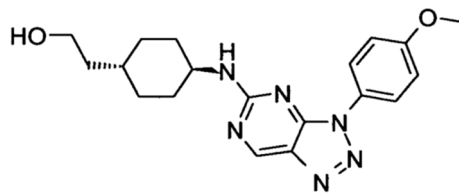
trans-3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-1-trifluorometil-ciclopentanol ("A67")



10

HPLC/MS 1.95 min (B), [M+H] 395;

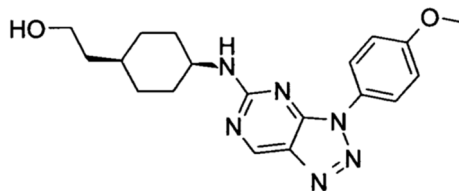
trans-2-[4-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclohexil]-etanol ("A72")



15

HPLC/MS 2.65 min (C), [M+H] 369; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆, TFA-d₁) δ [ppm] 9.25 (s, 1H), 8.03 (m, 2H), 7.19 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.76 (m, 1 H), 3.47 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.83 - 1.76 (m, 2H), 1.44 - 1.29 (m, 5H), 1.10 - 0.99 (m, 2H);

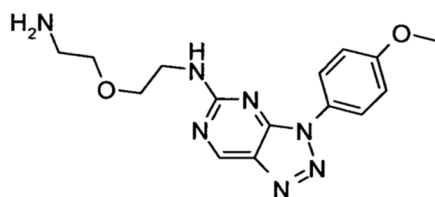
cis-2-[4-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclohexil]-etanol ("A73")



20

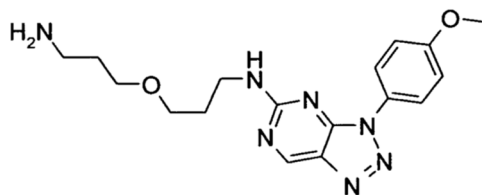
HPLC/MS 2.67min (C), [M+H] 369; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 9.27 (s, 1 H), 8.06 - 8.01 (m, 2H), 7.23 - 7.15 (m, 2H), 4.02 - 3.98 (m, 1 H), 3.86 (s, 3H), 3.45 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.63 - 1.41 (m, 8H), 1.40 - 1.33 (m, 1H);

Formiato de [2-(2-amino-etoxi)-etil]-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-5-il]-amina ("A74")



HPLC/MS 1.41 min (B), [M+H]⁺ 330; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, TFA-d₁) δ [ppm] 9.25 (s, 1 H), 8.18 - 7.89 (m, 3H), 7.19 (d, J=8.8, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.66 - 3.49 (m, 6H), 2.85 (t, J=5.4, 2H);

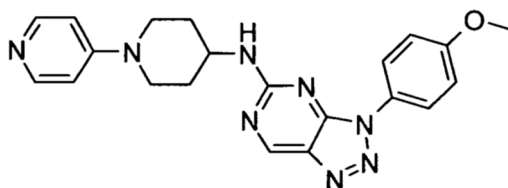
Formiato de [3-(3-amino-propoxi)-propil]-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-amina ("A76")



5

HPLC/MS 1.43 min (B), [M+H]⁺ 358; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, TFA-d₁) δ [ppm] 9.34 - 9.19 (m, 1 H), 8.18 - 7.90 (m, 3H), 7.19 (d, J=8.7, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.51 - 3.37 (m, 6H), 2.79 - 2.71 (m, 2H), 1.91 - 1.77 (m, 2H), 1.71 (p, J=6.5, 2H);

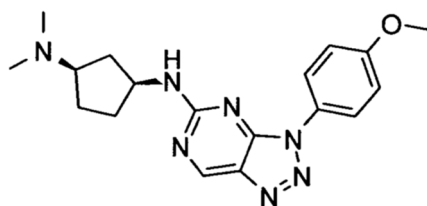
[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-4-il)-amina ("A82")



10

HPLC/MS 1.96 min (C), [M+H]⁺ 403; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, TFA-d₁) δ [ppm] 9.29 (s, 1 H), 8.21 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 8.08 (m, 1 H), 7.22 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.23 (m, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.48 (m, 2H), 2.18 (m, 2H) 1.73 (m, 2H);

(cis)-N-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-N',N'-dimetil-ciclopentano-1,3-diamina ("A108")

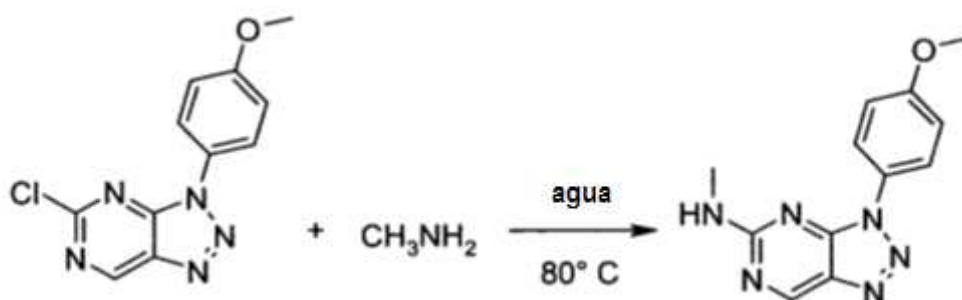


15

HPLC/MS 1.45 min (B), [M+H]⁺ 354.

Ejemplo 2

Síntesis de [3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-metil-amina ("A14")



Una suspensión de 5-cloro-3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (131 mg, 0.50 mmol) en solución acuosa de metilamina (40% en peso, 2 ml) se calienta a 80°C en un vial de reacción cerrado y se agita a esta temperatura durante 30 minutos. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se añade agua en exceso. El sólido se separa por filtración, se lava con agua y se seca al vacío para proporcionar [3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3] triazolo [4,5-d]pirimidin-5-il]-metilamina como cristales blancos; HPLC/MS 2.42 min (C), [M+H]⁺ 257; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 9.22 (s, 1 H), 8.05 (s, 3H), 7.19 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.90 (m, 3H).

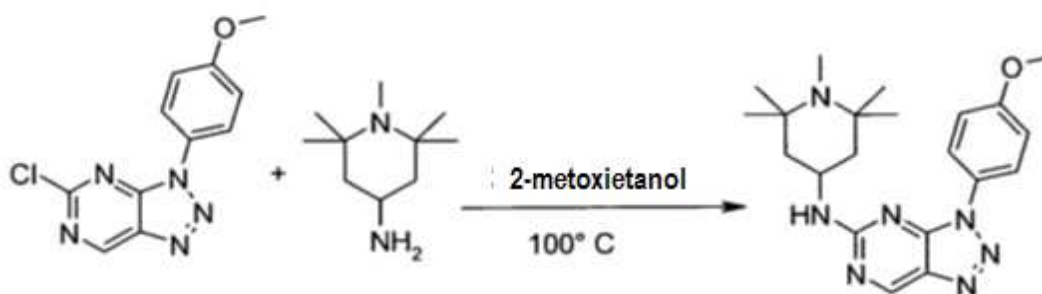
El compuesto siguiente se prepara de manera análoga:

etil-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-amina ("A16")

HPLC/MS 2.64 min (C), [M+H]⁺ 271; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 9.36 (s, 1 H), 8.08 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.23 - 7.14 (m, 2H), 4.32 (p, J = 6.5 Hz, 1 H), 3.88 (s, 3H), 2.05 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.72 - 1.59 (m, 2H).

Ejemplo 3

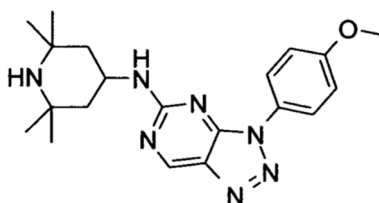
Síntesis de [3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-(1,2,2,6,6-pentametil-piperidin-4-il)-amina ("A15")



Se añadió gota a gota una solución de 5-cloro-3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (131 mg, 0.50 mmol) y 4-amino-1,2,2,6,6-pentametilpiperidina (104 mg, 0.60 mmol) en 2-metoxietanol (1 ml) se calienta a 100°C y se agita a esta temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se somete a partición entre diclorometano y NaOH 2N. La fase orgánica se evapora y el residuo se somete a cromatografía en una columna de gel de sílice con metanol/diclorometano como eluyente para proporcionar [3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d] pirimidin-5-il]-(1,2,2,6,6-pentametil-piperidin-4-il)-amina en forma de cristales amarillo claro; HPLC/MS 1.87 min (C), [M+H]⁺ 396; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8.21 - 8.08 (m, 2H), 8.05 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.14 - 7.07 (m, 2H), 4.21 - 4.03 (m, 1 H), 3.84 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.97 - 1.82 (m, 2H), 1.41 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 1.11 (s, 12H).

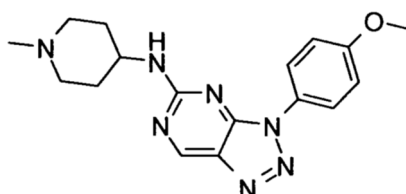
El compuesto siguiente se prepara de manera análoga:

[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina ("A17")



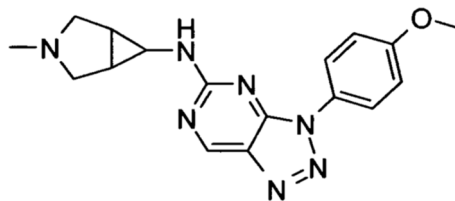
HPLC/MS 1.89 min (C), [M+H]⁺ 382; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 9.22 (s, 1H), 8.17 - 8.10 (m, 2H), 8.06 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.14 - 7.07 (m, 2H), 4.23 (dtd, J = 11.6, 7.9, 3.6 Hz, 1 H), 3.83 (s, 3H), 1.88 (dd, J = 12.2, 3.5 Hz, 2H), 1.26 - 1.02 (m, 15H);

[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-(1-metil-piperidin-4-il)-amina ("A18")



HPLC/MS 1.72 min (C), [M+H]⁺ 340;

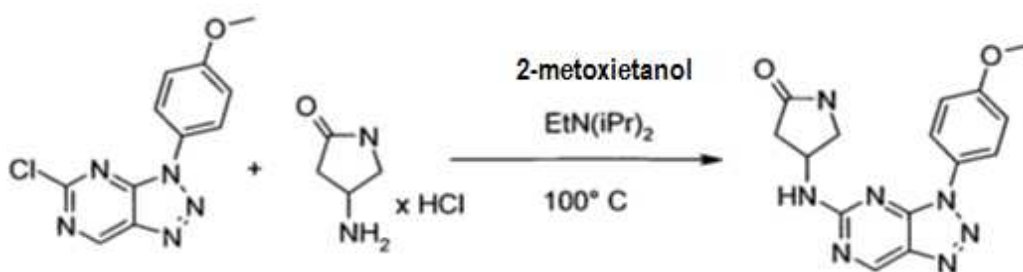
[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-(3-metil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-amina ("A19")



5 HPLC/MS 1.33 min (B), [M+H] 338; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 9.22 (s, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 8.15 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.06 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 2.88 (s, 1 H), 2.35 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.62 (s, 2H).

Ejemplo 4

Síntesis de 4-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-1-metil-pirrolidin-2-ona ("A20")

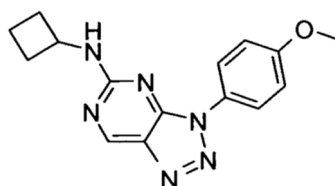


10 A una solución de 5-cloro-3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (97 mg 0.37 mmol) e clorhidrato de 4-amino-1-metil-pirrolidin-2-ona (65 mg, 0.37 mmol) en 2-metoxietanol (3 ml) se añadió N-etildisopropilamina (0.13 ml, 0.75 mmol). La mezcla se calienta a 100°C y se agita a esta temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se evapora y el residuo se somete a cromatografía en una columna de gel de sílice con metanol/diclorometano como eluyente para dar 4-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-1-metil-pirrolidin-2-ona como un polvo blanco; HPLC/MS 1.62 min (B), [M+H] 34; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 9.29 (s, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 8.04 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 3H), 4.53 - 4.47 (m, 1 H), 3.85 (s, 3H), 3.74 (dd, J = 10.2, 7.3 Hz, 1 H), 3.36 (m, 1 H), 2.74 (s, 3H), 2.72 - 2.65 (m, 1 H), 2.46 - 2.38 (m, 1 H).

15

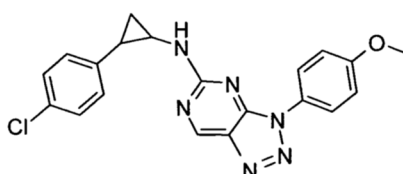
Los compuestos siguientes se preparan de manera análoga:

ciclobutil-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-amina ("A21")



20 HPLC/MS 2.02 min (B), [M+H] 297; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 9.23 (s, 1 H), 8.41 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 8.04 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.35 (dd, J = 16.4, 8.4 Hz, 1 H), 3.85 (s, 3H), 2.30 (m, 2H), 2.11 - 2.01 (m, 2H), 1.72 (m, 2H);

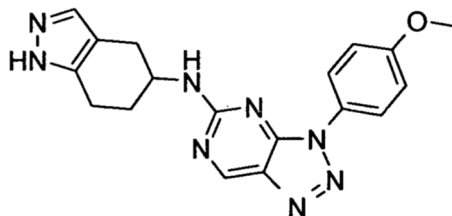
[2-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-amina ("A22")



25 HPLC/MS 2.24 min (B), [M+H] 393; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 9.27 (s, 1 H), 8.69 - 8.59 (m, 1 H), 7.90 -

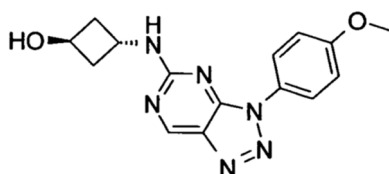
7.85 (m, 2H), 7.36 (d, $J=8.1$, 2H), 7.22 (d, $J=8.3$, 2H), 6.82 - 6.75 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.95 - 2.85 (m, 1 H), 2.03 - 1.96 (m, 1 H), 1.50 - 1.44 (m, 1 H), 1.33 - 1.25 (m, 1 H);

[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-il)-amina ("A23")



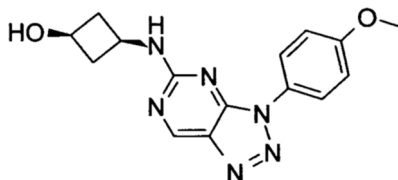
- 5 HPLC/MS 1.70 min (B), [M+H] 363; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 12.33 (s, 1 H), 9.25 (s, 1 H), 8.17 (d, $J = 7.1$ Hz, 1 H), 8.03 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.16 - 4.10 (m, 1 H), 3.83 (s, 3H), 2.94 - 2.87 (m, 1 H), 2.84 - 2.75 (m, 1 H), 2.73 - 2.62 (m, 1 H), 2.61 - 2.51 (m, 1 H), 2.21 - 2.13 (m, 1 H), 1.79 (m, 1 H);

trans-3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclobutanol ("A24")



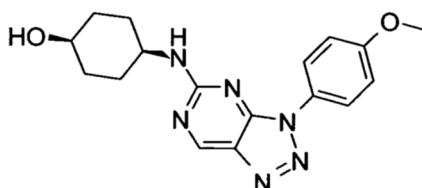
- 10 HPLC/MS 1.66 min (B), [M+H] 313; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 9.23 (s, 1 H), 8.42 (d, $J = 5.3$ Hz, 1 H), 8.03 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.03 (d, $J = 4.4$ Hz, 1 H), 4.37 - 4.29 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.35 - 2.26 (m, 2H), 2.25 - 2.17 (m, 2H);

cis-3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclobutanol ("A25")



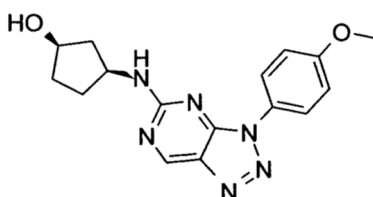
- 15 HPLC/MS 1.68 min (B), [M+H] 313; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 9.22 (s, 1 H), 8.36 (d, $J = 5.7$ Hz, 1 H), 8.04 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.06 (d, $J = 5.9$ Hz, 1 H), 3.91 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.84 - 3.76 (m, 1 H), 2.70 - 2.57 (m, 2H), 1.94 - 1.85 (m, 2H);

cis-4-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclohexanol ("A26")



- 20 HPLC/MS 1.77 min (B), [M+H] 341; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 9.22 (s, 1 H), 8.18 - 7.79 (m, 3H), 7.18 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 4.40 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.75 (m, $J = 4.4$ Hz, 1 H), 3.4 (m, 1 H), 1.78 (m, 2H), 1.73 - 1.61 (m, 4H), 1.57 - 1.47 (m, 2H);

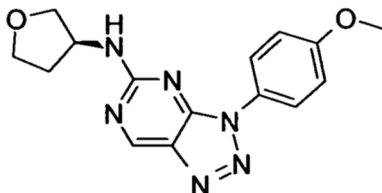
cis-3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanol ("A27")



- 25 HPLC/MS 1.81 min (B), [M+H] 327; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 9.39 (s, 1 H), 8.07 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.23

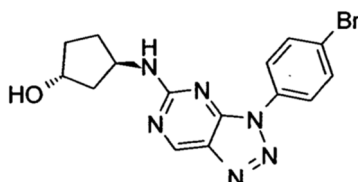
- 7.14 (m, 2H), 4.40 (tt, $J = 7.7, 5.3$ Hz, 1 H), 4.27 (tt, $J = 5.4, 3.7$ Hz, 1 H), 3.88 (s, 3H), 2.23 (ddd, $J = 13.5, 7.8, 5.7$ Hz, 1 H), 2.14 - 2.01 (m, 1 H), 1.78 (m, 4H);

[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-(S)-tetrahidrofuran-3-il-amina ("A28")



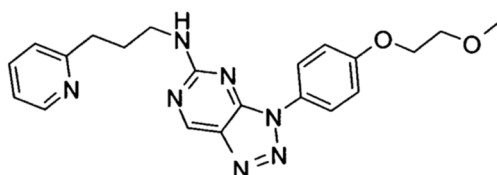
- 5 HPLC/MS 1.79 min (B), [M+H] 313; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 9.27 (s, 1H), 8.37 (m, 1 H), 8.03 (m, 2H), 7.20 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.41 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.74 (q, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 3.65 (m, 1 H), 3.28 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 1.98 (m, 1H);

trans-3-[3-(4-bromo-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanol ("A29")



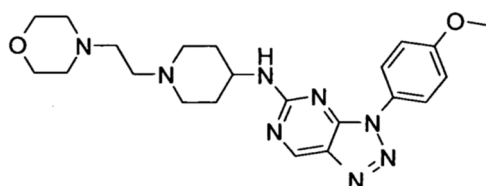
- 10 HPLC/MS 1.86 min (B), [M+H] 375/378; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 9.23 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.85 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.50 (m, 1 H), 4.39 (q, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 4.24 (m, 1 H), 2.16 (m, 1 H), 1.99 - 1.85 (m, 2H), 1.76 (m, 1 H), 1.63 - 1.50 (m, 2H);

[3-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-(3-piridin-2-il-propil)-amina ("A68")



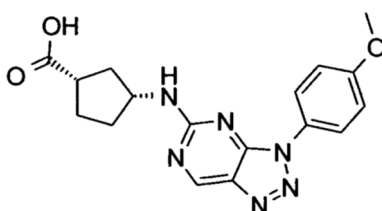
- 15 HPLC/MS 1.87 min (C), [M+H] 406; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , TFA- d_1) δ [ppm] 9.27 (s, 1 H), 8.75 (d, $J = 5.8$ Hz, 1 H), 8.47 (t, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 8.02 (m, 3H), 7.86 (t, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 7.23 - 7.14 (m, 2H), 4.26 - 4.19 (m, 2H), 3.79 - 3.71 (m, 2H), 3.56 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.17 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.17 (p, $J = 6.8$ Hz, 2H);

[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-piperidin-4-il]-amina ("A78")



- 20 HPLC/MS 1.33 min (B), [M+H] 439;

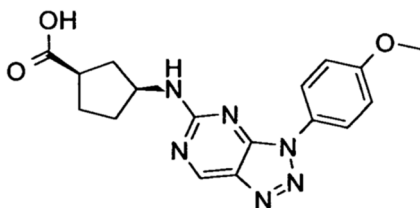
Ácido (1S,3R)-3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico ("A79")



HPLC/MS 1.80 min (B), [M+H] 355; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , TFA- d_1) δ [ppm] 9.26 (s, 1 H), 8.04 (m, 2H), 7.23 - 7.16 (m, 2H), 4.27 (m, 1 H), 3.87 (s, 3H), 2.81 (p, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 2.39 - 2.26 (m, 1 H), 2.07 - 1.81 (m, 4H), 1.70 (m, 1 H);

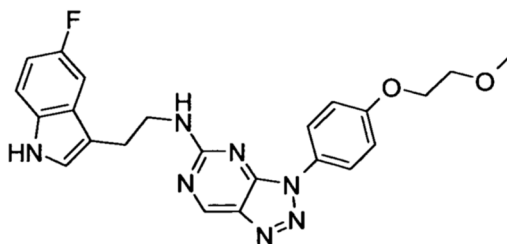
25

Ácido (1R,3S)-3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico ("A81")



HPLC/MS 1.81 min (B), [M+H] 355;

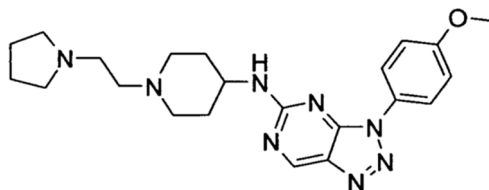
[2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-etil]-[3-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-amina ("A84")



5

HPLC/MS 2.91 min (C), [M+H] 448; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆, TFA-d₁) δ [ppm] 9.32 (s, 1 H), 8.07 - 8.02 (m, 2H), 7.36 (dd, J = 8.8, 4.5 Hz, 1 H), 7.32 (dd, J = 9.9, 2.5 Hz, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.22 - 7.15 (m, 2H), 6.90 (td, J = 9.2, 2.5 Hz, 1 H), 4.25 - 4.19 (m, 2H), 3.79 - 3.69 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 3.08 (t, J = 7.4 Hz, 2H);

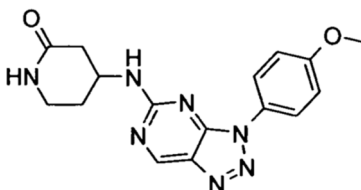
[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-piperidin-4-il]-amina ("A86")



10

HPLC/MS 1.26 min (B), [M+H] 423;

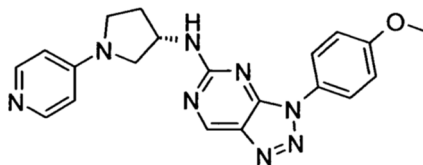
4-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-piperidin-2-ona ("A87")



15

HPLC/MS 1.59 min (B), [M+H] 340; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆, TFA-d₁) δ [ppm] 9.29 (s, 1H), 8.14 - 7.93 (m, 2H), 7.19 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 4.35 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.41 (m, 1 H), 3.33 (ddd, J = 13.1, 8.9, 4.7 Hz, 1 H), 2.82 (dd, J = 17.4, 6.1 Hz, 1 H), 2.56 - 2.48 (m, 1 H), 2.28 - 2.03 (m, 1 H), 1.90 (m, 1 H);

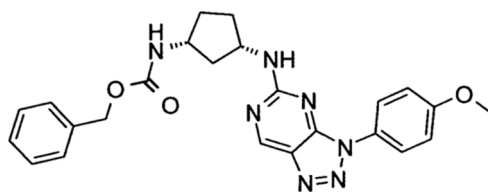
[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-((S)-1-piridin-4-il-pirrolidin-3-il)-amina ("A88")



20

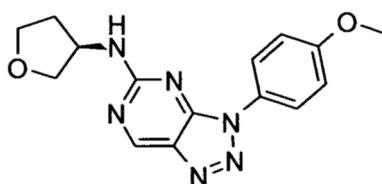
HPLC/MS 1.99 min (C), [M+H] 389; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 13.7 (s, 1H), 9.31 (s, 1 H), 8.55 (s, 1H), 8.21 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 8.06 (m, 2H), 7.19 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 4.67 (m, 1H), 3.85 (m, 4H), 3.72 (m, 2H), 3.61 (m, 2H), 2.37 (dq, J = 13.7, 7.3 Hz, 1H), 2.24 (m, 1H);

Ácido {(1R,3S)-3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentil}-carbámico bencil éster ("A89")



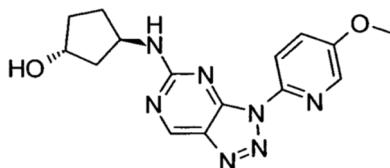
HPLC/MS 2.08 min (B), [M+H] 460; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆, TFA-d₁) δ [ppm] 9.26 (s, 1 H), 8.06 (m, 2H), 7.42 - 7.34 (m, 4H), 7.34 - 7.28 (m, 1 H), 7.19 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.29 (m, 1 H), 3.95 (p, J = 7.2 Hz, 1 H), 3.87 (s, 3H), 2.45 - 2.35 (m, 1H), 2.01 (dq, J = 13.8, 7.3 Hz, 1 H), 1.91 (dq, J = 13.5, 7.4, 7.0 Hz, 1H), 1.81 - 1.70 (m, 1H), 1.70 - 1.61 (m, 1H), 1.60 - 1.51 (m, 1 H);

[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-(R)-tetrahidrofuran-3-il-amina ("A98")



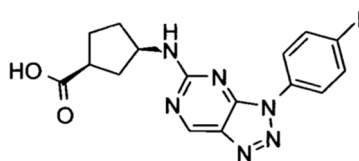
HPLC/MS 1.81 min (B), [M+H] 313; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, TFA-d₁) δ [ppm] 9.28 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.24 - 7.16 (m, 2H), 4.51 (m, 1 H), 4.02 - 3.85 (m, 5H), 3.77 (td, J = 8.1, 5.7 Hz, 1 H), 3.72 (m, 1 H), 2.25 (dq, J = 12.6, 7.6 Hz, 1H), 2.10 - 1.97 (m, 1H);

(trans)-3-[3-(5-metoxi-piridin-2-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanol ("A99")



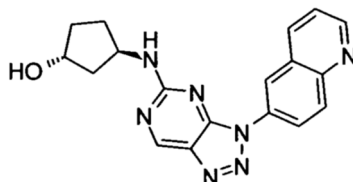
HPLC/MS 1.96 min (C), [M+H] 328; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, TFA-d₁) δ [ppm] 9.26 (s, 1 H), 8.39 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 8.03 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.75 (dd, J = 9.0, 3.1 Hz, 1 H), 4.45 (m, 1 H), 4.24 (tt, J = 5.9, 3.2 Hz, 1 H), 3.96 (s, 3H), 2.14 (m, 1H), 1.94 (m, 2H), 1.75 (dt, J = 13.3, 6.7 Hz, 1H), 1.60 - 1.44 (m, 2H).

Ácido (1S,3R)-3-[3-(4-yodo-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico ("A101")



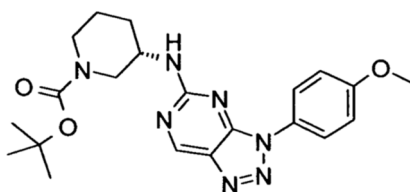
HPLC/MS 2.02 min (B), [M+H] 451; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, TFA-d₁) δ [ppm] 9.27 (s, 1 H), 8.09 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 8.05 - 7.91 (m, 2H), 4.35 (m, 1 H), 2.85 (p, J = 8.5 Hz, 1 H), 2.37 (dt, J = 14.6, 7.7 Hz, 1 H), 1.99 (m, 4H), 1.76 (m, 1H);

(trans)-3-[3-(3-quinolin-6-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-ciclopentanol ("A102")



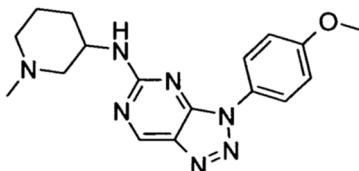
HPLC/MS 1.52 min (B), [M+H] 348; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆, TFA-d₁) δ [ppm] 9.43 (dd, J = 5.2, 1.4 Hz, 1 H), 9.34 - 9.26 (m, 3H), 9.09 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 8.21 (dd, J = 8.4, 5.2 Hz, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.30 (m, 1 H), 2.28 - 2.20 (m, 1 H), 2.09 (m, 1H), 2.00 (ddt, J = 12.8, 8.4, 6.0 Hz, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.63 (m, 2H);

tert-butil éster del ácido (S)-3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-piperidina-1-carboxílico ("A103")



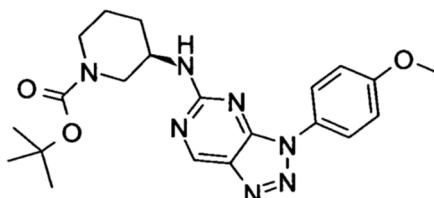
HPLC/MS 2.15 min (B), [M+H] 426;

Formiato de [3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-(1-metil-piperidin-3-il)-amina ("A104")



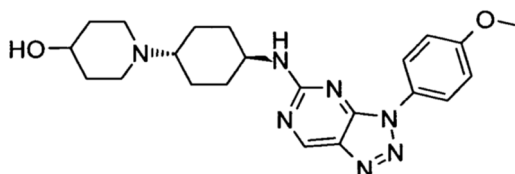
5 HPLC/MS 1.39 min (B), [M+H] 340;

tert-butil éster del ácido (R)-3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-piperidin-1-carboxílico ("A105")



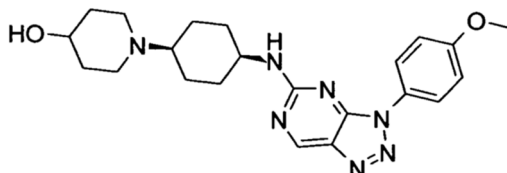
HPLC/MS 2.15 min (B), [M+H] 426;

10 trans-1-[4-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclohexil]-piperidin-4-ol formiato ("A106")



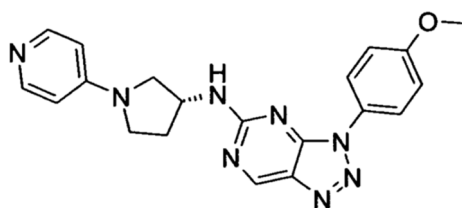
HPLC/MS 1.43 min (B), [M+H] 424; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆, TFA-d₁) δ [ppm] 9.28 (m, 1H), 8.13(s, 1 H), 8.11 - 7.92 (m, 2H), 7.19 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.97 (m, 1 H), 3.87 (s, 3H), 3.7 (m, 1 H), 3.44 (d, J = 11.4 Hz, 1 H), 3.32 - 3.18 (m, 3H), 3.05 (t, J = 12.5 Hz, 1 H), 2.23 - 2.09 (m, 4H), 2.05 - 1.97 (m, 1 H), 1.97 - 1.86 (m, 1 H), 1.85 - 1.78 (m, 1 H), 1.73 - 1.57 (m, 3H), 1.50 - 1.37 (m, 2H);

15 Formiato de cis-1-[4-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclohexil]-piperidin-4-ol ("A107")



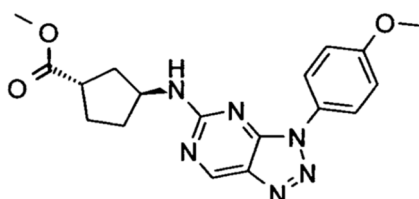
HPLC/MS 1.48 min (B), [M+H] 424; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 9.30 (s, 1H), 8.13(s, 1 H), 8.04 (m, 2H), 7.19 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.18 (m, 1 H), 3.87 (s, 3H), 3.74 - 3.63 (m, 1 H), 3.44 - 3.37 (m, 1 H), 3.32 - 3.21 (m, 3H), 3.11 - 3.02 (m, 1 H), 2.18 - 1.77 (m, 6H), 1.75 - 1.58 (m, 3H);

20 [3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-(R)-1-piridin-4-il-pirrolidin-3-il)-amina ("A109")



"A109" clorhidrato: HPLC/MS 2.00 min (C), [M+H] 389;

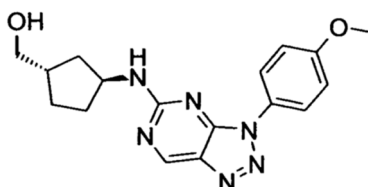
Metil éster del ácido (1S,3S)-3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico ("A110")



5

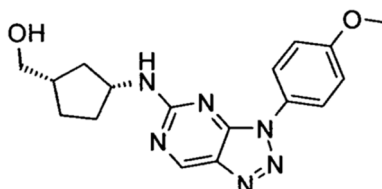
HPLC/MS 1.97 min (B), [M+H] 369;

{{(1S,3S)-3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentil}-metanol ("A111")



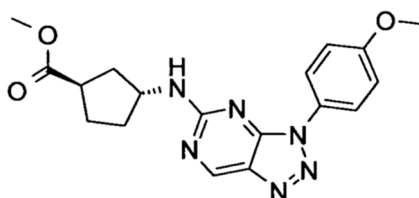
HPLC/MS 1.80 min (B), [M+H] 341;

10 {{(1S,3R)-3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentil}-metanol ("A112")



HPLC/MS 1.79 min (B), [M+H] 341;

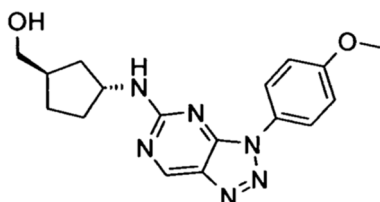
Metil éster del ácido (1R,3R)-3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico ("A113")



15

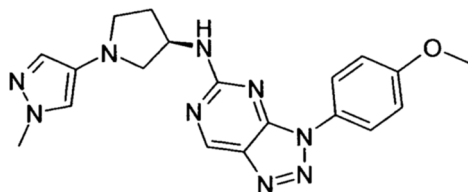
HPLC/MS 1.89 min (B), [M+H] 369;

{{(1R,3R)-3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentil}-metanol ("A114")



HPLC/MS 1.77 min (B), [M+H] 341;

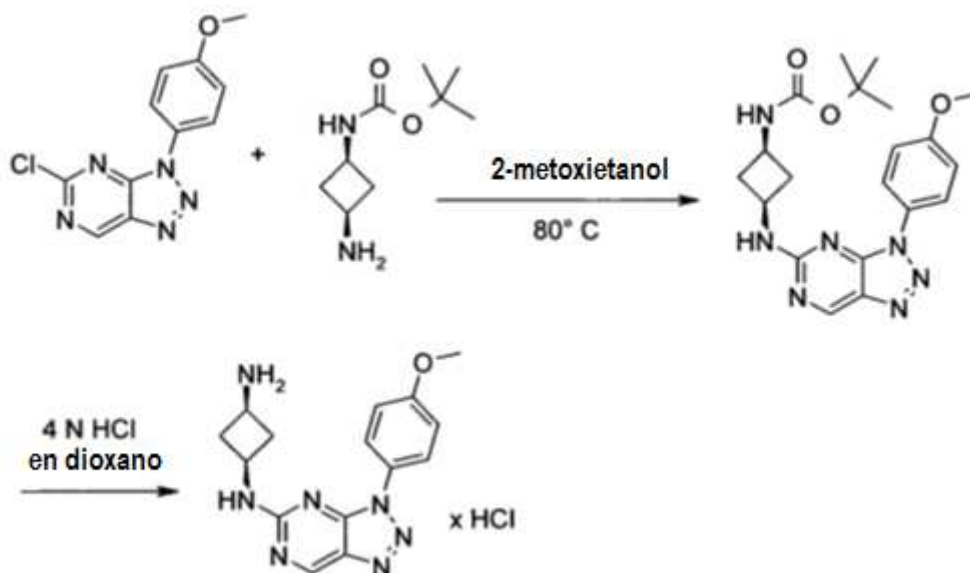
[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-[(R)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirrolidin-3-il]-amina ("A115")



HPLC/MS 1.72 min (B), [M+H] 392.

5 Ejemplo 5

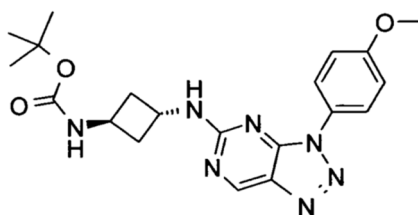
Síntesis de tert-butil éster del ácido {cis-3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclobutil}-carbámico ("A30") y clorhidrato de cis-N-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-ciclobutano-1,3-diamina ("A31")



- Una solución de 144 mg (0.55 mmol) de 5-cloro-3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y tert-butil éster del ácido cis-(3-amino-ciclobutil)-carbámico (113 mg, 0.61 mmol) en 2-metoxietanol (3 ml) se calienta a 80°C y se agita a esta temperatura durante 18 horas. La mezcla de reacción se evapora y el residuo se somete a cromatografía sobre una columna de gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo como eluyente para proporcionar tert-butil éster del ácido cis-{3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclobutil}-carbámico en forma de polvo rosa claro; HPLC/MS 2.02 min (B), [M+H] 412; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 9.24 (s, 1H), 8.42 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.19 - 7.15 (m, 1 H), 3.92 - 3.87 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.74 (m, 1H), 2.64 (m, 2H), 1.98 - 1.88 (m, 2H), 1.38 (s, 9H).

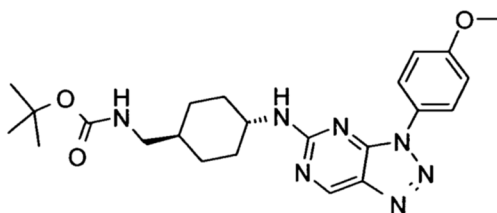
Los compuestos siguientes se preparan de manera análoga:

- tert-butil éster del ácido {trans-3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclobutil}-carbámico ("A32")



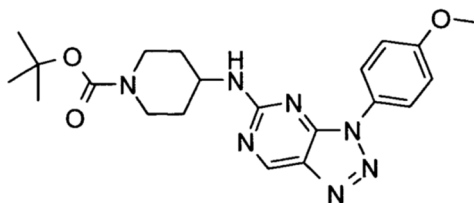
HPLC/MS 1.99 min (B), [M+H] 412; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 9.24 (s, 1 H), 8.49 (d, J = 4.9 Hz, 1 H), 8.03 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.25 (m, 1 H), 7.23 - 7.10 (m, 2H), 4.28 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.30 (m, 4H), 1.39 (s, 9H);

tert-butil éster del ácido 4-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclohexilmetil-carbámico ("A33")



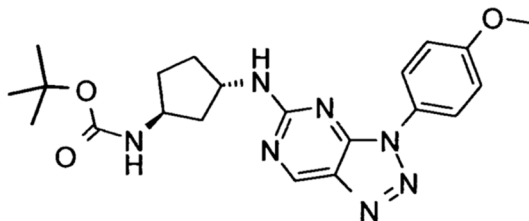
HPLC/MS 2.13 min (B), [M+H] 454;

5 tert-butil éster del ácido 4-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-piperidin-1-carboxílico ("A34")



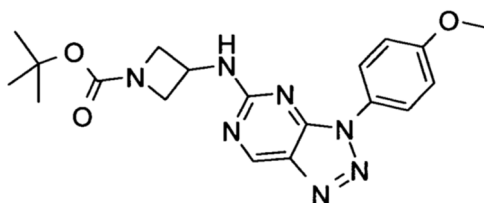
HPLC/MS 2.14 min (B), [M+H] 426; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 9.24 (s, 1H), 8.02 (m, 3H), 7.19 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.95 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.23 - 3.10 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 1.92 - 1.83 (m, 2H), 1.40 (m, 11H);

10 tert-butil éster del ácido {trans-3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentil}-carbámico ("A35")



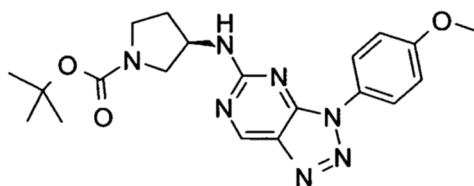
racemato, HPLC/MS 2.07 min (B), [M+H] 426; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁) δ [ppm] 9.30 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 4.42 (m, 1H), 4.03 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.23 - 2.14 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.98 - 1.91 (m, 2H), 1.64 (m, 1H), 1.57 - 1.49 (m, 1H), 1.42 (s, 9H);

15 Tert-butil éster del ácido 3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-azetidina-1-carboxílico ("A36")



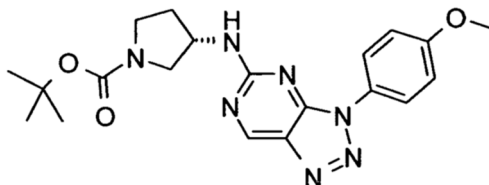
HPLC/MS 2.05 min (B), [M+H] 398;

20 tert-butil éster del ácido (R)-3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-pirrolidin-1-carboxílico ("A65")



HPLC/MS 2.04 min (B), [M+H] 412;

tert-butil éster del ácido (S)-3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-pirrolidin-1-carboxílico ("A66")

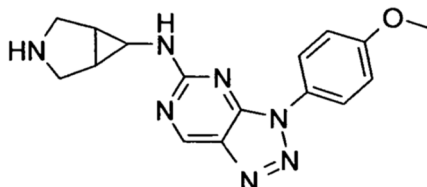


HPLC/MS 2.04 min (B), [M+H] 412.

- 5 A una solución de tert-butil éster de ácido {cis-3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclobutil}-carbámico (49.4 mg, 0.12 mmol) en una mezcla de dioxano (1 ml) y metanol (1 ml) se añade HCl 4N en dioxano (2 ml). La mezcla de reacción se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. El precipitado que se ha formado se separa por filtración, se lava con dioxano y se seca al vacío para proporcionar cis-N-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-ciclobutano-1,3-diamina clorhidrato ("A31") como un polvo de color crema;
- 10 HPLC/MS 1.41 min (B), [M+H] 312; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 9.29 (s, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 8.27 (s, 3H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.25 - 7.16 (m, 3H), 4.09 (m, 1 H), 3.87 (s, 3H), 3.50 (m, 1 H), 2.70 (m, 2H), 2.19 (m, 2H).

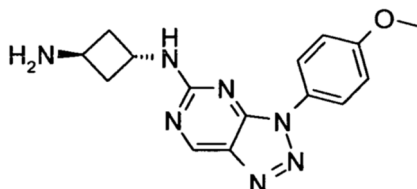
Los compuestos siguientes se preparan de manera análoga:

(3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-amina clorhidrato ("A37")



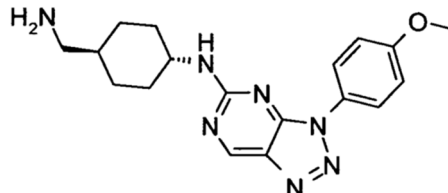
- 15 HPLC/MS 1.32 min (B), [M+H] 324; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 9.65 - 9.56 (m, 2H), 9.30 (m, 2H), 8.45 - 8.41 (m, 1 H), 8.20 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.40 (m, 3H), 2.98 - 2.92 (m, 1H), 2.00 (m, 2H);

trans-N-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-ciclobutano-1,3-diamina clorhidrato ("A38")



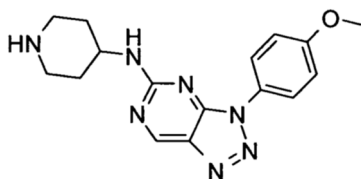
- 20 HPLC/MS 1.33 min (B), [M+H] 312; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₄) δ [ppm] 9.28 (s, 1 H), 8.05 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 4.67 (m, 1 H), 3.89 (m, 4H), 2.58 (m, 4H);

(4-aminometil-ciclohexil)-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-amina clorhidrato ("A39")



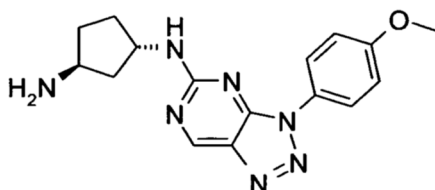
- 25 HPLC/MS 1.44 min (B), [M+H] 354; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 9.23 (s, 1 H), 8.03 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.97 (m, 4H), 7.19 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 3.85 (m, 4H), 2.72 - 2.65 (m, 2H), 2.07 - 2.01 (m, 1 H), 1.95 (m, 1H), 1.88 - 1.81 (m, 2H), 1.63 - 1.55 (m, 1H), 1.31 (m, 2H), 1.16 - 1.04 (m, 2H);

[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-il-amina clorhidrato ("A40")



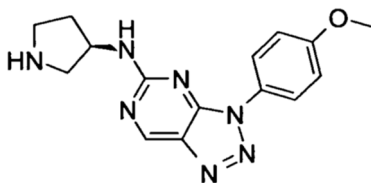
HPLC/MS 1.39 min (B), [M+H] 326; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁) δ [ppm] 9.29 (s, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.23 - 7.14 (m, 2H), 4.18 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.41 (m, 2H), 3.12 (m, 1 H), 3.04 (td, J = 12.7, 2.9 Hz, 1 H), 2.16 (m, 2H), 1.84 (m, 2H);

- 5 trans-N-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-ciclopentano-1,3-diamina clorhidrato ("A41")



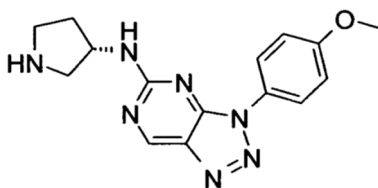
HPLC/MS 1.39 min (B), [M+H] 326; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁) δ [ppm] 9.29 (s, 1 H), 8.07 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.53 (m, 1 H), 3.88 (s, 3H), 3.77 (p, J = 7.0 Hz, 1 H), 2.37 - 2.19 (m, 2H), 2.18 - 2.06 (m, 2H), 1.81 - 1.64 (m, 2H);

- 10 [3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-(R)-pirrolidin-3-il-amina clorhidrato ("A69")



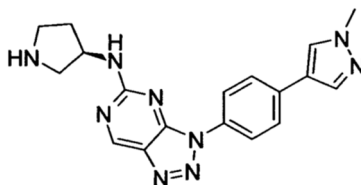
HPLC/MS 1.41 min (B), [M+H] 312; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, TFA-d₁) δ [ppm] 9.28 (s, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.18 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.66 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.57 (m, 1 H), 3.52 - 3.42 (m, 1 H), 3.37 (m, 2H), 2.33 (m, 1 H), 2.20 (m, 1H);

- 15 [3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-(S)-pirrolidin-3-il-amina clorhidrato ("A77")



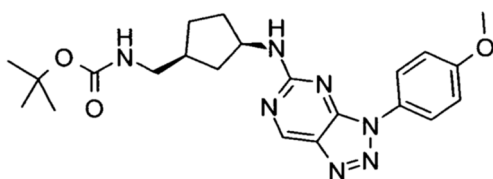
HPLC/MS 1.37 min (B), [M+H] 312;

{3-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-(R)-pirrolidin-3-il-amina ("A116")



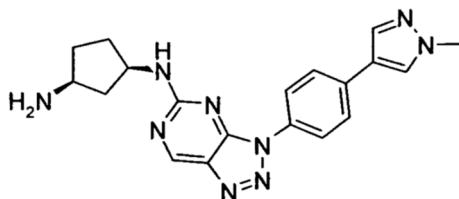
- 20 "A116" Clorhidrato HPLC/MS 1.36 min (B), [M+H] 362;

tert-butil éster del ácido {(cis)-3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentilmetil}-carbámico ("A117")



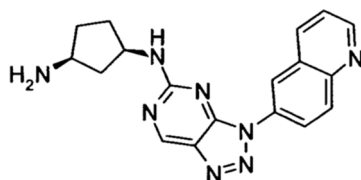
HPLC/MS 2.12 min (B), [M+H] 440;

(1S,3R)-N3-{3-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il}-ciclopentano-1,3-diamina ("A118")



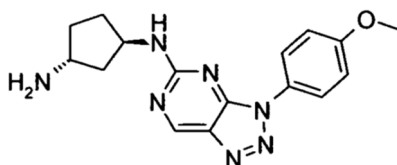
HPLC/MS 1.43 min (B), [M+H] 376;

(1S,3R)-N3-(3-quinolin-6-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)-ciclopentano-1,3-diamina ("A119")



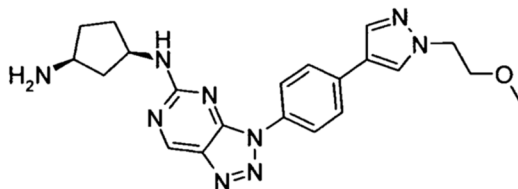
HPLC/MS 1.33 min (B), [M+H] 347;

(1R,3R)-N3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-ciclopentano-1,3-diamina ("A120")



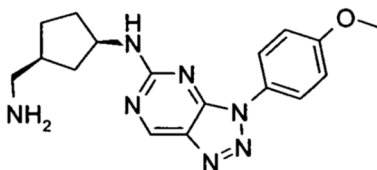
"A120" clorhidrato HPLC/MS 1.42 min (B), [M+H] 326;

(1S,3R)-N3-(3-{4-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-ienil}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)-ciclopentano-1,3-diamina ("A121")



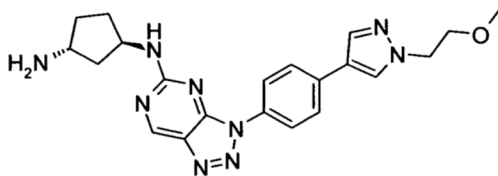
HPLC/MS 1.42 min (B), [M+H] 420;

((1R,3S)-3-aminometil-ciclopentil)-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-amina ("A122")



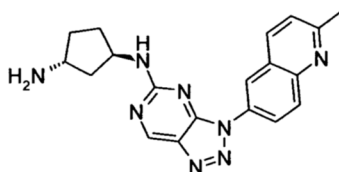
HPLC/MS 1.46 min (B), [M+H] 340;

(1R,3R)-N-(3-{4-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)-ciclopentano-1,3-diamina ("A123")



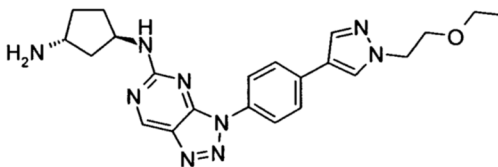
HPLC/MS 1.44 min (B), [M+H] 420;

5 (1R,3R)-N-[3-(2-metil-quinolin-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-ciclopentano-1,3-diamina ("A124")



HPLC/MS 1.57 min (C), [M+H] 361;

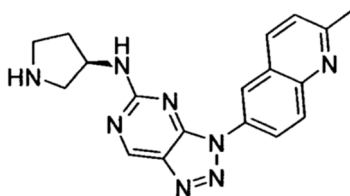
(1R,3R)-N-(3-{4-[1-(2-etoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)-ciclopentano-1,3-diamina ("A125")



10

HPLC/MS 1.49 min (C), [M+H] 434;

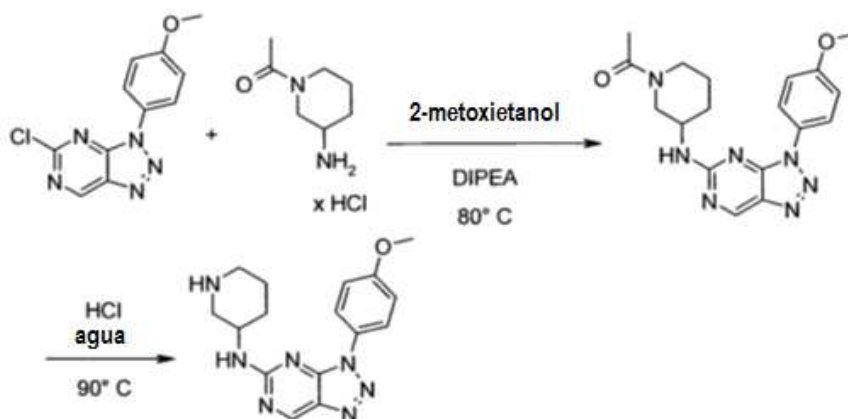
[3-(2-metil-quinolin-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-(R)-pirrolidin-3-il-amina ("A126")



HPLC/MS 1.25 min (C), [M+H] 390.

15 Ejemplo 6

Síntesis de 1-{3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-piperidin-1-il}-etanona ("A42") y [3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-piperidin-3-il-amina clorhidrato ("A43")

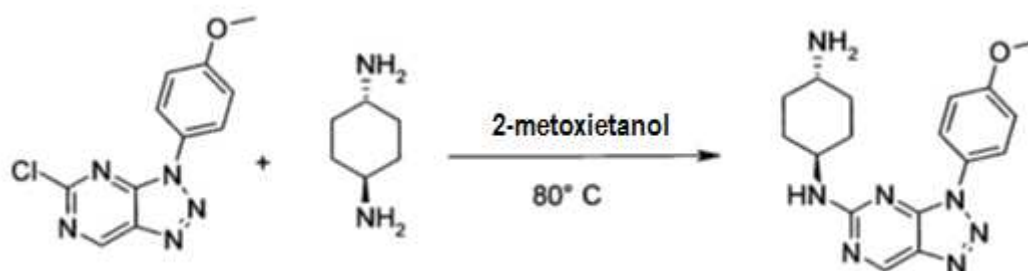


A una solución de 5-cloro-3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (118 mg, 0.45 mmol) y 1-(3-amino-piperidin-1-il)-etanona clorhidrato (88.4 mg, 0.50 mmol) en 2-metoxietanol (3 ml) se añadió N-etildisopropilamina (0.15 ml, 0.90 mmol). La mezcla se calienta a 80°C y se agita a esta temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se evapora y el residuo se somete a cromatografía sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/metanol como eluyente para dar 1-{3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-piperidin-1-il}-etanona en forma de polvo de color rosa claro; HPLC/MS 1.71 min (B), [M+H]⁺ 368.

A una suspensión de 1-{3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-piperidin-1-il}-etanona (73 mg, 0.20 mmol) en agua (1 ml) se añade ácido clorhídrico acuoso al 37% (134 µl). La mezcla se calienta a 90°C y se agita a esta temperatura durante 44 horas. La mezcla de reacción se evapora y se liofiliza para proporcionar [3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-piperidin-3-amina clorhidrato como un polvo naranja; HPLC/MS 1.38 min (B), [M+H]⁺ 326.

Ejemplo 7

Síntesis de trans-N-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-ciclohexano-1,4-diamina ("A44")



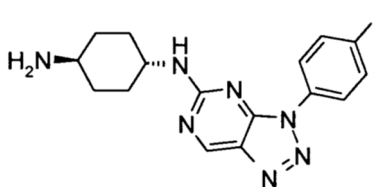
Una solución de 5-cloro-3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (81 mg, 0.31 mmol) y trans-ciclohexano-1,4-diamina (72 mg, 0.63 mmol) en 2-metoxietanol (3 ml) se calienta a 80°C y se agita a esta temperatura durante 18 horas. La mezcla de reacción se evapora y el residuo se somete a cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente para proporcionar trans-N-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-ciclohexano-1,4-diamina en forma de polvo rosa claro; HPLC/MS 1.39 min (B), [M+H]⁺ 340; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 9.25 (s, 1 H), 8.09 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 8.03 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.37 (bs, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.70 (m, 1 H), 2.87 (m, 1 H), 1.99 (m, 4H), 1.37 (m, 4H).

Los compuestos siguientes se preparan de manera análoga:

cis-N-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-ciclohexano-1,4-diamina ("A45")

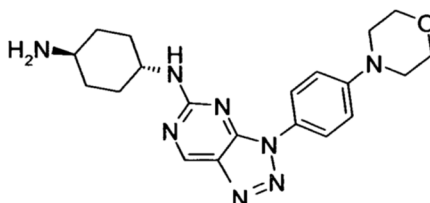
HPLC/MS 1.43 min (B), [M+H]⁺ 340; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 9.29 (s, 1 H), 8.02 (m, 2H), 7.88 (m, 3H), 7.20 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 3.93 (m, 1 H), 3.86 (s, 3H), 3.13 (m, 1 H), 1.99 (m, 2H), 1.74 (m, 6H);

N-[3-(4-yodo-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-ciclohexano-1,4-diamina ("A53")



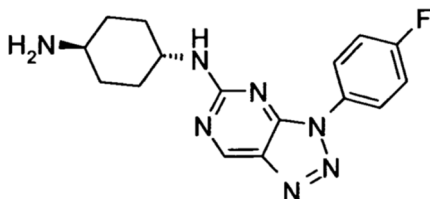
HPLC/MS 1.98 min (C), [M+H]⁺ 436; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, TFA-d₁) δ [ppm] 9.27 (s, 1 H), 8.02 (m, 4H), 3.81 (m, 1 H), 3.10 (m, 1H), 2.15 - 2.03 (m, 4H), 1.48 (m, 4H);

N-[3-(4-morfolin-4-il-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-ciclohexano-1,4-diamina ("A64")



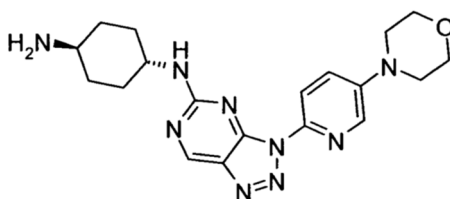
HPLC/MS 1.38 min (B), [M+H]⁺ 395; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, TFA-d₁) δ [ppm] 9.28 (s, 1H), 8.10 (d, J = 9.1 Hz,

2H), 7.40 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.95 - 3.84 (m, 5H), 3.40 (m, 4H), 3.09 (m, 1 H), 2.08 (m, 4H), 1.61 - 1.40 (m, 4H);
N-[3-(4-fluoro-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-(trans)-ciclohexano-1,4-diamina ("A75")



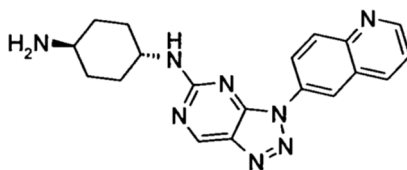
5 HPLC/MS 1.84 min (C), [M+H] 328; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , TFA- d_1) δ [ppm] 9.28 (s, 1 H), 8.21 (dd, $J = 8.9$, 4.8 Hz, 2H), 7.42 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.85 (m, 1 H), 3.12 - 3.06 (m, 1 H), 2.17 - 2.04 (m, 4H), 1.61 - 1.44 (m, 4H);

trans-N-[3-(5-morfolin-4-il-piridin-2-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-ciclohexano-1,4-diamina ("A96")



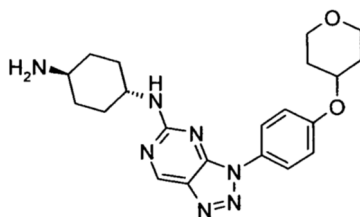
10 HPLC/MS 1.31 min (B), [M+H] 396; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , TFA- d_1) δ [ppm] 9.28 (s, 1H), 8.43 - 8.36 (m, 1 H), 7.89 (d, $J = 5.2$ Hz, 1 H), 7.65 (dd, $J = 9.0$, 3.1 Hz, 1H), 3.93 - 3.63 (m, 5H), 3.34 (m, 14H), 3.06 (m, 1H), 2.06 (m, 4H), 1.47 (m, 4H);

N-(3-quinolin-6-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)-ciclohexano-1,4-diamina ("A100")



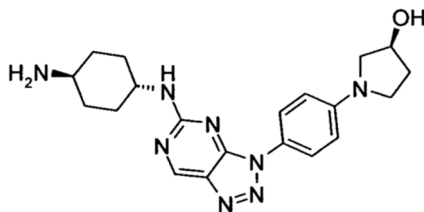
15 HPLC/MS 1.33 min (B), [M+H] 361; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , TFA- d_1) δ [ppm] 9.46 (dd, $J = 5.3$, 1.5 Hz, 1 H), 9.41 - 9.29 (m, 3H), 9.10 (dd, $J = 9.3$, 2.3 Hz, 1 H), 8.59 (d, $J = 9.3$ Hz, 1 H), 8.24 (dd, $J = 8.5$, 5.3 Hz, 1 H), 4.00 - 3.94 (m, 1 H), 3.12 (m, 1 H), 2.14 (m, 4H), 1.69 - 1.41 (m, 4H);

N-[3-[4-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-trans-ciclohexano-1,4-diamina ("A127")



HPLC/MS 1.47 min (B), [M+H] 410;

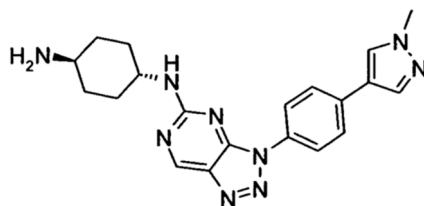
(S)-1-[4-[5-(4-amino-ciclohexilamino)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-fenil]-pirrolidin-3-ol ("A128")



20

HPLC/MS 1.37 min (B), [M+H] 395;

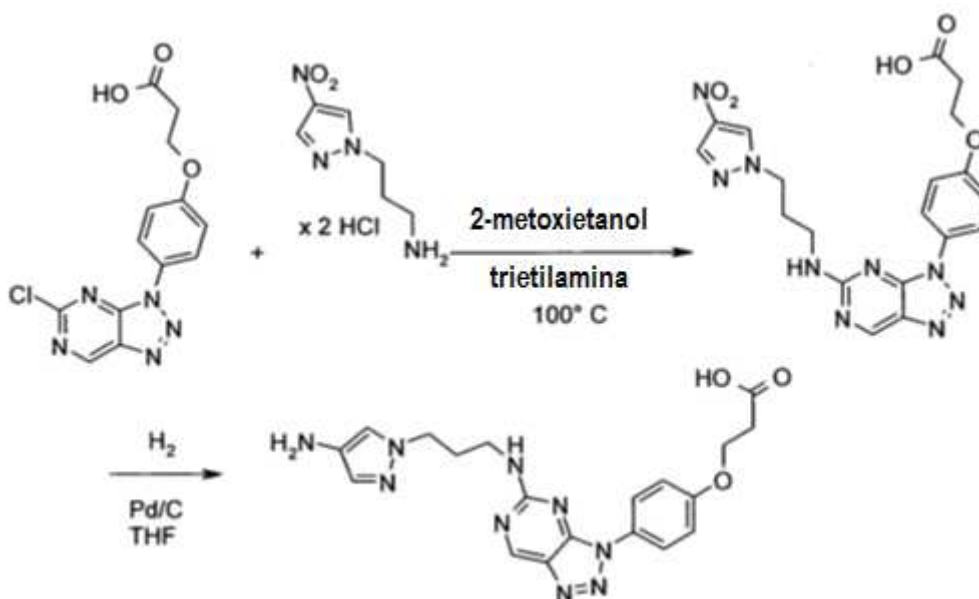
N-[3-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-trans-ciclohexano-1,4-diamina ("A129")



HPLC/MS 1.43 min (B), [M+H] 390.

Ejemplo 8

5 Síntesis de ácido 3-(4-{5-[3-(4-nitro-pirazol-1-il)-propilamino]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il}-fenoxi)-propiónico ("A46") y ácido 3-(4-{5-[3-(4-amino-pirazol-1-il)-propilamino]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il}-fenoxi)-propiónico ("A47")

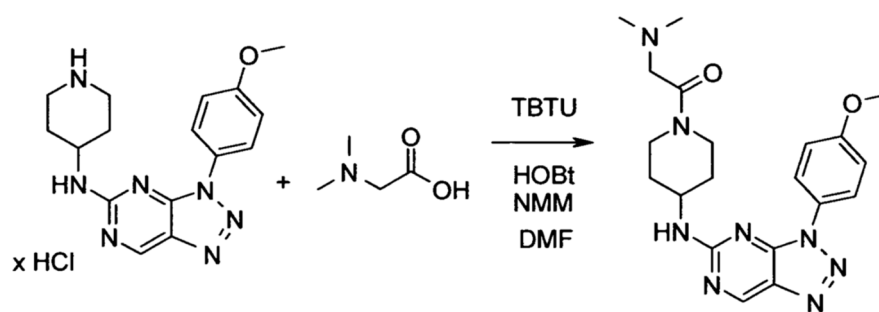


10 A una solución de diclorhidrato de 3-(4-nitro-pirazol-1-il)-propilamina (340 mg, 1.40 mmol) en 2-metoxietanol (20 ml) se añadió ácido 3-[4-(5-cloro-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-fenoxi]-propiónico (447 mg, 1.40 mmol) y trietilamina (581 µl, 4.19 mmol). La mezcla se calienta a 100°C y se agita a esta temperatura durante 90 minutos. La mezcla de reacción se evapora y el residuo se somete a cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente para dar ácido 3-(4-{5-[3-(4-nitro-pirazol-1-il)-propilamino]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il}-fenoxi)-propiónico en forma de polvo gris; HPLC/MS 2.33 min (C), [M+H] 454; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12.4 (bs, 1 H), 9.24 (s, 1 H), 8.88 (s, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.18 (t, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.98 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.27 (m, 4H), 3.37 (m, 2H), 2.74 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.16 (m, 2H).

15 Una solución de ácido 3-(4-{5-[3-(4-nitro-pirazol-1-il)-propilamino]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il}-fenoxi)-propiónico (63 mg, 0.14 mmol) en THF (20 ml) se hidrogena con paladio sobre carbono como catalizador (0.1 g) a temperatura ambiente y bajo presión atmosférica. Después de 20 horas, el catalizador se separa por filtración y el filtrado se evapora. El residuo se purifica por HPLC preparativa para proporcionar ácido 3-(4-{5-[3-(4-amino-pirazol-1-il)-propilamino]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il}-fenoxi)-propiónico como un sólido amorfo blanco; HPLC/MS 1.73 min (C), [M+H] 424; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 9.75 (bs, 3H), 9.27 (s, 1H), 8.22 (s, 1 H), 8.04 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.95 (s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.21 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.29 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.24 (m, 2H), 3,4 (m, 2H), 2.77 (t, J = 6.0 Hz, 3H), 2.12 (m, 2H).

Ejemplo 9

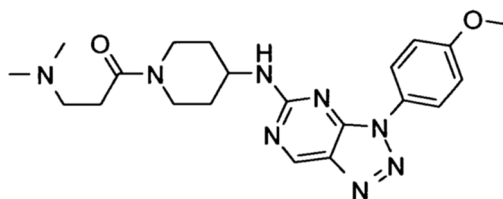
25 Síntesis de 2-dimetilamino-1-{4-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo-[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-piperidin-1-il}-etanona ("A48")



A una solución de clorhidrato de [3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-ilamina (163 mg, 0.45 mmol) y N,N-dimetilglicina (51.6 mg, 0.50 mmol) en DMF (3 ml) se añadió tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) (209 mg, 0.65 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) (20.3 mg, 0.13 mmol) y 4-metilmorfolina (NMM) (0.16 ml, 1.50 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se somete a partición entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se somete a cromatografía en una columna de gel de sílice con metanol/diclorometano como eluyente para proporcionar 2-dimetilamino-1-{4-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-piperidin-1-il}-etanona en forma de polvo blanco; HPLC/MS 1.43 min (B), [M+H] 411; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆/TFA d₁) δ [ppm] 9.24 (s, 1 H), 8.02 (m, 2H), 7.14 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.35 (d, J = 16.2 Hz, 1 H), 4.28 (m, 1 H), 4.24 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 4.07 (m, 1 H), 3.82 (s, 3H), 3.64 (dq, J = 13.8, 3.2 Hz, 1 H), 3.20 (t, J = 12.4 Hz, 1 H), 3.02 (m, 1 H), 2.82 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.00 (m, 2H), 1.58 (m, 1 H), 1.48 (m, 1H).

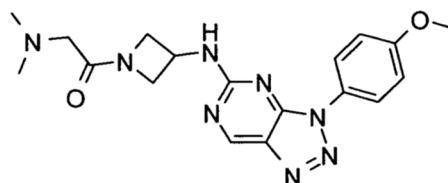
Los compuestos siguientes se preparan de manera análoga:

3-dimetilamino-1-{4-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-piperidin-1-il}-propan-1-ona ("A49")



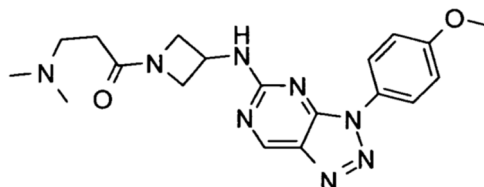
HPLC/MS 1.42 min (B), [M+H] 425; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁) δ [ppm] 9.28 (s, 2H), 8.05 (m, 2H), 7.19 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.32 (m, 1H), 4.06 (m, 1 H), 3.92 - 3.87 (m, 1 H), 3.86 (s, 3H), 3.32 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.24 (m, 1 H), 2.98 - 2.83 (m, 3H), 2.82 (s, 6H), 2.01 (m, 2H), 1.56 (m, 1 H), 1.46 (m, 1H).

2-dimetilamino-1-{3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-azetidin-1-il}-etanona ("A62")



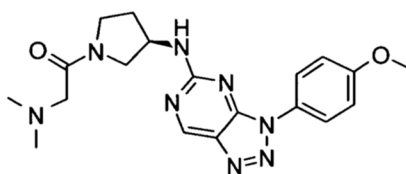
HPLC/MS 1.38 min (B), [M+H] 383;

3-dimetilamino-1-{3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-azetidin-1-il}-propan-1-ona ("A63")



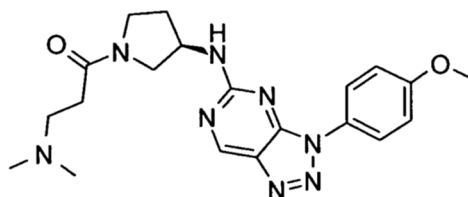
HPLC/MS 1.38 min (B), [M+H] 397;

Formiato de 2-dimetilamino-1-{(R)-3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-pirrolidin-1-yl}-etanona ("A83")



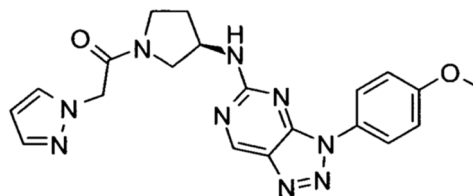
HPLC/MS 1.40 min (B), [M+H]⁺ 397; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁) δ [ppm] 9.19 (s, 3H), 8.00 (m, 3H), 7.09 (m, 2H), 4.52 (m, 1 H), 4.08 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.68 (dt, J = 11.1, 6.0 Hz, 1 H), 3.64 - 3.33 (m, 3H), 2.85 - 2.76 (m, 6H), 2.30 - 2.02 (m, 2H);

- 5 Formiato de 3-dimetilamino-1-((R)-3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-5-ilamino]-pirrolidin-1-il)-propan-1-ona ("A85")



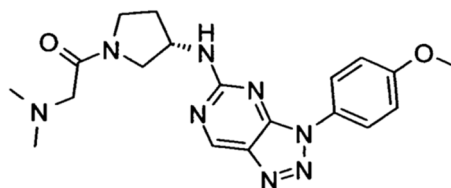
HPLC/MS 1.39 min (B), [M+H]⁺ 411;

1-((R)-3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-pirrolidin-1-il)-2-pirazol-1-il-etanona ("A90")



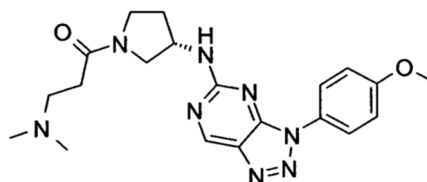
- 10 HPLC/MS 1.73 min (B), [M+H]⁺ 420; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁) δ [ppm] 9.29 (s, 1 H), 8.09 (m, 2H), 7.79 (m, 1 H), 7.74 - 7.56 (m, 1 H), 7.20 (m, 2H), 6.36 (m, 1 H), 5.27 - 5.03 (m, 2H), 4.55 (m, 1 H), 3.88 (s, 3H), 3.84 - 3.57 (m, 3H), 3.57 - 3.32 (m, 1 H), 2.40 - 1.99 (m, 2H);

- 15 Formiato de 2-dimetilamino-1-((S)-3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-5-ilamino]-pirrolidin-1-il)-etanona ("A91")



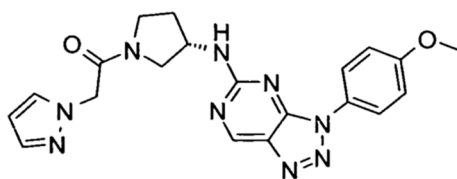
HPLC/MS 1.43 min (B), [M+H]⁺ 397;

Formiato de 3-dimetilamino-1-((S)-3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-5-ilamino]-pirrolidin-1-il)-propan-1-ona ("A92")



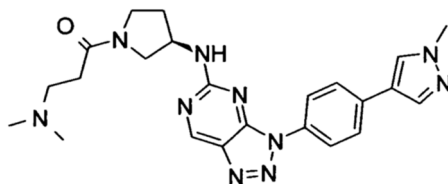
- 20 HPLC/MS 1.47 min (B), [M+H]⁺ 411; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 9.30 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.11 - 7.98 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 4.56 (m, 0H), 3.87 (s, 3H), 3.83 (dd, J = 10.7, 6.1 Hz, 1H), 3.77 - 3.64 (m, 1H), 3.64 - 3.41 (m, 2H), 3.37 - 3.26 (m, 2H), 2.81 (m, 7H), 2.38 - 1.98 (m, 2H);

1-((S)-3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-pirrolidin-1-il)-2-pirazol-1-il-etanona ("A93")



HPLC/MS 1.69 min (B), [M+H] 420;

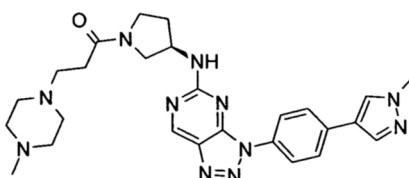
3-dimetilamino-1-((R)-3-{3-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino}-pirrolidin-1-il)-propan-1-ona ("A130")



5

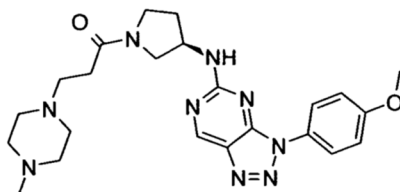
Formiato "A130" HPLC/MS 1.43 min (B), [M+H] 461;

3-(4-metil-piperazin-1-il)-1-((R)-3-{3-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino}-pirrolidin-1-il)-propan-1-ona ("A131")



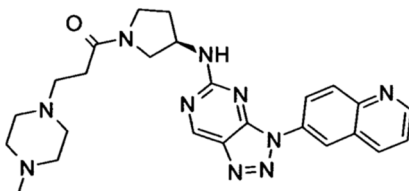
10 HPLC/MS 1.39 min (B), [M+H] 516;

1-((R)-3-{3-[4-(4-metossi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-pirrolidin-1-il}-3-(4-metil-piperazin-1-il)-propan-1-ona ("A132")



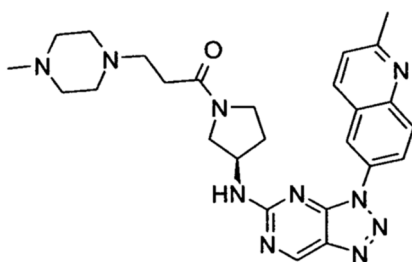
15 Formiato "A132" HPLC/MS 1.43 min (B), [M+H] 466;

3-(4-metil-piperazin-1-il)-1-((R)-3-{3-(2-metil-quinolin-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino}-pirrolidin-1-il)-propan-1-ona ("A133")



Formiato "A133" HPLC/MS 1.35 min (B), [M+H] 487;

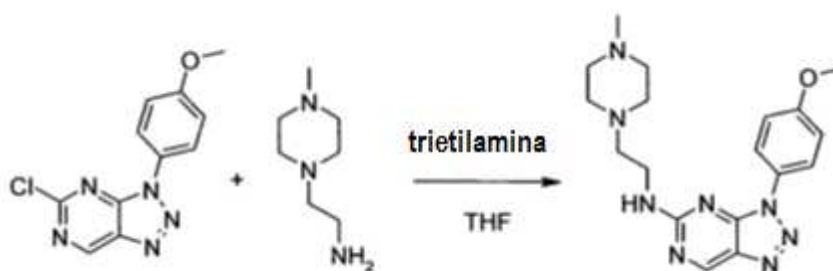
20 3-(4-metil-piperazin-1-il)-1-((R)-3-{3-(2-metil-quinolin-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino}-pirrolidin-1-il)-propan-1-ona ("A134")



HPLC/MS 1.31 min (B), [M+H] 501.

Ejemplo 10

Síntesis de [3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-amina ("A50")



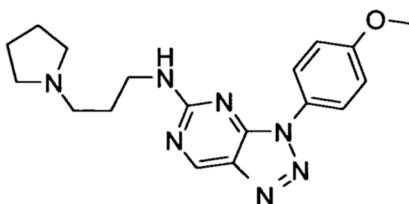
5

A una solución de 5-cloro-3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (200 mg 0.76 mmol) en THF (4 ml) se añade trietilamina (107 μ l, 0.76 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se somete a partición entre diclorometano y agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se somete a cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol para proporcionar [3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-amina como un polvo blanquecino; HPLC/MS 1.47 min (A), [M+H] 369; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 9.22 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.92 (m, 1H), 7.17 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.49 - 3.41 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 2.53 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 2.30 (m, 4H), 2.14 (s, 3H).

10

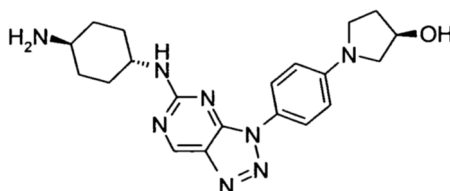
Los compuestos siguientes se preparan de manera análoga:

15 [3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-[3-pirrolidin-1-il-propil]-amina ("A61")



HPLC/MS 1.59 min (A), [M+H] 354; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , TFA- d_1) δ [ppm] 9.28 (s, 1H), 8.08 - 8.03 (m, 2H), 7.20 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.62 - 3.47 (m, 4H), 3.31 - 3.23 (m, 2H), 3.08 - 2.98 (m, 2H), 2.07 - 1.97 (m, 4H), 1.89 (m, 2H);

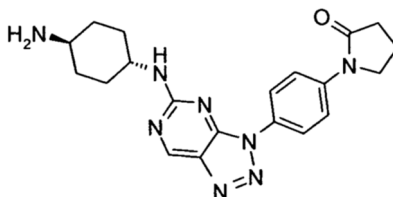
20 (R)-1-[4-[5-((trans)-4-amino-ciclohexilamino)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-fenil]-pirrolidin-3-ol ("A70")



HPLC/MS 1.36 min (B), [M+H] 395; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , TFA- d_1) δ [ppm] 9.25 (s, 1H), 7.87 (m, 2H), 6.74 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.48 (tt, J = 4.9, 2.6 Hz, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.51 (dd, J = 10.2, 4.8 Hz, 1H), 3.45 (td, J = 9.0, 7.0 Hz, 1H), 3.39 (td, J = 8.7, 3.5 Hz, 1H), 3.24 - 3.17 (m, 1H), 3.10 - 3.01 (m, 1H), 2.17 - 1.94 (m, 6H), 1.54 - 1.37 (m,

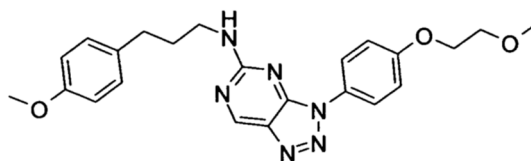
4H);

1-{4-[5-((trans)-4-amino-ciclohexilamino)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-fenil}-pirrolidin-2-ona ("A71")



5 HPLC/MS 1.36min (B), [M+H] 393; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, TFA-d₁) δ [ppm] 9.29 (s, 1 H), 8.21 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.98 - 7.91 (m, 2H), 3.95 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.88 (m, 1 H), 3.10 (m, 1H), 2.57 (m, 2H), 2.23 - 2.07 (m, 6H), 1.51 (m, 4H);

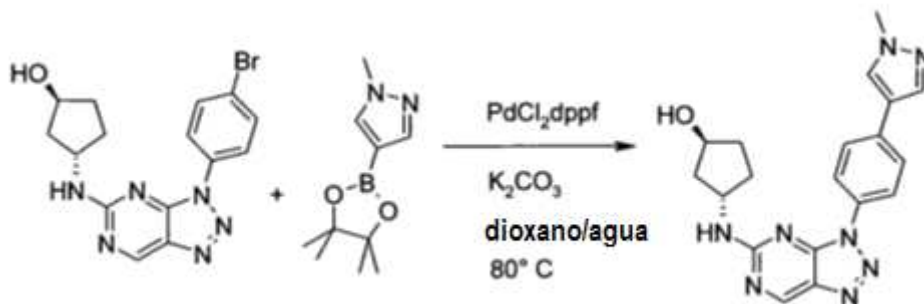
{3-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-[3-(4-metoxi-fenil)-propil]-amina ("A80")



HPLC/MS 3.05 min (C), [M+H] 435.

10 Ejemplo 11

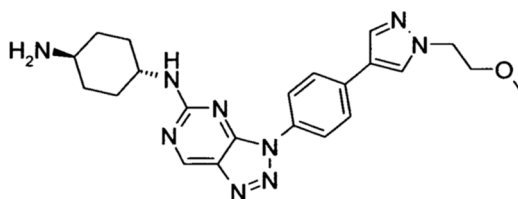
Síntesis de trans-3-{3-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino}-ciclopentanol ("A51")



15 Una suspensión de (trans)-3-[3-(4-bromo-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanol (146 mg, 0.39 mmol), de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (106 mg 0.51 mmol) y carbonato de potasio (163 mg, 1.17 mmol) en una mezcla de dioxano (1 ml) y agua (0.1 ml) se purga con nitrógeno y se calienta a 80°C bajo agitación. Se añade aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) diclorometano (32 mg, 0.04 mmol) y la reacción se agita bajo nitrógeno en un vial de reacción cerrado a 80°C durante 18 horas. Se deja que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente. El precipitado que se ha formado se separa por filtración, se lava con agua y se seca al vacío para proporcionar (trans)-3-{3-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino}-ciclopentanol en forma de polvo gris; HPLC/MS 1.66 min (B), [M+H] 377; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 9.23 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.08 (m, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.83 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.55 (s, 1 H), 4.42 (m, 1 H), 4.25 (m, 1 H), 3.89 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 2.18 (m, 1 H), 2.00 - 1.86 (m, 2H), 1.82 - 1.74 (m, 1 H), 1.54 (m, 2H).

25 Los compuestos siguientes se preparan de manera análoga:

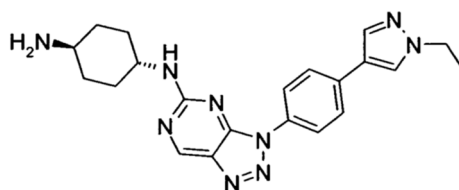
N-(3-{4-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)-ciclohexano-1,4-diamina ("A52")



de N-[3-(4-yodo-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-ciclohexano-1,4-diamina ("A53", ejemplo 7) y 1-(2-metoxi-etil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol;

5 HPLC/MS 1.89 min (C), [M+H] 434; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁) δ [ppm] 9.29 (s, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 8.18 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.02 (s, 1 H), 7.88 - 7.80 (m, 2H), 4.37 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.87 (m, 1 H), 3.79 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.10 (m, 1 H), 2.12 (m, 4H), 1.52 (m, 4H);

Trifluoroacetato de N-[3-[4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-(trans)-ciclohexano-1,4-diamina ("A54")

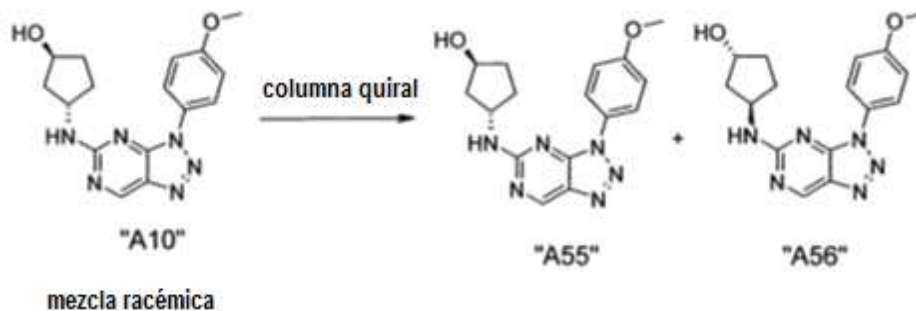


10 de "A53" y 1-etil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol;

HPLC/MS 1.95 min (C), [M+H] 404; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁) δ [ppm] 9.28 (s, 1 H), 8.27 (d, J = 0.8 Hz, 1 H), 8.17 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.01 (s, 1 H), 7.92 - 7.70 (m, 2H), 4.24 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.84 (m, 1 H), 3.09 (m, 1 H), 2.28 - 1.99 (m, 4H), 1.68 - 1.27 (m, 7H).

Ejemplo 12

15 Separación quiral de "A10" en "A55" y "A56"



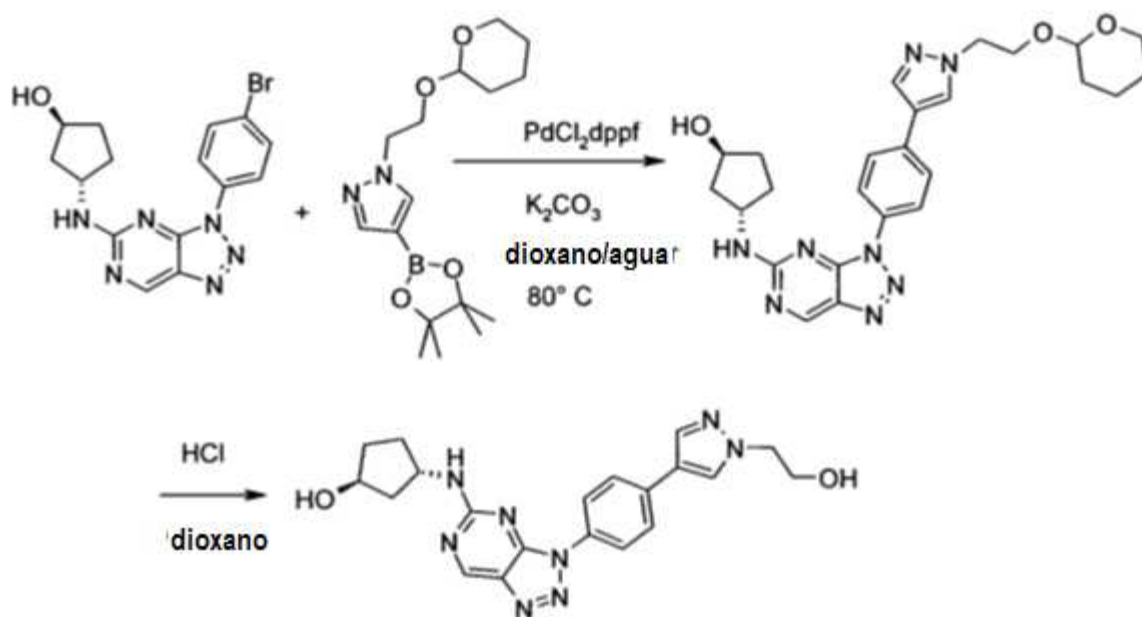
(trans)-3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanol ("A10") se somete a cromatografía en una columna Chiralpak AD con heptano/etanol como eluyente para proporcionar dos enantiómeros:

20 Primer enantiómero eluído: "A55", polvo amarillo claro; HPLC/MS 1.69 min (B), [M+H] 327 (configuración absoluta asignada arbitrariamente)

Segundo enantiómero eluído "A56", polvo de color amarillo claro; HPLC/MS 1.72 min (B), [M+H] 327 (configuración absoluta asignada arbitrariamente).

Ejemplo 13

25 Síntesis de trans-3-(3-{4-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-ciclopentanol ("A57")

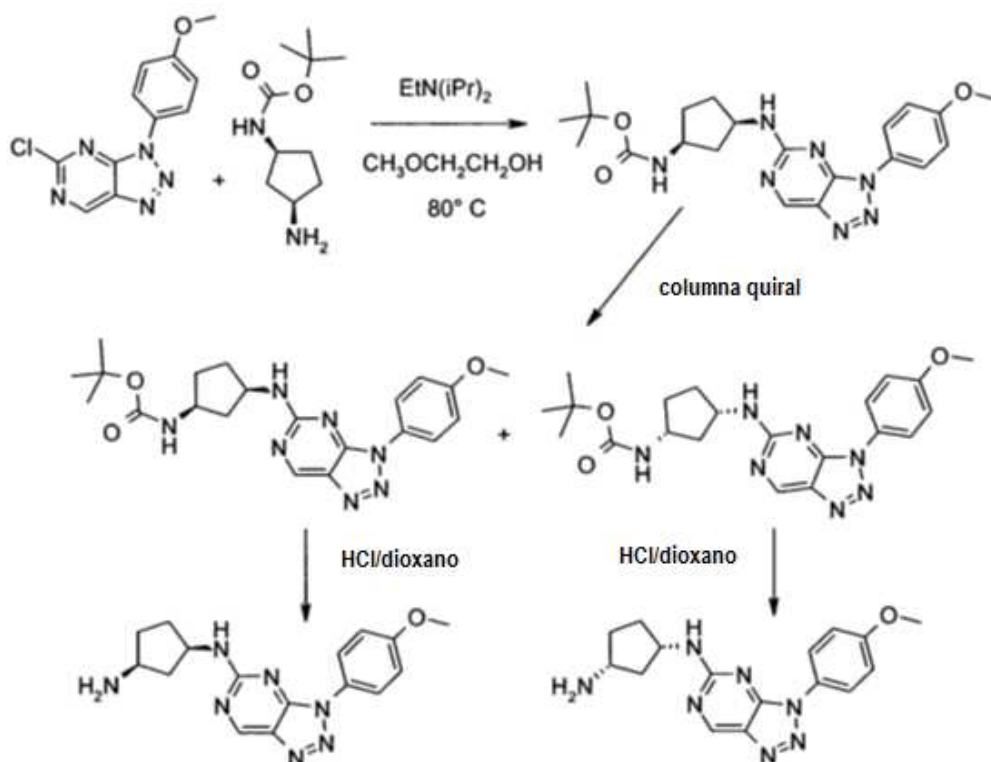


Una suspensión de (trans)-3-[3-(4-bromo-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]ciclopentanol (195 mg, 0.52 mmol), 1-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)-etil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2)dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (219 mg, 0.68 mmol) y carbonato de potasio (216 mg, 1.57 mmol) en una mezcla de dioxano (2 ml) y agua (0.2 ml) se purga con nitrógeno y se calienta a 80°C bajo agitación. Se añade aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-paladio(II) diclorometano (43 mg, 0.05 mmol) y la reacción se agita bajo nitrógeno en un vial de reacción cerrado a 80°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente para dar (trans)-3-[3-(4-{1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-pirazol-4-il}-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanol en forma de polvo amarillo; HPLC/MS 1.82 min (B), [M+H] 491.

A una solución de (trans)-3-[3-(4-{1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-pirazol-4-il}-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanol (72 mg, 0.35 mmol) en diclorometano (6 ml) se agrega ácido clorhídrico en dioxano (4 M, 410 µl) y la mezcla de reacción se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. Los sólidos se separan por filtración, se lavan con diclorometano y se secan al vacío para proporcionar (trans)-3-[3-(4-{1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-il}-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanol en forma de un sólido de color marrón claro; HPLC/MS 1.55 min (B), [M+H] 407 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆, TFA-d₁) δ [ppm] 8.29 (s, 1H), 8.18 (m, 2H), 8.03 (s, 1 H), 7.86 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.47 (m, 1 H), 4.27 (m, 1 H), 4.22 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.81 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.19 (m, 1 H), 2.04 - 1.89 (m, 2H), 1.80 (m, 1 H), 1.56 (m 2H).

Ejemplo 14

Síntesis de (1S,3R)-N-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-ciclopentano-1,3-diamina ("A58") [primer enantiómero] y (1R,3S)-N-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-ciclopentano-1,3-diamina ("A59") [segundo enantiómero]



A una solución de 5-cloro-3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (525 mg 2.01 mmol) y tert-butil éster del ácido cis-3-amino-ciclopentil)-carbámico clorhidrato (521 mg, 2.20 mmol) en 2-metoxietanol (15 ml) se añadió N-etildisopropilamina (0.75 ml, 4.41 mmol). La mezcla se calienta a 80°C y se agita a esta temperatura durante 3 horas.

5 La mezcla de reacción se deja enfriar hasta temperatura ambiente. Los sólidos se separan por filtración, se lavan con metanol y se secan al vacío para proporcionar tert-butil éster del ácido {cis-3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentil)-carbámico como un polvo de color beige; HPLC/MS 2.06 min (B), [M+H] 426

El tert-butil éster del ácido {cis-3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentil)-carbámico se somete a cromatografía en una columna Chiralpak AD-H con dióxido de carbono supercrítico/metanol (que contiene 0.5% de dietilamina) 80:20 como eluyente para proporcionar dos enantiómeros: Primer enantiómero eluido: N-[(1S,3R)-3-[[3-(4-metoxifenil)-triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]amino]ciclopentil]carbamato de tert-butilo, sólido blanco.

10 Segundo enantiómero eluido: N-[(1R,3S)-3-[[3-(4-metoxifenil)-triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]amino]ciclopentil]carbamato de tert-butilo; sólido beige claro.

N-[(1S,3R)-3-[[3-(4-metoxifenil)triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]amino]ciclopentil]carbamato de tert-butilo (136 mg, 0.32 mmol) se suspendió en cloruro de hidrógeno en dioxano (solución 4 M, 1.1 ml) y se agregó metanol (0.5 ml). La mezcla de reacción se agita durante 3 horas a temperatura ambiente. Los sólidos se separan por filtración, se lavan con diclorometano y se secan a vacío para proporcionar (1S,3R)-N3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-ciclopentano-1,3-diamina clorhidrato en forma de un sólido blanco; HPLC/MS 1.47 min (B), [M+H] 326; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆, TFA-d₁) δ [ppm] 9.28 (s, 1 H), 8.10 - 8.04 (m, 2H), 7.23 - 7.16 (m, 2H), 4.30 (m, 1 H), 3.87 (s, 3H), 3.60 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 2.11 - 1.99 (m, 2H), 1.89 - 1.73 (m, 2H), 1.67 (dt, J = 14.3, 7.5 Hz, 1 H).

15

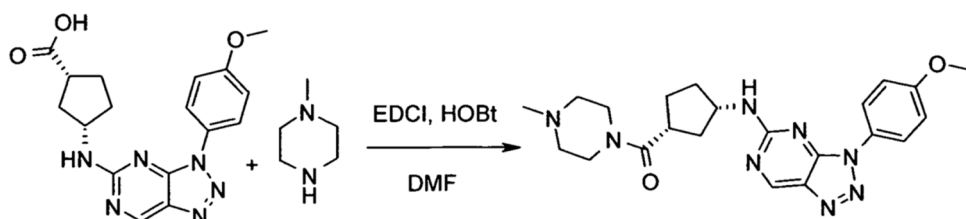
20

N-[(1R,3S)-3-[[3-(4-metoxifenil)triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]amino]ciclopentil]carbamato de tert-butilo se trata de forma similar para generar (1R,3S)-N3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-ciclopentano-1,3-diamina clorhidrato como un sólido blanco; HPLC/MS 1.44 min (B), [M+H] 326.

Ejemplo 15

Síntesis de {(1R,3S)-3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentil}-(4-metilpiperazin-1-il)-metanona ("A60")

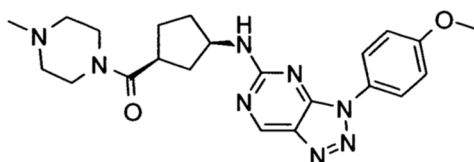
25



A una solución de ácido (1R,3S)-3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico (142 mg, 0.40 mmol) en DMF (2 ml) se añadieron clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (153 mg, 0.80 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (122 mg, 0.80 mmol) y 1-metilpiperazina (47.7 mg, 0.48 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se somete a partición entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se somete a cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente para proporcionar {(1R,3S)-3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona como un polvo blanco; HPLC/MS 1.49 min (B), [M+H] 437; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆, TFA-d₁) δ [ppm] 9.27 (s, 1H), 8.06 (m, 2H), 7.24 - 7.15 (m, 2H), 4.56 (m, 1H), 4.37 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.45 (m, 3H), 3.24 (m, 1H), 3.01 (m, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.25 (dt, J = 14.4, 7.4 Hz, 1H), 2.11 - 1.60 (m, 5H).

El compuesto siguiente se prepara de manera análoga:

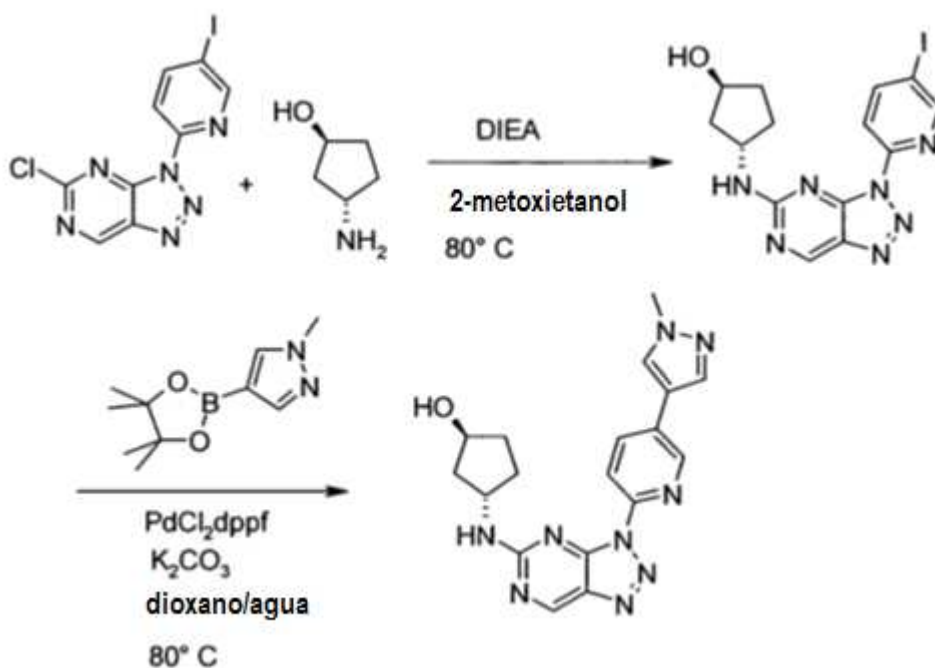
{{(1S,3R)-3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona ("A97")



HPLC/MS 1.49 min (B), [M+H] 437; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆, TFA-d₁) δ [ppm] 9.25 (s, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.23 - 7.16 (m, 2H), 4.52 (m, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.56 - 3.43 (m, 2H), 3.38 (t, J = 13.5 Hz, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.12 - 3.00 (m, 1H), 3.00 - 2.90 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.23 (m, 1H), 2.05 - 1.98 (m, 1H), 1.97 - 1.89 (m, 2H), 1.88 - 1.82 (m, 1H), 1.75 (m, 1H).

Ejemplo 16

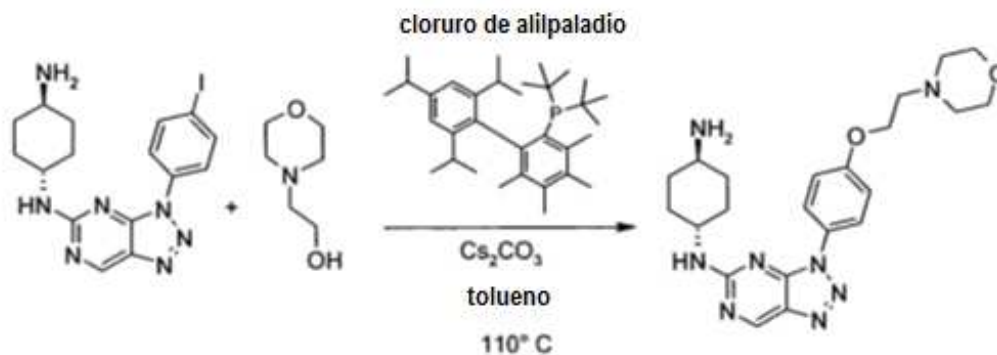
Síntesis de trans-3-[3-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-il]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanol ("A94")



HPLC/MS 1.50 min (B), [M+H] 378; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) ppm [ppm] 9.35 - 9.21 (m, 1 H), 8.96 - 8.86 (m, 1 H), 8.40 - 8.24 (m, 2H), 8.24 - 7.99 (m, 3H), 4.65 - 4.34 (m, 2H), 4.29 - 4.18 (m, 1 H), 3.91 (s, 3H), 2.23 - 2.03 (m, 1 H), 2.03 - 1.84 (m, 2H), 1.84 - 1.62 (m, 1 H), 1.62 - 1.41 (m, 2H).

Ejemplo 17

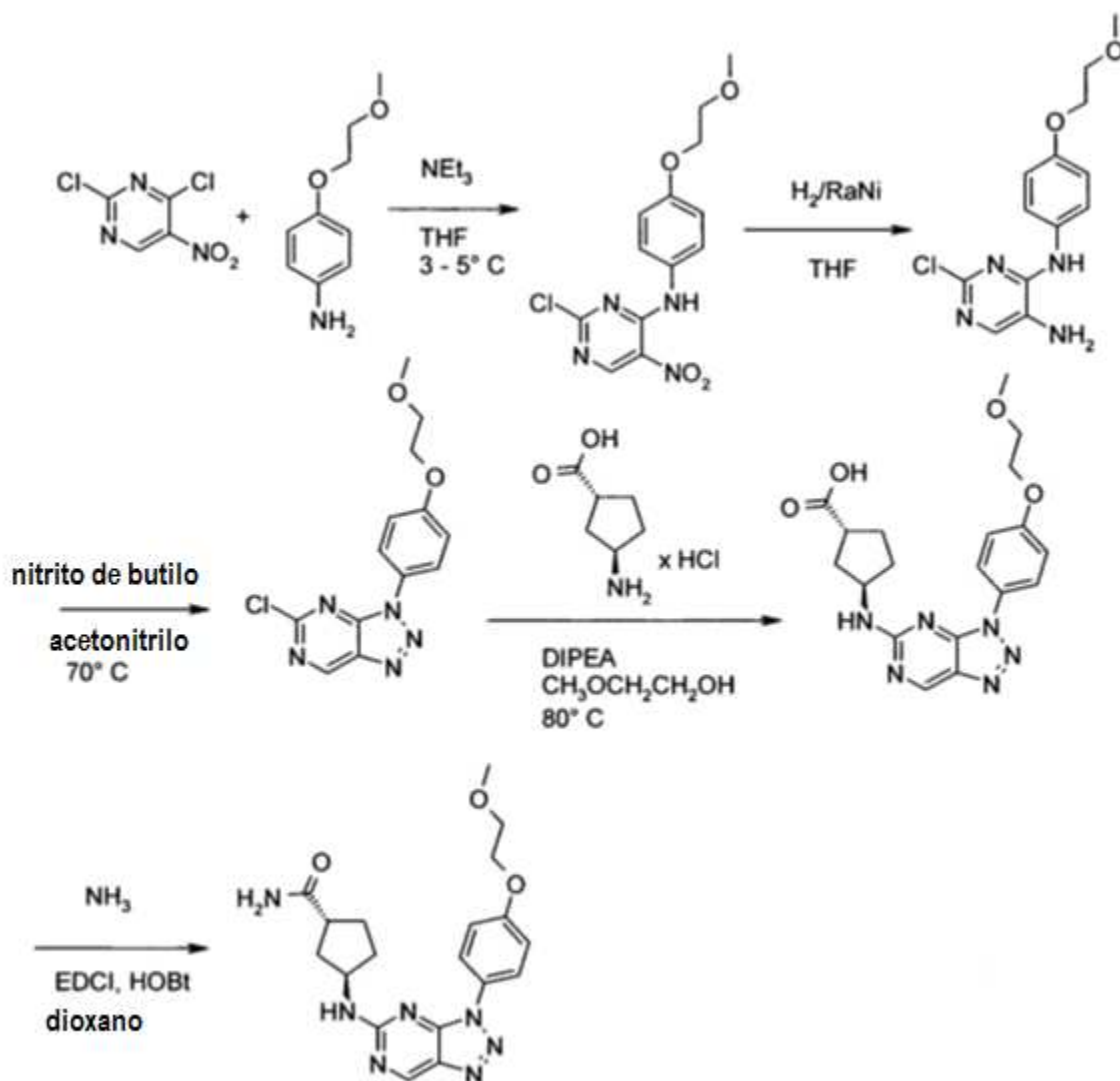
- 5 Síntesis de trans-N-{3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il}-ciclohexano-1,4-diamina ("A95")



- 10 HPLC/MS 1.41 min (C), [M+H] 439; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , TFA- d_1) δ [ppm] 9.26 (s, 1H), 8.13(s, 1 H), 8.12 - 8.02 (m, 2H), 7.32 - 7.24 (m, 2H), 4.50 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 4.07 - 3.99 (m, 2H), 3.85 - 3.71 (m, 3H), 3.67 (t, $J = 4.9$ Hz, 2H), 3.60 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H), 3.29 m, 2H), 3.07 (m, 1 H), 2.13 - 2.01 (m, 4H), 1.54 - 1.38 (m, 4H).

Ejemplo 18

Síntesis de amida de ácido (1R,3R)-3-{3-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino}-ciclopentanocarboxílico ("A135")



En un matraz de reacción, se disuelven 2,4-dicloro-5-nitropirimidina (41.7 g, 215 mmol) en THF (250 ml) y la solución se enfría en un baño de hielo. Bajo agitación y enfriamiento externo (3-5°C), se agrega gota a gota una solución de 4-(2-metoxi-etoxi)-fenilamina (35.9 g, 215 mmol) en THF (250 ml). Se desarrolla un precipitado naranja. A continuación, todavía bajo enfriamiento (2-5°C), se añade lentamente trietilamina (29.8 ml, 215 mmol). Se deja que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente y se agita durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtra con succión y el residuo se lava bien con THF. El filtrado se evapora y el residuo se tritura con tert-butil metil éter para dar la (2-cloro-5-nitropirimidin-4-il)-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-amina como cristales naranja rojizos; HPLC/MS 1.93 min (B), [M+H] 325;

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.36 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 7.41 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 4.38 - 3.96 (m, 2H), 3.87 - 3.56 (m, 2H), 3.32 (s, 3H).

A una solución de (2-cloro-5-nitropirimidin-4-il)-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-amina (68.9 g, 212 mmol) en THF (710 ml) se agrega esponja de níquel (pH neutro, humedecido con THF) y la mezcla se hidrogena a presión normal y a temperatura ambiente durante 40 horas. La mezcla de reacción se filtra con succión. El filtrado se evapora y se seca al vacío para dar 2-cloro-N4-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-pirimidin-4,5-diamina como un sólido marrón; HPLC/MS 1.63 min (B), [M+H] 295;

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.48 (s, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.53 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 6.94 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 5.17 (s, 2H), 4.20 - 3.97 (m, 2H), 3.80 - 3.50 (m, 2H), 3.31 (s, 3H).

A una solución de 2-cloro-N4-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-pirimidin-4,5-diamina (57.0 g, 193 mmol) en acetonitrilo (600 ml) se añade nitrito de butilo (30.8 g, 34.9 ml, 290 mmol). La solución se calienta a 70°C y se agita a esta temperatura durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se concentra a presión reducida. El residuo

se somete a cromatografía sobre una columna de gel de sílice (1 kg de gel de sílice 60) con tert-butil metil éter como eluyente. Las fracciones que contienen el producto se combinan y se concentran a presión reducida hasta que se forma un precipitado. El sólido se separa por filtración, se lava con heptano y se seca al vacío para proporcionar 5-cloro-3-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina en forma de cristales de color amarillo claro; HPLC/MS 2.63 min (C), [M+H] 306;

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.83 (s, 1 H), 7.94 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.42 - 4.06 (m, 3H), 3.90 - 3.66 (m, 2H), 3.35 (s, 3H).

A una solución de 5-cloro-3-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (3.36 g 11.0 mmol) en 2-metoxietanol (50 ml) se añadió clorhidrato del ácido (1R,3R)-3-amino-ciclopentanocarboxílico (1.82 g, 11.0 mmol) y N-etildisopropilamina (3.75 ml, 22.1 mmol). La mezcla se calienta a 80°C y se agita a esta temperatura durante 90 minutos. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se evapora. El residuo se somete a cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente para proporcionar ácido (1R,3R)-3-[3-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico como un sólido amorfo beige; HPLC/MS 1.77 min (B), [M+H] 399;

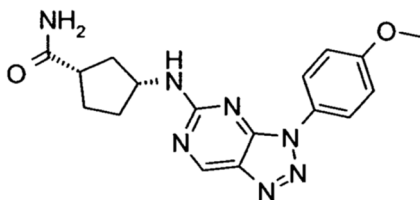
^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , TFA- d_1) δ 9.23 (s, 1H), 8.05 (bs, 2H), 7.17 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.31 (bs, 1H), 4.24 - 4.06 (m, 2H), 3.79 - 3.62 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.00 - 2.81 (m, 1H), 2.21 (bs, 1 H), 2.10 - 1.94 (m, 2H), 1.84 (ddd, J = 13.2, 8.9, 5.8 Hz, 1 H), 1.76 (m, 1 H), 1.68 (m, 1 H).

En un matraz de reacción, se disuelven ácido (1R,3R)-3-[3-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico (1.55 g, 3.87 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (1.50 g, 7.82 mmol) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (525 mg, 3.89 mmol) en una solución de amoníaco 0.5 M en dioxano (40 ml, 20.0 mmol de amoníaco). La mezcla de reacción se agita durante 16 horas a 60°C. Después se evapora y el residuo se somete a cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente para dar amida del ácido (1R,3R)-3-[3-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico como un sólido amarillo claro; HPLC/MS 1.65 min (B), [M+H] 398;

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , TFA- d_1) δ 9.28 (s, 1H), 8.09 (bs, 2H), 7.32 - 6.93 (m, 2H), 4.37 (bs, 1 H), 4.32 - 4.08 (m, 2H), 3.79 - 3.68 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.87 (p, J = 8.0 Hz, 1 H), 2.23 - 2.05 (m, 2H), 2.06 - 1.96 (m, 1 H), 1.87 (m, 1 H), 1.74 (m, 2H).

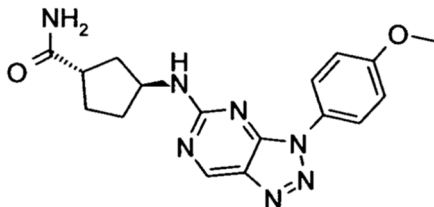
Los compuestos siguientes se preparan de manera análoga

Amida del ácido (1S,3R)-3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico ("A136")



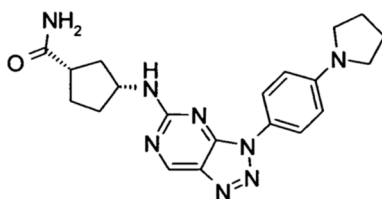
HPLC/MS 1.73 min (B), [M+H] 354;

Amida del ácido (1S,3S)-3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico ("A137")



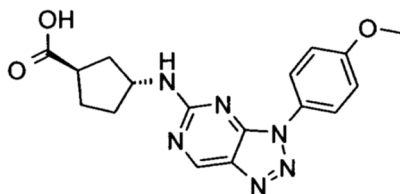
HPLC/MS 1.70 min (B), [M+H] 354;

Amida del ácido (1S,3R)-3-[3-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico ("A138")



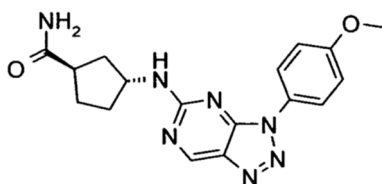
HPLC/MS 1.91 min (B), [M+H] 393;

Ácido (1R,3R)-3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico ("A139")



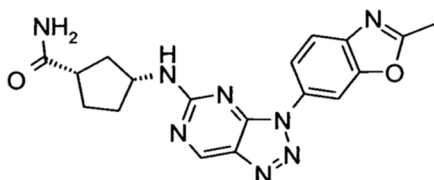
5 HPLC/MS 1.79 min (B), [M+H] 355;

Amida del ácido (1R,3R)-3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico ("A140")



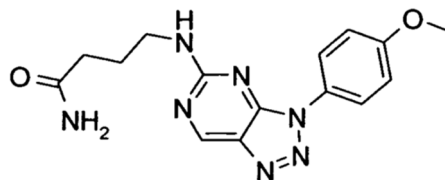
HPLC/MS 1.68 min (B), [M+H] 354;

10 Amida del ácido (1S,3R)-3-[3-(2-metil-benzoxazol-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico ("A141")



HPLC/MS 2.20 min (C), [M+H] 379;

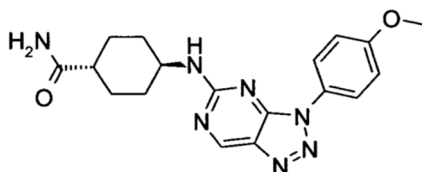
4-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-butiramida ("A142")



15

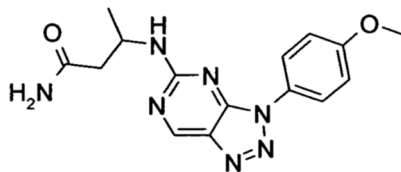
HPLC/MS 1.61 min (B), [M+H] 328; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 9.22 (s, 1 H), 8.19 - 7.89 (m, 3H), 7.29 - 7.14 (m, 3H), 6.72 (s, 1 H), 3.85 (s, 3H), 3.44 - 3.27 (m, 2H), 2.19-2.09 (m, 2H), 1.88 - 1.73 (m, 2H);

Amida del ácido 4-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclohexanocarboxílico ("A143")



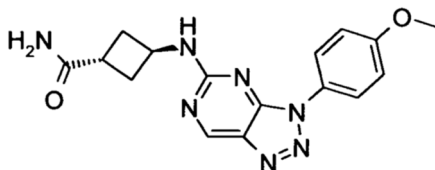
20 HPLC/MS 1.71 min (B), [M+H] 368;

3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-butiramida ("A144")



HPLC/MS 2.22 min (C), [M+H] 328;

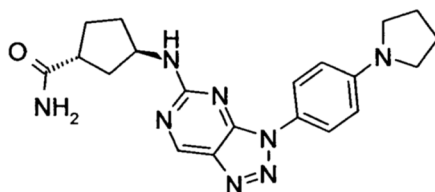
5 Amida del ácido (trans)-3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclobutanocarboxílico ("A145")



HPLC/MS 1.62 min (B), [M+H] 340;

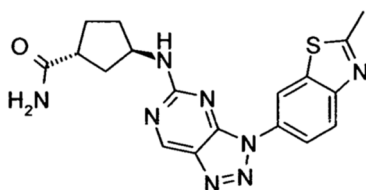
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 9.24 (s, 1 H), 8.45 (d, J=6.5, 1 H), 8.00 (d, J=8.6, 2H), 7.28 - 7.13 (m, 3H), 6.75 (s, 1 H), 4.46 - 4.35 (m, 1 H), 3.86 (s, 3H), 3.02 - 2.89 (m, 1 H), 2.53 - 2.37 (m, 2H), 2.34 - 2.14 (m, 2H);

10 Amida del ácido (1R,3R)-3-[3-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico ("A146")



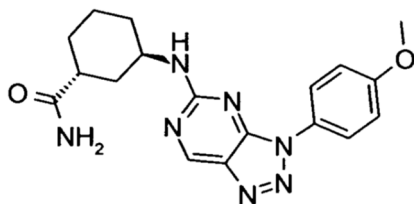
HPLC/MS 1.86 min (B), [M+H] 393;

15 Amida del ácido (1R,3R)-3-[3-(2-metil-benzotiazol-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico ("A147")



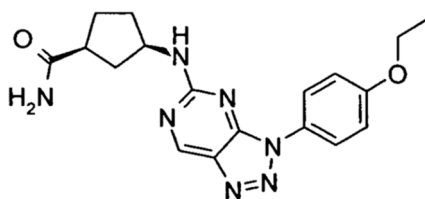
HPLC/MS 1.66 min (B), [M+H] 395;

Amida del ácido (trans)-3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclohexanocarboxílico ("A148")



20 HPLC/MS 2.36 min (C), [M+H] 368;

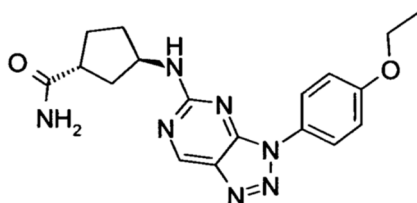
Amida del ácido (1S,3R)-3-[3-(4-etoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico ("A149")



HPLC/MS 1.82 min (B), [M+H] 368;

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, TFA-d₁) δ [ppm] 9.24 (s, 1 H), 7.98 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 4.40 - 4.25 (m, 1 H), 4.08 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.77 (p, J = 7.8 Hz, 1 H), 2.17 (ddd, J = 12.9, 8.5, 6.7 Hz, 1 H), 1.98 - 1.67 (m, 5H), 1.34 (t, J = 7.0 Hz, 3H);

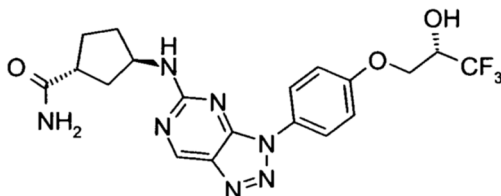
Amida del ácido (1R,3R)-3-[3-(4-etoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico ("A150")



HPLC/MS 1.75 min (B), [M+H] 368;

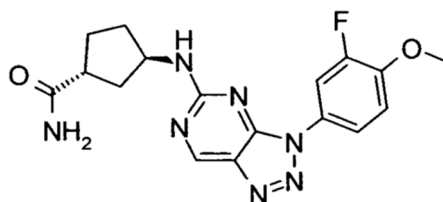
¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆, TFA-d₁) δ [ppm] 9.34 (s, 1 H), 8.08 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.36 - 7.03 (m, 2H), 4.59 - 4.37 (m, 1 H), 4.15 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.98 (p, J = 8.0 Hz, 1 H), 2.25 (dt, J = 13.7, 7.4 Hz, 1 H), 2.22 - 2.14 (m, 1 H), 2.09 (dtd, J = 11.7, 7.7, 4.3 Hz, 1H), 1.95 (ddd, J = 13.5, 8.7, 5.2 Hz, 1 H), 1.87 - 1.68 (m, 2H), 1.42 (t, J = 7.0 Hz, 3H);

Amida del ácido (1R,3R)-3-{3-[4-((S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propoxi)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino}-ciclopentanocarboxílico ("A151")



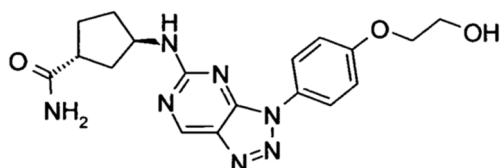
HPLC/MS 1.71 min (B), [M+H] 352;

Amida del ácido (1R,3R)-3-[3-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico ("A152")



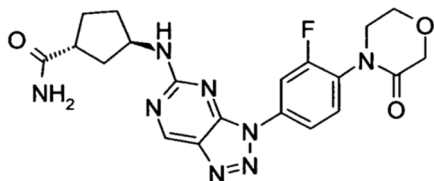
HPLC/MS 2.33 min (C), [M+H] 372;

Amida del ácido (1R,3R)-3-[3-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico ("A153")



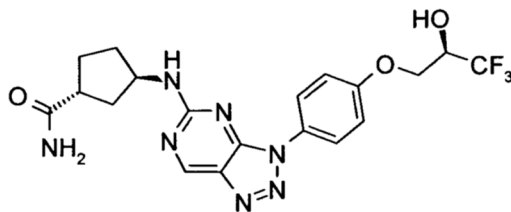
HPLC/MS 1.53 min (B), [M+H] 384;

Amida del ácido (1R,3R)-3-{3-[3-fluoro-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico ("A154")



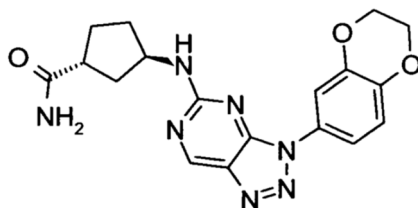
HPLC/MS 1.54 min (B), [M+H] 441;

5 Amida del ácido (1R,3R)-3-{3-[4-((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propoxi)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico ("A155")



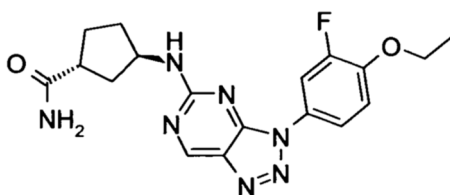
HPLC/MS 1.70 min (B), [M+H] 452;

10 Amida del ácido (1R,3R)-3-{3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico ("A156")

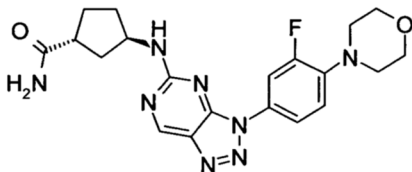


HPLC/MS 2.26 min (C), [M+H] 382;

Amida del ácido (1R,3R)-3-{3-(4-etoxi-3-fluoro-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico ("A157")



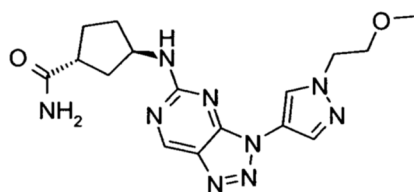
15 HPLC/MS 1.79 min (B), [M+H] 386;
Amida del ácido (1R,3R)-3-{3-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico ("A158")



20 HPLC/MS 1.73 min (B), [M+H] 427;

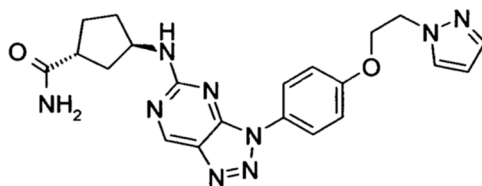
Ejemplo de Referencia:

Amida del ácido (1R,3R)-3-{3-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico ("A159")



HPLC/MS 1.92 min (C), [M+H] 372;

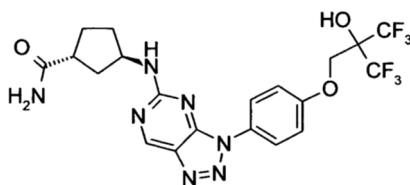
Amida del ácido (1R,3R)-3-[[3-[[4-(2-pirazol-1-il-etoxi)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico ("A160")



5

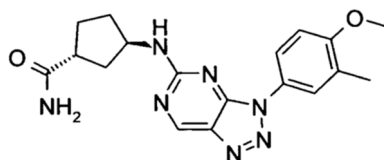
HPLC/MS 1.65 min (B), [M+H] 434;

Amida del ácido (1R,3R)-3-[[3-[[4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-trifluorometil-propoxi)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico ("A161")



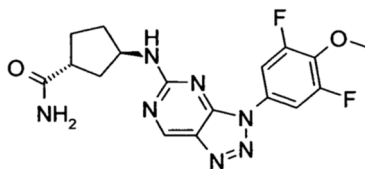
10 HPLC/MS 1.88 min (B), [M+H] 520;

Amida del ácido (1R,3R)-3-[[3-[[4-(3-metoxi-3-metil-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico ("A162")



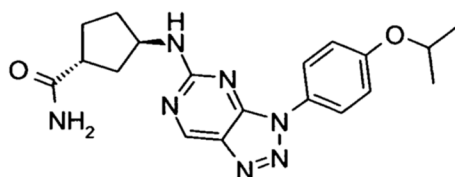
HPLC/MS 1.75 min (B), [M+H] 368;

15 Amida del ácido (1R,3R)-3-[[3-[[3,5-difluoro-4-metoxi-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico ("A163")



HPLC/MS 1.79 min (B), [M+H] 390;

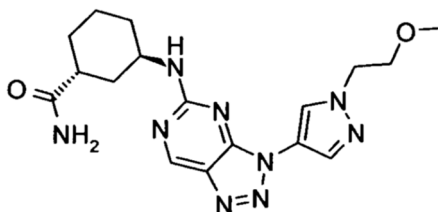
20 Amida del ácido (1R,3R)-3-[[3-[[4-(isopropoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico ("A164")



HPLC/MS 1.80 min (B), [M+H] 382;

Ejemplo de Referencia:

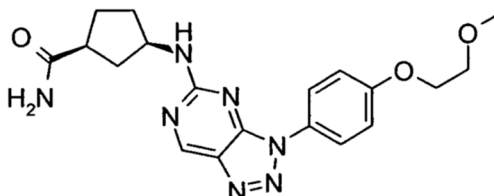
Amida del ácido (trans)-3-{3-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclohexanocarboxílico ("A165")



5

HPLC/MS 1.54 min (B), [M+H] 386;

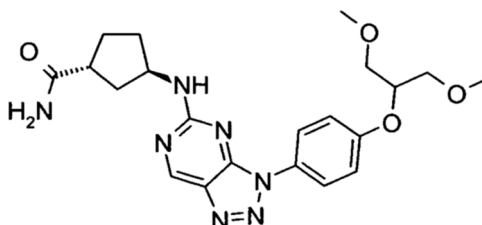
Amida del ácido (1S,3R)-3-{3-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico ("A166")



10 HPLC/MS 1.72 min (B), [M+H] 398;

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , TFA- d_1) δ [ppm] 9.28 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.33 (bs, 1 H), 4.26 - 4.17 (m, 2H), 3.86 - 3.68 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.78 (p, J = 8.1 Hz, 1 H), 2.26 - 2.15 (m, 1 H), 1.96 (ddt, J = 15.5, 8.1, 4.4 Hz, 1 H), 1.91 - 1.83 (m, 2H), 1.78 (td, J = 14.4, 7.3 Hz, 2H);

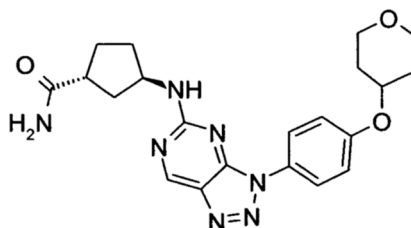
15 Amida del ácido (1R,3R)-3-{3-[4-(2-metoxi-1-metoximetil-etoxi)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico ("A167")



HPLC/MS 1.68 min (B), [M+H] 442;

20 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , TFA- d_1) δ [ppm] 9.25 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.61 (p, J = 5.1 Hz, 1 H), 4.35 (p, J = 6.2 Hz, 1 H), 3.52 (d, J = 5.0 Hz, 4H), 3.24 (s, 6H), 2.89 (p, J = 8.0 Hz, 1 H), 2.22 - 2.02 (m, 2H), 1.98 (td, J = 8.5, 4.3 Hz, 1 H), 1.85 (ddd, J = 13.3, 8.6, 5.1 Hz, 1 H), 1.78 - 1.59 (m, 2H);

Amida del ácido (1R,3R)-3-{3-[4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico ("A168")

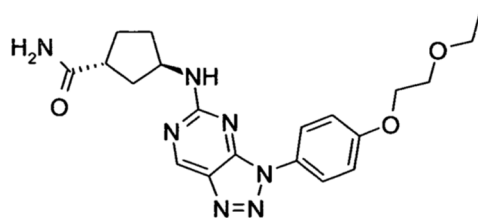


HPLC/MS 1.72 min (B), [M+H] 424;

25 ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , TFA- d_1) δ [ppm] 9.28 (s, 1H), 8.08 (bs, 2H), 7.25 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.70 (tt, J = 8.5, 4.0 Hz, 1 H), 4.37 (bs, 1 H), 3.91 (dt, J = 11.6, 4.4 Hz, 2H), 3.54 (ddd, J = 11.9, 9.4, 2.8 Hz, 2H), 2.87 (p, J = 8.0 Hz, 1

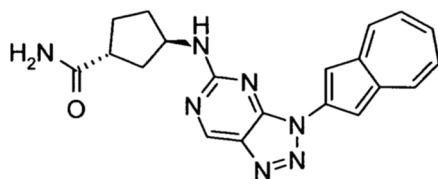
H), 2.25 - 1.95 (m, 5H), 1.88 (m, 1 H), 1.81 - 1.59 (m, 4H);

Amida del ácido (1R,3R)-3-{3-[4-(2-etoxi-etoxi)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico ("A169")

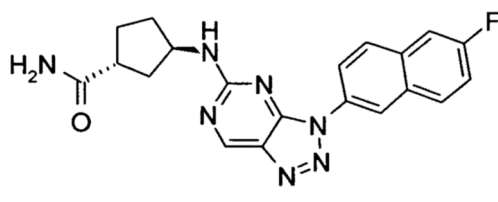


5 HPLC/MS 1.66 min (B), [M+H] 412;

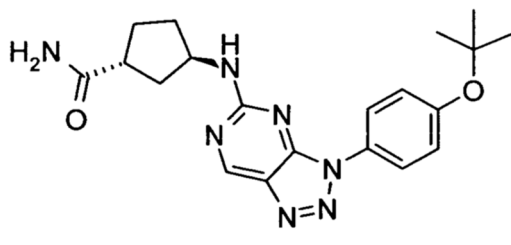
(1R,3R)-3-[(3-azulen-2-iltriazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)amino]ciclopentanocarboxamida ("A169a")



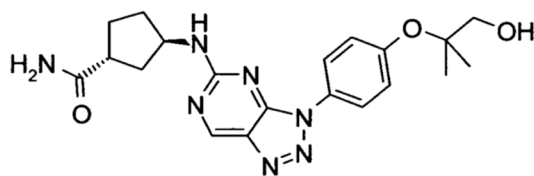
(1R,3R)-3-[[3-(6-fluoro-2-naftil)triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]amino]ciclopentanocarboxamida ("A169b")



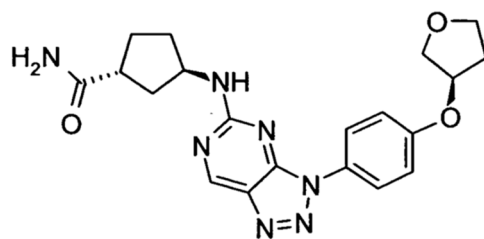
10 (1R,3R)-3-[[3-(4-tert-butoxifenil)triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]amino]ciclopentanocarboxamida ("A169c")



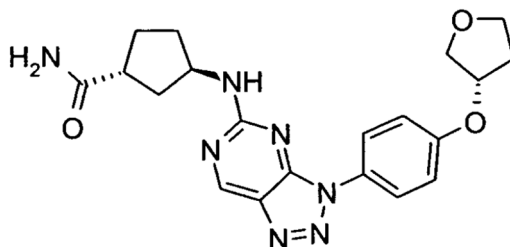
(1R,3R)-3-[[3-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etoxi)fenil]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]amino]ciclopentanocarboxamida ("A169d")



15 (1R,3R)-3-[[3-[4-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]oxifenil]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]amino]ciclopentanocarboxamida ("A169e")

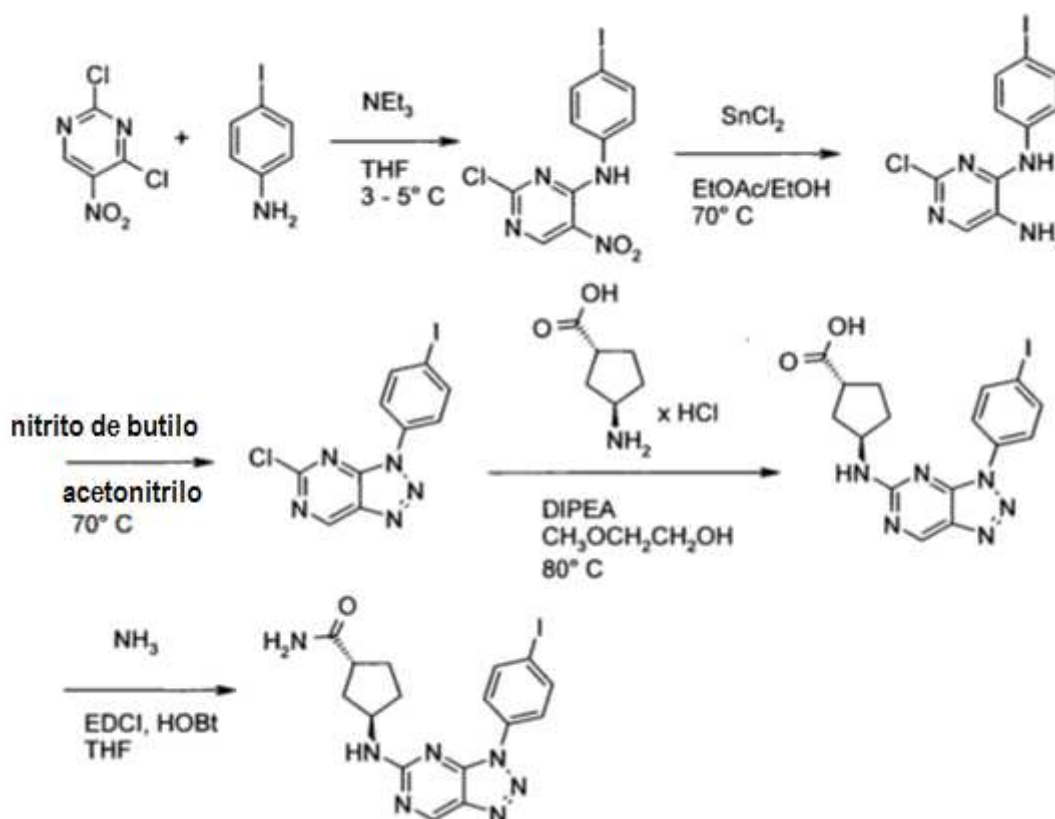


(1R,3R)-3-[[3-[4-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yl]oxifenil]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]amino]ciclopentanocarboxamida ("A169f")



Ejemplo 19

- 5 Síntesis de (1R,3R)-3-[[3-[4-(4-yodo-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]amino]-ciclopentanocarboxílico Amida del ácido("A170")



- 10 En un matraz de reacción, se disuelve 2,4-dicloro-5-nitropirimidina (7.76 g, 40.0 mmol) en THF (40 ml) y la solución se enfría en un baño de hielo. Bajo agitación y enfriamiento externo (3-5°C), se añade gota a gota una solución de 4-yodo-fenilamina (8.76 g, 40.0 mmol) en THF (20 ml). A continuación, todavía bajo enfriamiento (2-5°C), se añade lentamente una solución de trietilamina (5.54 ml, 40.0 mmol) en THF (20 ml). La mezcla de reacción se agita durante 30 minutos bajo enfriamiento con hielo y después se deja que alcance la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra con succión y el residuo se lava bien con THF. El filtrado se evapora y el residuo se trata con agua. Los sólidos

se separan por filtración, se lavan con agua y se secan al vacío para proporcionar (2-cloro-5-nitropirimidin-4-il)-(4-yodofenil)-amina como un polvo amarillo; HPLC/MS 2.13 min (B), [M+H] 377.

A una solución de (2-cloro-5-nitropirimidin-4-il)-(4-yodo-fenil)-amina (11.4 g, 30.3 mmol) en una mezcla de acetato de etilo (120 ml) y etanol ml se añade cloruro de estaño(II) (17.2 g, 90.8 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante 60 minutos a 70°C. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se basifica con solución saturada de carbonato de sodio, se filtra sobre una almohadilla de Celite y el residuo se lava con acetato de etilo. La fase orgánica del filtrado se separa, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se somete a cromatografía en una columna de gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo como eluyente para dar 2-cloro-N4-(4-yodo-fenil)-pirimidin-4,5-diamina como un sólido marrón; HPLC/MS 2.72 min (C), [M+H] 347.

A una solución de 2-cloro-N4-(4-yodo-fenil)-pirimidin-4,5-diamina (8.50 g, 24.5 mmol) en acetonitrilo (110 ml) se añade nitrito de butilo (4.30 ml, 36.8 mmol). La solución se calienta a 70°C y se agita a esta temperatura durante 90 minutos. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente. El sólido se separa por filtración, se lava con acetonitrilo y 2-propanol y se seca al vacío para proporcionar 5-cloro-3-(4-yodo-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d] pirimidina como un polvo marrón; HPLC/MS 3.14 min (C), [M+H] 358.

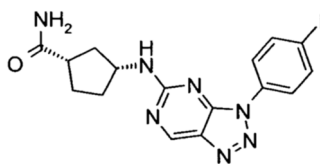
A una solución de 5-cloro-3-(4-yodo-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (1.79 g 5.0 mmol) en 2-metoxietanol (12.5 ml) se añadió clorhidrato del ácido (1R,3R)-3-amino-ciclopentanocarboxílico (910 mg, 5.50 mmol) y N-etildisopropilamina (1.87 ml, 11.0 mmol). La mezcla se calienta a 80°C y se agita a esta temperatura durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se añade agua. El precipitado resultante se separa por filtración, se lava con agua y se seca al vacío para proporcionar (1R,3R)-3-[3-(4-yodo-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico en forma de un sólido beige; HPLC/MS 2.82 min (C), [M+H] 451.

A una suspensión de ácido (1R,3R)-3-[3-(4-yodo-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico (2.26 g, 5.02 mmol) en THF (12 ml) se añadieron clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (1.93 g, 10.1 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (678 mg, 5.02 mmol) y una solución acuosa de 0.5 M de solución de amoníaco en dioxano (50.2 ml, 25.1 mmol de amoníaco). La mezcla de reacción se agita durante 3 días a temperatura ambiente. A continuación se somete a partición entre diclorometano y solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se somete a cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente para dar (1R,3R)-3-[3-(4-yodo-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico en forma de cristales blanquecinos; HPLC/MS 2.61 min (C), [M+H] 450;

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, TFA-d₁) δ [ppm] 9.27 (s, 1 H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.01 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.41 (bs, 1 H), 2.91 (p, J = 7.9 Hz, 1 H), 2.43 - 1.97 (m, 3H), 1.96 - 1.59 (m, 3H).

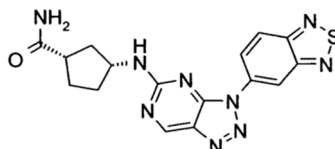
Los compuestos siguientes se preparan de manera análoga:

Amida del ácido (1S,3R)-3-[3-(4-yodo-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico ("A171")



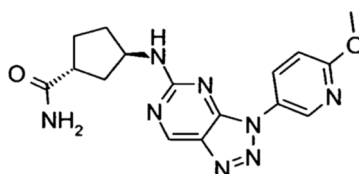
HPLC/MS 1.94 min (B), [M+H] 450;

Amida del ácido (1S,3R)-3-(3-benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-ciclopentanocarboxílico ("A172")



HPLC/MS 2.43 min (C), [M+H] 382;

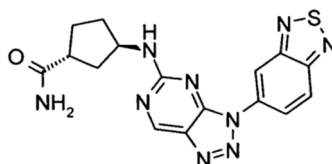
Amida del ácido (1R,3R)-3-[3-(6-metoxi-piridin-3-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico ("A173")



HPLC/MS 1.64 min (B), [M+H]⁺ 355;

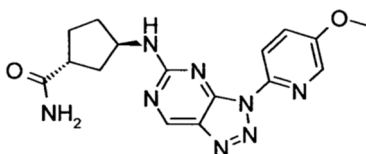
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 9.25 (s, 1 H), 8.92 (s, 1H), 8.44 - 8.36 (m, 1 H), 8.31 - 8.23 (m, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.11 (d, J=9.0, 1 H), 6.70 (s, 1 H), 4.34 - 4.22 (m, 1 H), 3.95 (s, 3H), 2.78 (p, J=7.9, 1 H), 2.12 - 2.00 (m, 2H), 1.98 - 1.77 (m, 2H), 1.73 - 1.56 (m, 2H);

Amida del ácido (1R,3R)-3-(3-benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-ciclopentanocarboxílico ("A174")



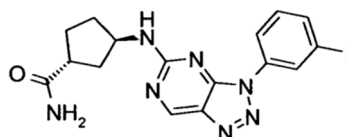
HPLC/MS 2.34 min (C), [M+H]⁺ 382;

10 Amida del ácido (1R,3R)-3-[3-(5-metoxi-piridin-2-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico ("A175")



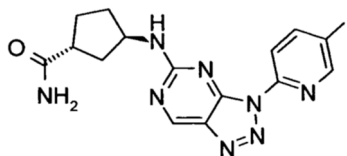
HPLC/MS 1.50 min (B), [M+H]⁺ 355;

15 Amida del ácido (1R,3R)-3-[3-(3-yodo-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico ("A176")



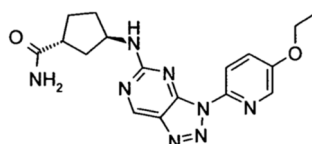
HPLC/MS 1.84 min (B), [M+H]⁺ 450; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, TFA-d₁) δ [ppm] 9.28 (s, 1H), 8.77 (bs, 1 H), 8.30 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 0H), 7.42 (t, J = 8.1 Hz, 1 H), 4.42 (bs, 1 H), 2.96 (p, J = 8.0 Hz, 1 H), 2.22 (m, 2H), 2.15 - 1.91 (m, 2H), 1.90 - 1.65 (m, 2H);

20 Amida del ácido (1R,3R)-3-[3-(5-yodo-piridin-2-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico ("A177")



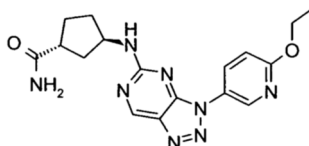
HPLC/MS 2.19 min (C), [M+H]⁺ 451;

25 Amida del ácido (1R,3R)-3-[3-(5-etoxi-piridin-2-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico ("A178")



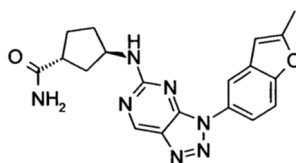
HPLC/MS 2.06 min (C), [M+H] 369;

Amida del ácido (1R,3R)-3-[3-(6-etoxi-piridin-3-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico ("A179")



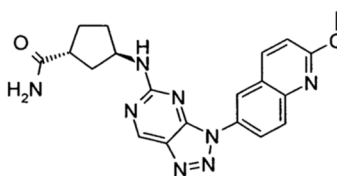
5 HPLC/MS 2.29 min (C), [M+H] 369;

Amida del ácido (1R,3R)-3-[3-(2-metil-benzofuran-5-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico ("A180")



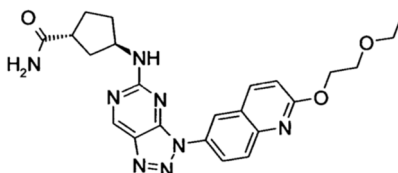
HPLC/MS 2.51 min (C), [M+H] 378;

10 (1R,3R)-3-[3-(2-metoxi-quinolin-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico Amida del ácido("A181")



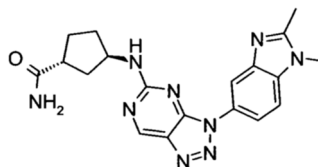
HPLC/MS 2.50 min (C), [M+H] 405;

15 Amida del ácido (1R,3R)-3-[3-[2-(2-etoxi-etoxi)-quinolin-6-il]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico ("A182")



HPLC/MS 2.55 min (C), [M+H] 463;

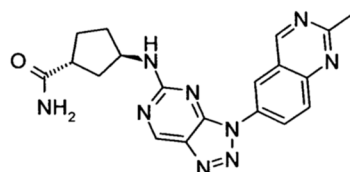
Amida del ácido (1R,3R)-3-[3-(1,2-dimetil-1H-benzimidazol-5-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico ("A183")



20

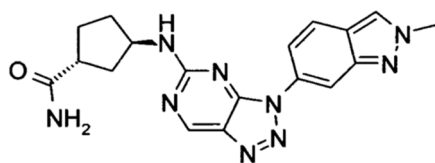
HPLC/MS 1.63 min (C), [M+H] 392;

Amida del ácido (1R,3R)-3-[3-(2-metil-quinazolin-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico ("A184")



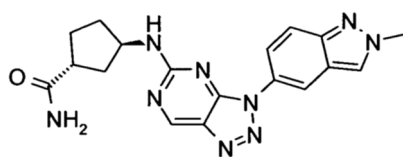
HPLC/MS 1.37 min (B), [M+H] 390; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 9.76 (s, 1 H), 9.30 (s, 1 H), 9.09 - 9.04 (m, 1 H), 8.92 - 8.83 (m, 1 H), 8.41 (d, $J=6.6$, 1 H), 8.18 (d, $J=9.1$, 1 H), 7.34 - 7.25 (m, 1 H), 6.83 - 6.73 (m, 1 H), 4.46 - 4.37 (m, 1 H), 2.88 - 2.77 (m, 4H), 2.35 - 2.27 (m, 1 H), 2.16 - 1.91 (m, 2H), 1.84 - 1.57 (m, 3H);

- 5 Amida del ácido (1R,3R)-3-[3-(2-metil-2H-indazol-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico ("A185")



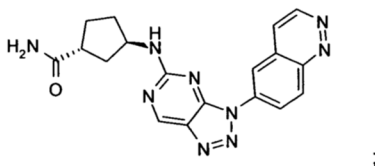
HPLC/MS 1.56 min (B), [M+H] 378; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 9.31 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 7.97 (2H), 4.45 (s, 1 H), 4.28 (s, 3H), 2.93 (p, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 2.25 - 2.10 (m, 2H), 2.10 - 1.91 (m, 2H), 1.86 - 1.70 (m, 2H);

- 10 Amida del ácido (1R,3R)-3-[3-(2-metil-2H-indazol-5-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico ("A186")

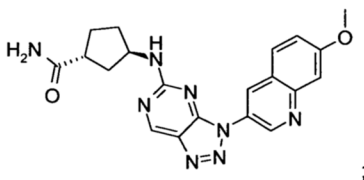


- 15 HPLC/MS 1.56 min (B), [M+H] 378; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 9.29 (s, 1 H), 8.60 (m, 2H), 8.07 (bs, 1 H), 7.87 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H), 4.59 - 4.30 (m, 1H), 4.26 (s, 3H), 2.87 (p, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 2.30 - 2.15 (m, 1 H), 2.10 (tt, $J = 11.8, 5.0$ Hz, 1H), 2.01 (dq, $J = 11.0, 8.1$ Hz, 1 H), 1.84 (ddd, $J = 13.6, 8.8, 5.6$ Hz, 1 H), 1.75 (dtd, $J = 18.3, 12.8, 7.0$ Hz, 2H);

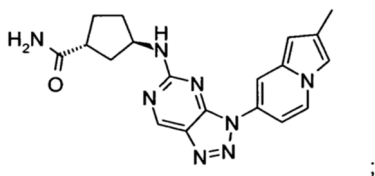
(1R,3R)-3-[3-(3-cinolin-6-iltriazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)amino]ciclopentanocarboxamida ("A186a")



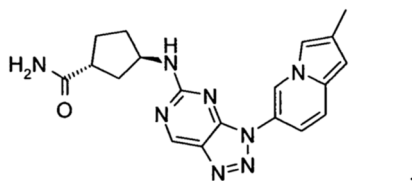
- 20 (1R,3R)-3-[3-(7-metoxi-3-quinolil)triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]amino]ciclopentanocarboxamida ("A186b")



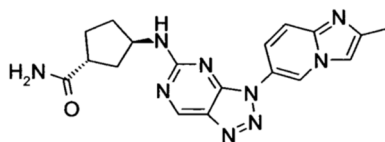
(1R,3R)-3-[3-(2-metilindolizin-7-il)triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]amino]ciclopentanocarboxamida ("A186c")



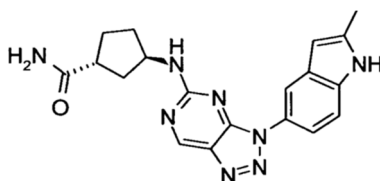
(1R,3R)-3-[3-(2-metilindolizin-6-il)triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]amino]ciclopentanocarboxamida ("A186d")



(1R,3R)-3-[[3-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]amino]ciclopentanocarboxamida ("A186e")

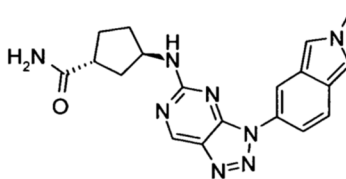


(1R,3R)-3-[[3-(2-metil-1H-indol-5-il)triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]amino]ciclopentanocarboxamida ("A186f")

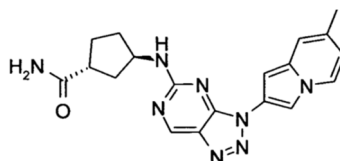


5

(1R,3R)-3-[[3-(2-metilisoindol-5-il)triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]amino]ciclopentanocarboxamida ("A186g")

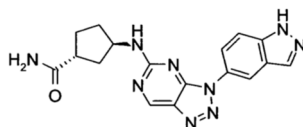


(1R,3R)-3-[[3-(7-metilindolizin-2-il)triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]amino]ciclopentanocarboxamida ("A186h")

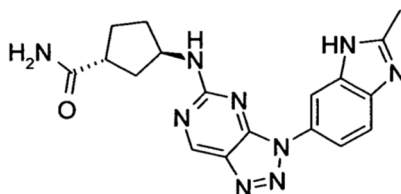


10

(1R,3R)-3-[[3-(1H-indazol-5-il)triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]amino]ciclopentanocarboxamida ("A186i")

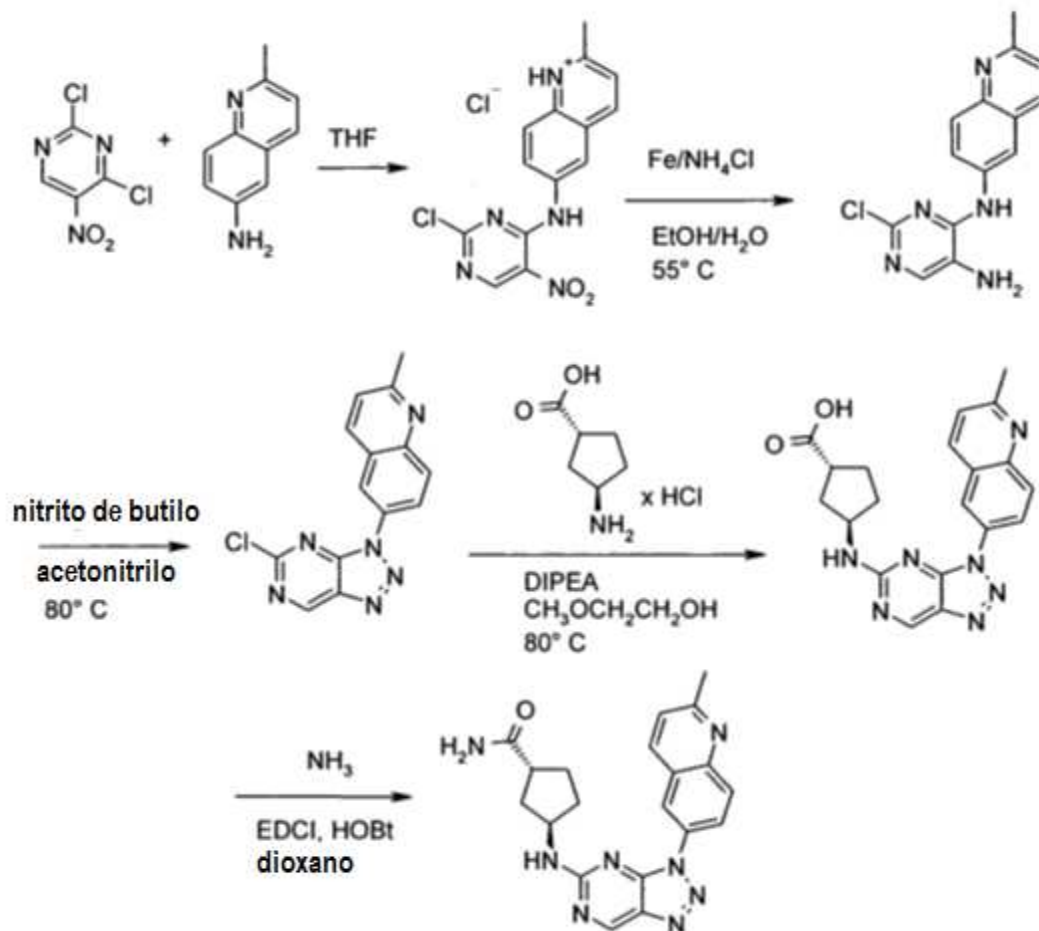


(1R,3R)-3-[[3-(2-metil-3H-benzimidazol-5-il)triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]amino]ciclopentanocarboxamida ("A186j")



Ejemplo 20

15 Síntesis de la amida del ácido (1R,3R)-3-[3-(2-metil-quinolin-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico ("A187")



Se enfría a 0°C una solución de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina (11.5 g, 59.3 mmol) en THF (25 ml). A esta solución se añade una solución de 6-amino-2-metilquinolina (10.4 g, 65.9 mmol) en THF (95 ml) gota a gota bajo agitación. Se deja que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente. El precipitado que se ha formado se separa por filtración, se lava con agua y se seca al vacío para proporcionar clorhidrato de (2-cloro-5-nitropirimidin-4-il)-(2-metilquinolin-6-il)-amina como cristales amarillos; HPLC/MS 1.42 min (A), [M+H]⁺ 316; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.84 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.94 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 8.49 - 8.34 (m, 2H), 8.22 (dd, J = 9.1, 2.4 Hz, 1 H), 7.91 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 2.96 (s, 3H).

A una suspensión de clorhidrato de (2-cloro-5-nitropirimidin-4-il)-(2-metilquinolin-6-il)-amina (10.27 g, 29.2 mmol) en agua (80 ml) se agrega cloruro de amonio (935 mg, 17.5 mmol) y etanol (80 ml). La mezcla se calienta a 55°C con agitación y después se añade hierro, con un tamaño de partícula de 10 µm (8.15 g, 146 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 18 horas a 55°C. La mezcla de reacción se filtra sobre Celite y se lava con etanol. El filtrado se evapora y se seca al vacío para dar 2-cloro-N4-(2-metilquinolin-6-il)-pirimidin-4,5-diamina como un sólido amarillo que se usó como tal en la siguiente etapa; HPLC/MS 1.26 min (B), [M+H]⁺ 286.

A una solución de 2-cloro-N4-(2-metilquinolin-6-il)-pirimidin-4,5-diamina cruda (12.9 g, aproximadamente 28 mmol) en acetonitrilo (100 ml) se añade nitrito de butilo 8.64 ml, 70.2 mmol). La solución se calienta a 80°C y se agita a esta temperatura durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se concentra a presión reducida. El residuo se somete a cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente para dar 6-(5-cloro-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-2-metil-quinolina en forma de un sólido amarillo claro; HPLC/MS 1.61 min (B), [M+H]⁺ 297;

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, TFA-d₁) δ [ppm] 9.93 (s, 1 H), 9.34 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 9.12 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 8.90 (dd, J = 9.2, 2.3 Hz, 1 H), 8.59 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 8.14 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 3.04 (s, 3H).

A una solución de 6-(5-cloro-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-2-metilquinolina (1.16 g 4.0 mmol) en 2-metoxietanol (18 ml) se añadió clorhidrato del ácido (1R,3R)-3-amino-ciclopentanocarboxílico (729 mg, 4.4 mmol) y N-etildisopropilamina (1.36 ml, 8.0 mmol). La mezcla se calienta a 80°C y se agita a esta temperatura durante 3 días.

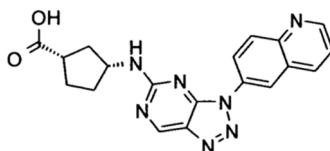
La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se concentra. El residuo se somete a cromatografía en una columna de gel de sílice con metanol/diclorometano como eluyente para dar (1R,3R)-3-[3-(2-metilquinolin-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico como un sólido naranja claro; HPLC/MS 1.52 min (B), [M+H]⁺ 390.

- 5 En un matraz de reacción a ácido (1R,3R)-3-[3-(2-metilquinolin-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico (845 mg, 2.17 mmol) se añaden clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (832 mg, 4.34 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (295 mg, 2.18 mmol) y una solución 0.5M de amoníaco en dioxano (22 ml, 11 mmol de amoníaco). La suspensión resultante se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra y el residuo se somete a cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente para proporcionar la amida del ácido (1R,3R)-3-[3-(2-metilquinolin-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico en forma de un sólido amorfo naranja claro; HPLC/MS 1.41 min (B), [M+H]⁺ 389;

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, TFA-d₁) δ [ppm] 9.34 (m, 3H), 9.19 - 9.04 (m, 1H), 8.51 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 8.11 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 4.56 (m, 1 H), 2.95 (p, J = 8.0 Hz, 1 H), 2.40 (m, 1 H), 2.13 (m, 2H), 1.91 - 1.67 (m, 3H).

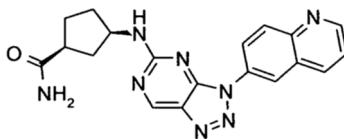
- 15 Los compuestos siguientes se preparan de manera análoga:

Ácido (1S,3R)-3-(3-quinolin-6-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-ciclopentanocarboxílico ("A188")



HPLC/MS 1.64 min (B), [M+H]⁺ 376;

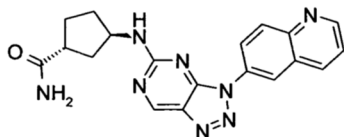
- 20 Amida del ácido (1S,3R)-3-(3-quinolin-6-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-ciclopentanocarboxílico ("A189")



HPLC/MS 1.55 min (B), [M+H]⁺ 375;

- 25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 9.29 (s, 1H), 9.00 (dd, J=4.2, 1.7, 1 H), 8.86 (d, J=2.4, 1 H), 8.67 - 8.60 (m, 1 H), 8.58 - 8.52 (m, 1H), 8.38 (d, J=6.9, 1 H), 8.29 (d, J=9.1, 1 H), 7.71 - 7.63 (m, 1 H), 7.39 - 7.30 (m, 1 H), 6.87 - 6.76 (m, 1H), 4.39 - 4.28 (m, 1H), 2.79 - 2.71 (m, 1 H), 2.29 - 2.19 (m, 1 H), 2.06 - 1.96 (m, 1H), 1.90 - 1.73 (m, 4H);

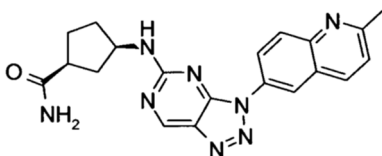
Amida del ácido (1R,3R)-3-(3-quinolin-6-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-ciclopentanocarboxílico ("A190")



HPLC/MS 1.55 min (B), [M+H]⁺ 375;

- 30 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 9.30 (s, 1H), 9.03 - 8.93 (m, 2H), 8.68 (dd, J=9.2, 2.5, 1 H), 8.60 (d, J=8.3, 1 H), 8.36 (d, J=6.5, 1 H), 8.28 (d, J=9.3, 1 H), 7.70 - 7.62 (m, 1 H), 7.34 - 7.21 (m, 1 H), 6.80 - 6.66 (m, 1 H), 4.47 - 4.33 (m, 1 H), 2.89 - 2.77 (m, 1 H), 2.32 - 1.53 (m, 6H);

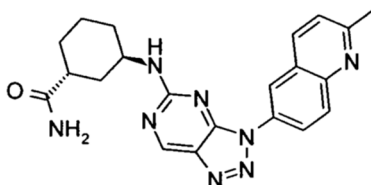
Amida del ácido (1S,3R)-3-[3-(2-metil-quinolin-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico ("A191")



HPLC/MS 1.47 min (B), [M+H] 389;

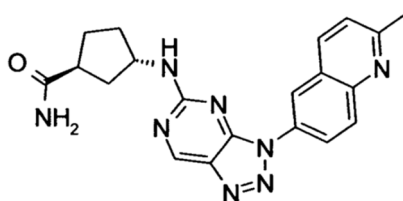
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, TFA-d₁) δ [ppm] = 9.32 (s, 1H), 9.26 (m, 2H), 9.08 (d, J = 9.4 Hz, 1 H), 8.51 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 8.11 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 4.48 (bs, 1 H), 3.04 (s, 3H), 2.87 (p, J = 7.5 Hz, 1 H), 2.28 (dt, J = 13.3, 6.4 Hz, 1 H), 1.91 (m, 5H);

- 5 Amida del ácido (trans)-3-[3-(2-metil-quinolin-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclohexanocarboxílico ("A192")



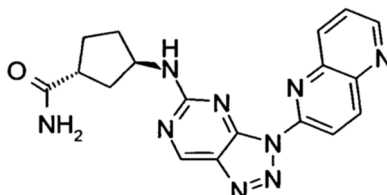
HPLC/MS 1.95 min (C), [M+H] 403;

- 10 Amida del ácido (1S,3S)-3-[3-(2-metil-quinolin-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico ("A193")

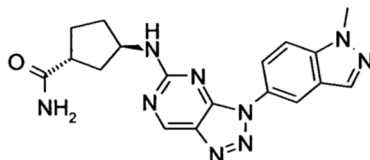


HPLC/MS 1.44 min (B), [M+H] 389;

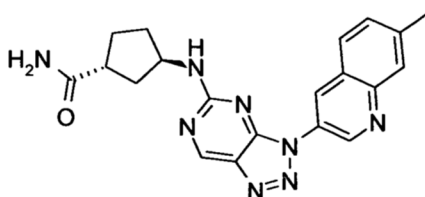
Amina del ácido (1R,3R)-3-[3-(1,5-naftiridin-2-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-ciclopentanocarboxílico ("A194")



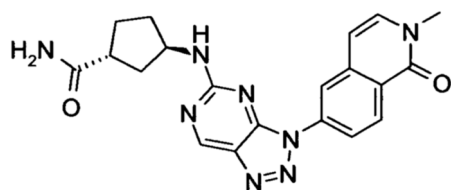
- 15 HPLC/MS 1.91 min (C), [M+H] 376;
Amida del ácido (1R,3R)-3-[3-(1-metil-1H-indazol-5-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico ("A195")



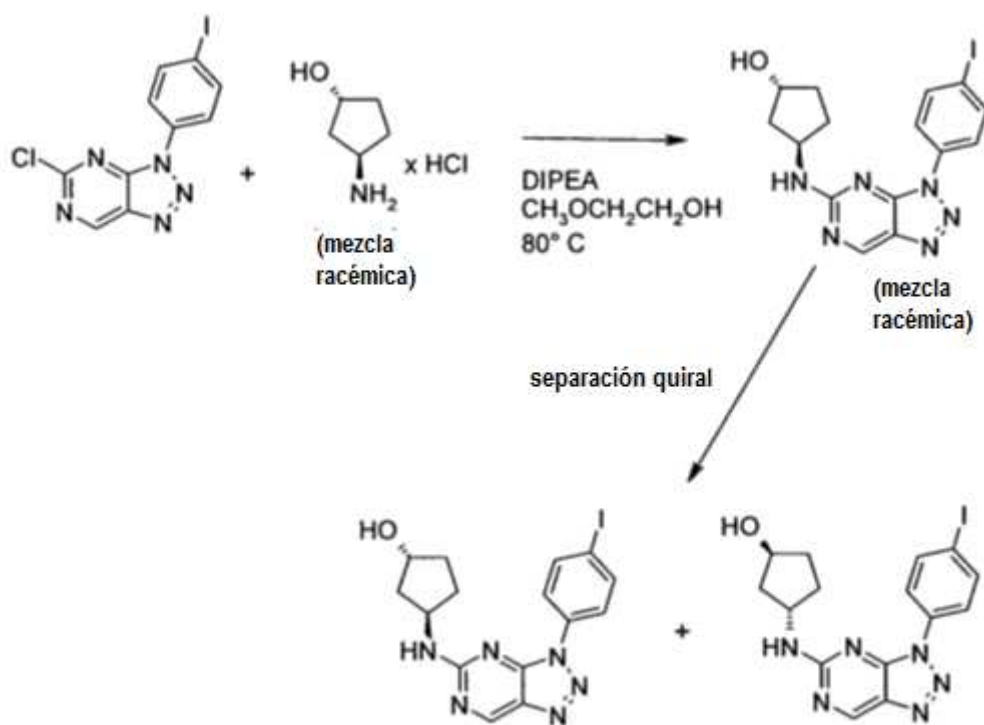
- 20 HPLC/MS 1.52 min (B), [M+H] 378;
(1R,3R)-3-[3-(7-metil-3-quinolil)triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]amino]ciclopentanocarboxamida ("A195a")



(1R,3R)-3-[3-(2-metil-1-oxo-6-isoquinolil)triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]amino]ciclopentanocarboxamida ("A195b")

**Ejemplo 21**

Síntesis de (1R,3R)-3-[3-(4-yodo-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanol ("A196") y (1S,3S)-3-[3-(4-yodo-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanol ("A197")



5

A una solución de 5-cloro-3-(4-yodo-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (2.36 g 6.6 mmol) en 2-metoxietanol (30 ml) se añade clorhidrato de trans-3-amino-ciclopentanol (mezcla racémica, 1.0 g, 7.3 mmol) y N-etildisopropilamina (2.47 ml, 14.5 mmol). La mezcla se calienta a 80°C y se agita a esta temperatura durante 90 minutos. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se añade agua. El precipitado resultante se separa por filtración, se lava con agua y se seca al vacío para proporcionar (trans)-3-[3-(4-yodofenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanol (mezcla racémica) en forma de un sólido beige; HPLC/MS 1.94 min (B), [M+H]⁺ 423;

10

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, TFA-d₁) δ [ppm] 9.26 (s, 1 H), 8.16 - 8.05 (m, 2H), 8.06 - 7.96 (m, 2H), 4.51 (bs, 1 H), 4.32 (tt, J = 6.0, 3.2 Hz, 1 H), 2.24 (dt, J = 12.6, 7.6 Hz, 1 H), 2.11 - 1.93 (m, 2H), 1.81 (dt, J = 13.3, 6.6 Hz, 1 H), 1.61 (ddt, J = 12.2, 8.1, 5.0 Hz, 2H).

15

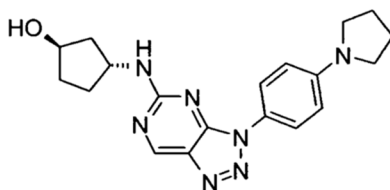
El (trans)-3-[3-(4-yodo-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanol es separado por cromatografía quiral en una columna quiral con

Lux-Amilosa-2 como fase estacionaria y heptano/etanol 8:2 como fase móvil para proporcionar dos enantiómeros. Ambos enantiómeros son sólidos beige. Los datos de LC/MS y los datos de RMN son idénticos a los de la mezcla racémica.

20

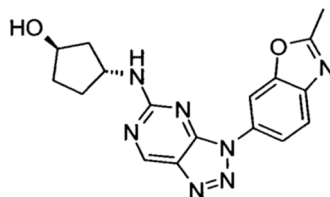
Los compuestos siguientes se preparan de manera análoga:

(trans)-3-[3-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanol ("A198")



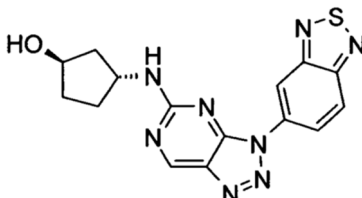
HPLC/MS 1.91 min (B), [M+H] 366;

(trans)-3-[3-(2-metil-benzoxazol-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanol (\"A199\")



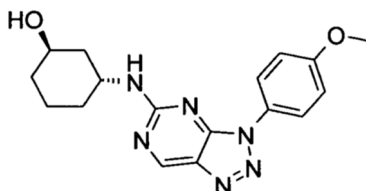
5 HPLC/MS 2.17 min (C), [M+H] 352;

(trans)-3-[3-(3-benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanol (\"A200\")



HPLC/MS 2.40 min (C), [M+H] 355;

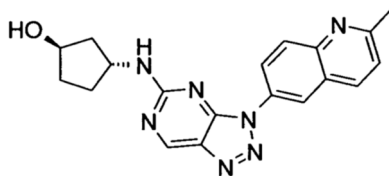
(1R,3R)-3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclohexanol (\"A201\")



10

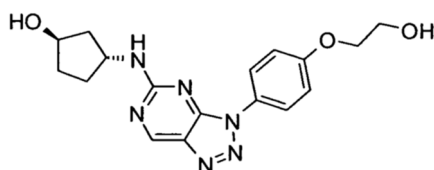
HPLC/MS 1.79 min (C), [M+H] 341; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , TFA- d_1) δ [ppm] 9.33 (s, 1 H), 8.09 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.24 - 7.16 (m, 2H), 4.31 (bs, 1 H), 4.05 (bs, 1 H), 3.88 (s, 3H), 1.92 (m, 1 H), 1.85 - 1.19 (m, 7H);

(trans)-3-[3-(2-metil-quinolin-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanol (\"A202\")



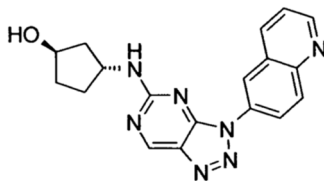
15 HPLC/MS 1.48 min (B), [M+H] 362;

(1R,3R)-3-[3-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanol (\"A203\")



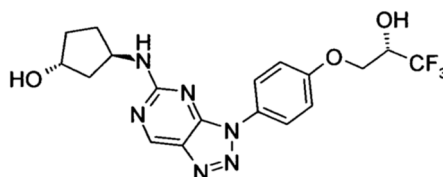
HPLC/MS 1.53 min (B), [M+H] 357;

(1R,3R)-3-(3-quinolin-6-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-ciclopentanol ("A204")



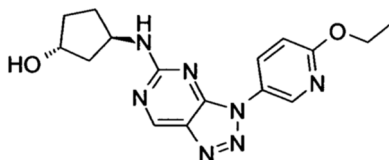
HPLC/MS 1.54 min (B), [M+H] 348;

5 (trans)-3-[3-[4-((S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propoxi)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanol ("A205")



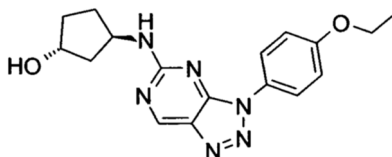
HPLC/MS 1.73 min (B), [M+H] 425;

(trans)-3-[3-(6-etoxi-piridin-3-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanol ("A206").



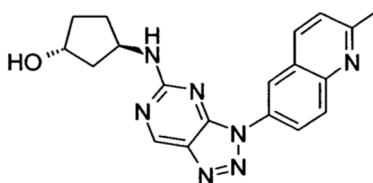
10 HPLC/MS 1.76 min (B), [M+H] 342; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm = 9.36 - 9.20 (m, 1 H), 8.93 - 8.76 (m, 1 H), 8.41 - 8.25 (m, 1 H), 8.25 - 7.93 (m, 1 H), 7.08 (d, J=8.9, 1H), 4.55 - 4.46 (m, 1H), 4.46 - 4.32 (m, 3H), 4.28 - 4.17 (m, 1 H), 2.22 - 2.02 (m, 1 H), 2.02 - 1.83 (m, 2H), 1.83 - 1.62 (m, 1 H), 1.60 - 1.43 (m, 2H), 1.37 (t, J=7.0, 3H);

(trans)-3-[3-(4-etoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanol ("A207")



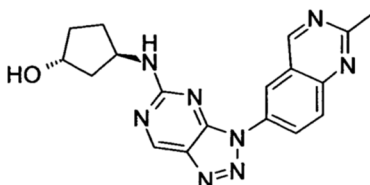
15 HPLC/MS 2.52 min (C), [M+H] 341; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, TFA-d₁) δ [ppm] 9.28 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 4.50 (bs, 1 H), 4.30 (tt, J = 6.0, 3.2 Hz, 1 H), 4.15 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.30 - 2.13 (m, 1 H), 1.99 (m, 2H), 1.80 (dt, J = 13.4, 6.7 Hz, 1 H), 1.69 - 1.50 (m, 2H), 1.40 (t, J = 7.0 Hz, 3H);

(1R,3R)-3-[3-(2-metil-quinolin-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanol ("A208")



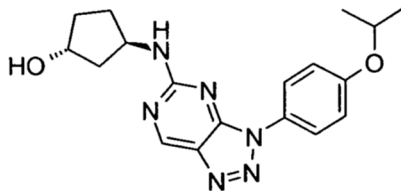
20 HPLC/MS 1.48 min (B), [M+H] 362;

(trans)-3-[3-(2-metil-quinazolin-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanol ("A209")



HPLC/MS 1.33 min (B), [M+H] 363; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 9.67 - 9.64 (m, 1 H), 9.28 (s, 1 H), 9.04 - 8.97 (m, 1 H), 8.89 - 8.81 (m, 1 H), 8.37 - 8.29 (m, 1 H), 8.18 (d, $J=9.1$, 1 H), 4.68 - 4.54 (m, 1 H), 4.53 - 4.44 (m, 1 H), 4.31 - 4.21 (m, 1 H), 2.83 (s, 3H), 2.25 - 2.02 (m, 2H), 2.01 - 1.88 (m, 1 H), 1.82 - 1.69 (m, 1 H), 1.67 - 1.45 (m, 2H);

(trans)-3-[3-(4-isopropoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanol ("A210")

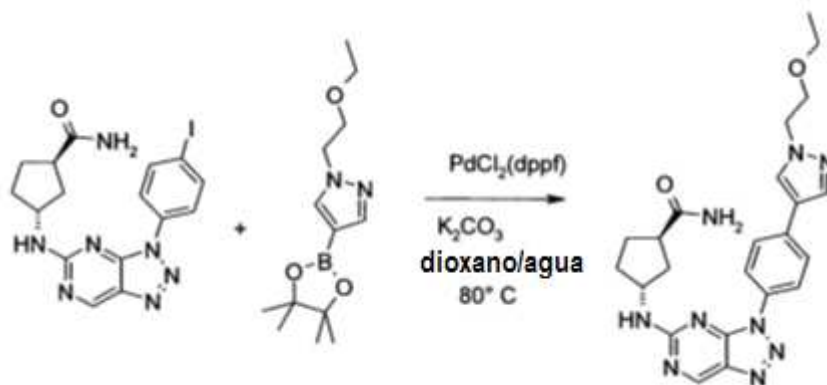


5

HPLC/MS 1.87 min (B), [M+H] 355.

Ejemplo 22

Síntesis de la amida del ácido (1R,3R)-3-(3-[4-[1-(2-etoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-ciclopentanocarboxílico ("A211")



10

A una solución de amida del ácido (1R,3R)-3-[3-(4-yodo-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico (314 mg, 0.70 mmol) y 1-(2-etoxi-etil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (242 mg, 0.91 mmol) en dioxano (2 ml) se añaden agua (0.2 ml) y carbonato de potasio (290 mg, 2.10 mmol). La mezcla se purga con nitrógeno y se calienta a 80°C. Se añade aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) diclorometano (57 mg, 0.07 mmol) y la mezcla se agita en una reacción cerrada durante 18 horas a 80°C. Se deja que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente y se trata con agua. El precipitado resultante se separa por filtración, se lava con agua y se seca bajo vacío. Se somete a cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente para proporcionar (1R,3R)-3-(3-[4-[1-(2-etoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-ciclopentanocarboxílico en forma de un sólido beige; HPLC/MS 2.33 min (C), [M+H] 462; ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6 , TFA-d_1) δ [ppm] 9.30 (s, 1H), 8.26 (m, 3H), 8.06 (s, 1H), 7.90 - 7.84 (m, 2H), 4.50 - 4.42 (m, 1H), 4.36 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.82 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.49 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.94 (p, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.28 - 2.12 (m, 1H), 2.06 (dtd, $J = 11.2, 7.4, 6.8, 4.1$ Hz, 1H), 1.95 (ddd, $J = 13.3, 8.7, 4.2$ Hz, 1H), 1.79 (m, 2H), 1.12 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

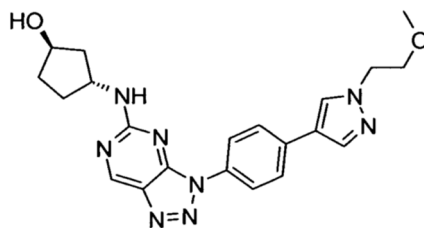
15

20

Los compuestos siguientes se preparan de manera análoga:

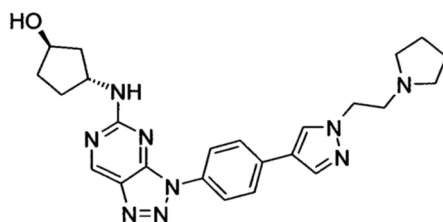
25

(1R,3R)-3-(3-[4-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-ciclopentanol ("A212")



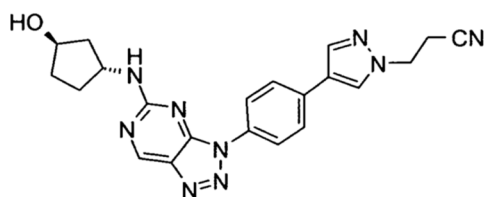
HPLC/MS 1.67 min (B), [M+H] 421;

(1R,3R)-3-(3-{4-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-ciclopentanol ("A213")



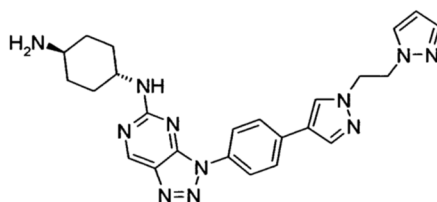
HPLC/MS 1.40 min (B), [M+H] 460;

5 3-(4-{4-[5-(trans-3-hidroxi-ciclopentilamino)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-fenil}-pirazol-1-il)-propionitrilo ("A214")



HPLC/MS 1.65 min (B), [M+H] 416;

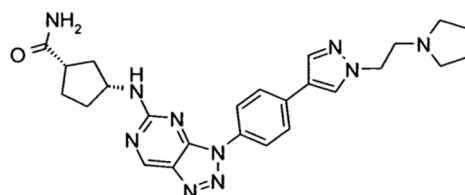
N-(3-{4-[1-(2-pirazol-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)-ciclohexano-1,4-diamina ("A215")



10

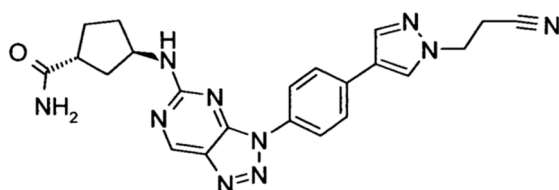
HPLC/MS 1.44 min (B), [M+H] 470;

Amida del ácido (1S,3R)-3-(3-{4-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-ciclopentanocarboxílico ("A216")



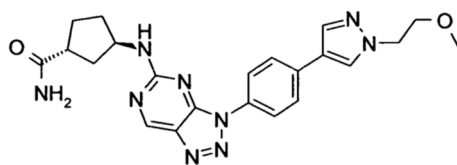
15 HPLC/MS 1.81 min (C), [M+H] 487;

Amida del ácido (1R,3R)-3-(3-{4-[1-(2-ciano-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-ciclopentanocarboxílico ("A217")



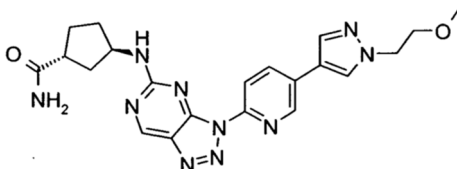
HPLC/MS 2.20 min (C), [M+H] 443;

20 Amida del ácido (1R,3R)-3-(3-{4-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-ciclopentanocarboxílico ("A218")



HPLC/MS 2.23 min (C), [M+H] 448;

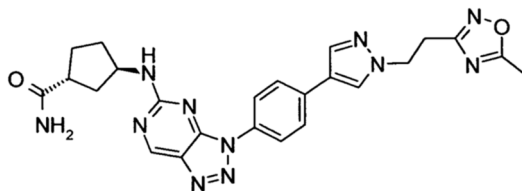
Amida del ácido (1R,3R)-3-(3-(5-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-2-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-ciclopentanocarboxílico ("A219")



5

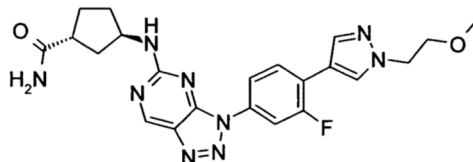
HPLC/MS 1.96 min (C), [M+H] 449;

Amida del ácido (1R,3R)-3-(3-(4-[1-(2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-ciclopentanocarboxílico ("A220")



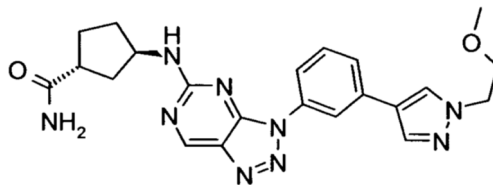
10 HPLC/MS 1.65 min (B), [M+H] 500;

Amida del ácido (1R,3R)-3-(3-(3-fluoro-4-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-ciclopentanocarboxílico ("A221")



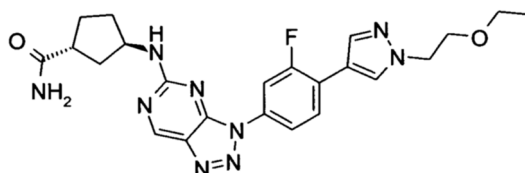
HPLC/MS 2.35 min (C), [M+H] 466;

15 Amida del ácido (1R,3R)-3-(3-(3-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-ciclopentanocarboxílico ("A222")



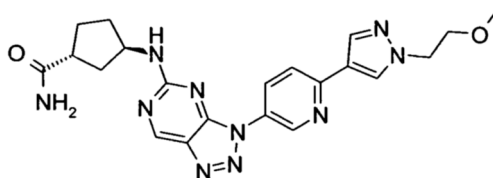
HPLC/MS 1.66 min (B), [M+H] 448;

20 Amida del ácido (1R,3R)-3-(3-(3-[4-[1-(2-etoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-3-fluoro-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-ciclopentanocarboxílico ("A223")



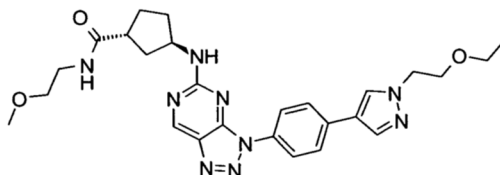
HPLC/MS 2.46 min (C), [M+H] 480;

Amida del ácido (1R,3R)-3-(3-{6-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-3-il}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-ciclopentanocarboxílico ("A224")



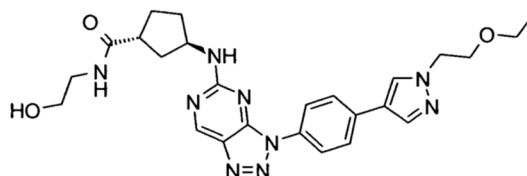
HPLC/MS 2.07 min (C), [M+H] 449;

- 5 (2-metoxi-etil)-amida del ácido (1R,3R)-3-(3-{4-[1-(2-etoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-ciclopentanocarboxílico ("A225")



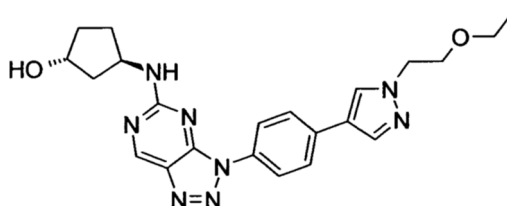
- 10 HPLC/MS 2.45 min (C), [M+H] 520; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆, TFA-d₁) δ [ppm] 9.31 (s, 1 H), 8.27 (m, 3H), 8.06 (s, 1 H), 7.87 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.46 (bs, 1H), 4.37 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.49 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.39 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.30 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.93 (p, J = 8.0 Hz, 1 H), 2.19 (m, 2H), 2.04 (dt, J = 11.8, 7.9 Hz, 1 H), 1.93 (ddd, J = 13.5, 8.3, 4.9 Hz, 1H), 1.84 - 1.67 (m, 2H), 1.13 (t, J = 7.0 Hz, 3H);

(2-hidroxi-etil)-amida del ácido (1R,3R)-3-(3-{4-[1-(2-etoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-ciclopentanocarboxílico ("A226")



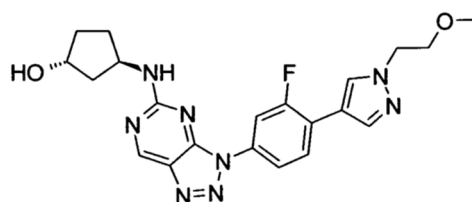
- 15 HPLC/MS 1.69 min (B), [M+H] 506;

(1R,3R)-3-(3-{4-[1-(2-etoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-ciclopentanol ("A227")



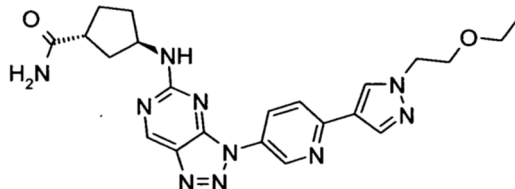
- 20 HPLC/MS 1.73 min (B), [M+H] 435; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 9.36 - 9.19 (m, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 8.24 - 8.14 (m, 2H), 8.14 - 8.04 (m, 1H), 8.00 (s, 1 H), 7.89 - 7.77 (m, 2H), 4.64 - 4.49 (m, 1 H), 4.48 - 4.36 (m, 1H), 4.34 - 4.18 (m, 3H), 3.78 (t, J=5.4, 2H), 3.45 (q, J=7.0, 2H), 2.25 - 2.06 (m, 1 H), 2.02 - 1.86 (m, 2H), 1.85 - 1.66 (m, 1 H), 1.63 - 1.44 (m, 2H), 1.08 (t, J=7.0, 3H);

- 25 (1R,3R)-3-(3-{3-fluoro-4-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-ciclopentanol ("A228")



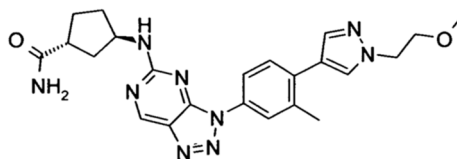
HPLC/MS 1.75 min (B), [M+H] 439;

Amida del ácido (1R,3R)-3-(3-{6-[1-(2-etoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-3-il}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-ciclopentanocarboxílico ("A229")



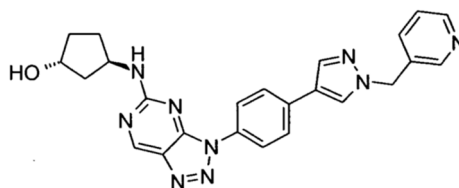
5 HPLC/MS 2.18 min (C), [M+H] 463;

Amida del ácido (1R,3R)-3-(3-{4-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-3-metil-fenil}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-ciclopentanocarboxílico ("A230")



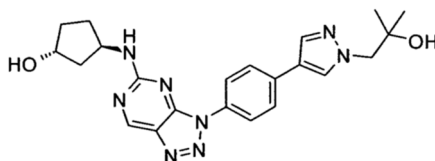
HPLC/MS 1.70 min (B), [M+H] 462;

10 (1R,3R)-3-(3-{4-[1-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-fenil}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-ciclopentanol ("A231")



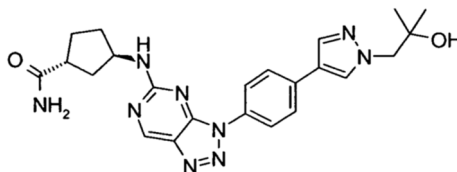
HPLC/MS 1.50 min (B), [M+H] 454;

15 (1R,3R)-3-(3-{4-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-4-il]-fenil}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-ciclopentanol ("A232")



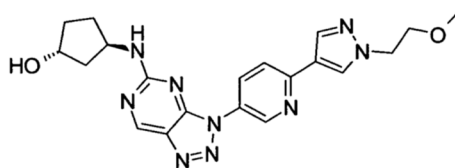
20 HPLC/MS 1.86 min (A), [M+H] 435; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, TFA-d₁) δ [ppm] 9.29 (s, 1 H), 8.28 (d, J = 0.8 Hz, 1 H), 8.24 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.10 (d, J = 0.8 Hz, 1 H), 7.89 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.54 (bs, 1 H), 4.33 (tt, J = 5.8, 3.1 Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 2.25 (q, J = 7.0, 6.6 Hz, 1H), 2.13 - 1.92 (m, 2H), 1.83 (dt, J = 13.4, 6.6 Hz, 1 H), 1.70 - 1.53 (m, 2H), 1.17 (s, 6H);

Amida del ácido (1R,3R)-3-(3-{4-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-4-il]-fenil}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-ciclopentanocarboxílico ("A233")



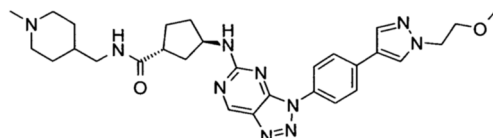
HPLC/MS 2.17 min (C), [M+H] 462;

25 (trans)-3-(3-{6-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-3-il}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-ciclopentanol ("A234")



HPLC/MS 1.62 min (B), [M+H] 422;

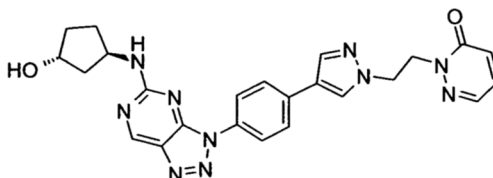
Ácido (1R,3R)-3-(3-{4-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-ciclopentanocarboxílico (1-metil-piperidin-4-ilmetil)-amida ("A235")



5

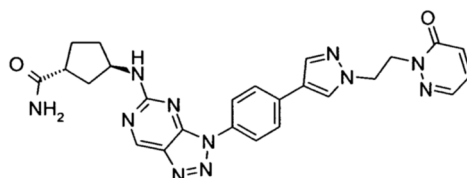
"A235" Sal de formiato: HPLC/MS 1.49 min (B), [M+H] 559; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]= 9.25 (s, 1H), 8.30 - 8.18 (m, 3H), 8.16 (s, 1 H), 7.99 (s, 1H), 7.88 - 7.75 (m, 3H), 4.52 - 4.32 (m, 1 H), 4.30 (t, J=5.3, 2H), 3.74 (t, J=5.3, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.94 (t, J=6.3, 2H), 2.90 - 2.77 (m, 3H), 2.29 - 2.18 (m, 3H), 2.14 - 1.90 (m, 5H), 1.90 - 1.82 (m, 1 H), 1.73 - 1.64 (m, 2H), 1.64-1.56 (m, 2H), 1.44 - 1.33 (m, 1 H), 1.21 - 1.09 (m, 2H);

10 2-[2-(4-{4-[5-((1R,3R)-3-hidroxi-ciclopentilamino)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-3-il]-fenil}-pirazol-1-il)-etil]-2H-piridazin-3-ona ("A236")



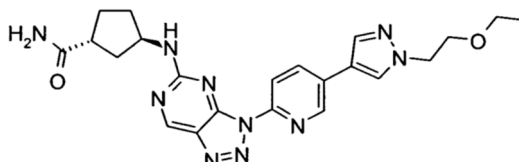
HPLC/MS 1.61 min (B), [M+H] 485;

15 (1R,3R)-3-[3-(4-[1-[2-(6-oxo-6H-piridazin-1-il)-etil]-1H-pirazol-4-il]-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico Amida del ácido("A237")



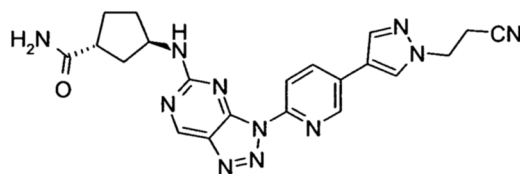
20 HPLC/MS 1.60 min (B), [M+H] 512; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , TFA- d_1) δ [ppm] 9.29 (s, 1H), 8.23 (m, 3H), 7.99 (s, 1 H), 7.87 - 7.77 (m, 3H), 7.38 (dd, J = 9.4, 3.8 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 9.5, 1.6 Hz, 1 H), 4.65 - 4.58 (m, 2H), 4.58 - 4.51 (m, 2H), 4.41 (bs, 1H), 2.90 (p, J = 8.0 Hz, 1 H), 2.16 (m, 2H), 2.03 (dtd, J = 10.7, 7.2, 6.3, 4.0 Hz, 1H), 1.92 (m, 1 H), 1.78 (m, 2H);

Amida del ácido (1R,3R)-3-(3-{5-[1-(2-etoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-2-il}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-ciclopentanocarboxílico ("A238")



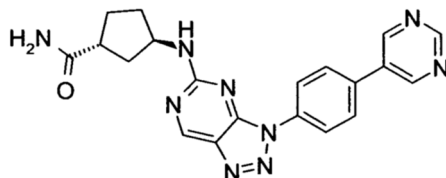
HPLC/MS 1.50 min (B), [M+H] 463;

25 Amida del ácido (1R,3R)-3-(3-{5-[1-(2-ciano-etil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-2-il}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-ciclopentanocarboxílico ("A239")

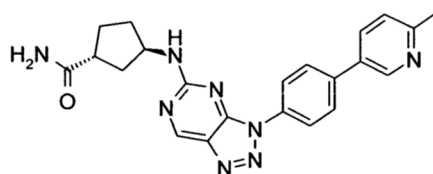


HPLC/MS 1.42 min (B), [M+H] 444;

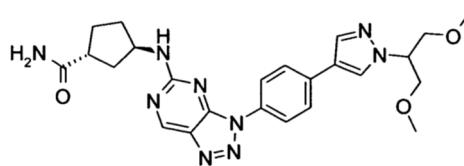
(1R,3R)-3-[[3-(4-pirimidin-5-ilfenil)triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]amino]ciclopentanocarboxamida ("A239a")



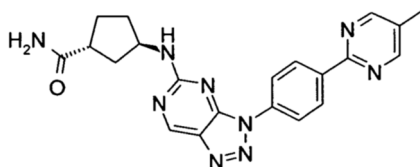
5 (1R,3R)-3-[[3-[4-(6-metil-3-piridil)fenil]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]amino]ciclopentanocarboxamida ("A239b")



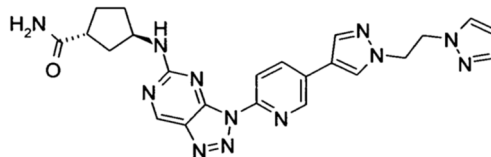
(1R,3R)-3-[[3-[4-[1-(2-metoxi-1-(metoximetil)etil)pirazol-4-il]fenil]-triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]amino]ciclopentanocarboxamida ("A239c")



10 (1R,3R)-3-[[3-[4-(5-metilpirimidin-2-il)fenil]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]amino]ciclopentanocarboxamida ("A239d")

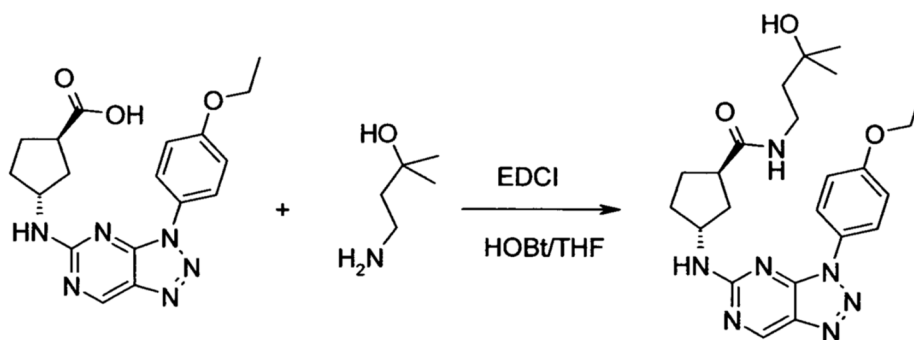


(1R,3R)-3-[[3-[5-[1-(2-pirazol-1-ilet)pirazol-4-il]-2-piridil]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]amino]ciclopentanocarboxamida ("A239e")



15 **Ejemplo 23**

Síntesis de (1R,3R)-3-[[3-(4-etoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico ácido (3-hidroxi-3-metil-but)il-amida ("A240")

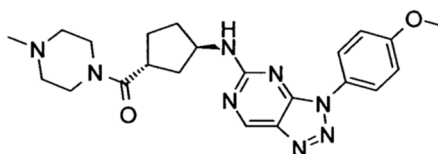


A una solución de ácido (1R,3R)-3-[3-(4-etoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico (184 mg, 0.50 mmol) en THF (2 ml) se añaden 4-amino-2-metilbutan-2-ol (103 mg, 1.00 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (144 mg, 0.75 mmol), e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (76.5 mg, 0.50 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra. El filtrado se concentra y el residuo se somete a cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente para proporcionar (3-hidroxi-3-metil-butil)-amida del ácido (1R,3R)-3-[3-(4-etoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico en forma de sólido amarillo claro; HPLC/MS 1.80 min (B), [M+H]⁺ 454;

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆, TFA-d₄) δ [ppm] 9.27 (s, 1H), 8.08 (bs, 2H), 7.28 - 7.03 (m, 2H), 4.37 (bs, 1 H), 4.14 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.24 - 3.08 (m, 2H), 2.82 (p, J = 8.0 Hz, 1 H), 2.10 (m, 2H), 2.03 - 1.91 (m, 1 H), 1.91 - 1.80 (m, 1H), 1.78 - 1.62 (m, 2H), 1.60 - 1.52 (m, 2H), 1.40 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.12 (s, 6H).

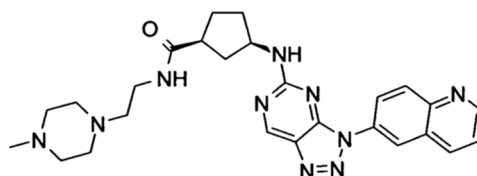
Los compuestos siguientes se preparan de manera análoga:

{(1R,3R)-3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona ("A241")



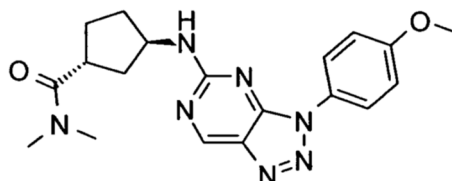
"A241" Sal de formiato HPLC/MS 1.47 min (B), [M+H]⁺ 437;

[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etil]-amida del ácido (1S,3R)-3-(3-quinolin-6-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-ciclopentanocarboxílico ("A242")



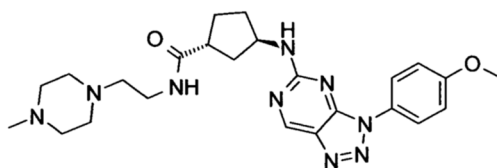
HPLC/MS 1.37 min (B), [M+H]⁺ 501;

Dimetilamida del ácido (1R,3R)-3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico ("A243")



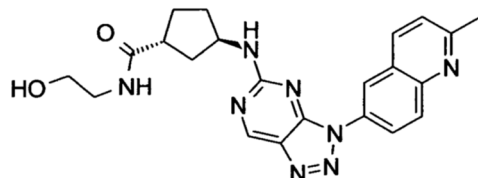
HPLC/MS 1.81 min (B), [M+H]⁺ 382;

[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido (1R,3R)-3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico ("A244")



HPLC/MS 1.46 min (B), [M+H] 480;

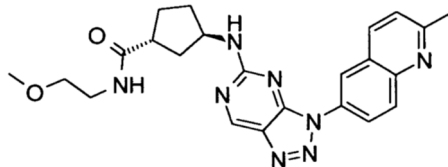
(2-hidroxi-etil)-amida del ácido (1R,3R)-3-[3-(2-metil-quinolin-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico ("A245")



5

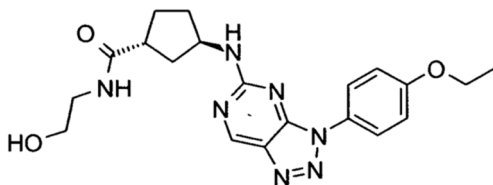
HPLC/MS 1.40 min (B), [M+H] 433; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , TFA- d_1) δ [ppm] 9.43 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 9.36 (s, 1 H), 9.29 (s, 1 H), 9.05 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 8.46 (d, $J = 9.3$ Hz, 1 H), 8.09 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 4.53 (p, $J = 7.0$ Hz, 1 H), 3.42 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.19 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.89 (m 1 H), 2.35 (m, 1 H), 2.18 - 1.96 (m, 2H), 1.86 - 1.59 (m, 3H);

10 (2-metoxi-etil)-amida del ácido (1R,3R)-3-[3-(2-metil-quinolin-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico ("A246")



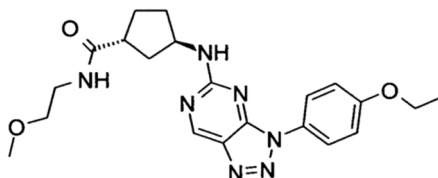
HPLC/MS 1.50 min (B), [M+H] 447;

15 (2-hidroxi-etil)-amida del ácido (1R,3R)-3-[3-(4-etoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico ("A247")



HPLC/MS 1.73 min (B), [M+H] 412;

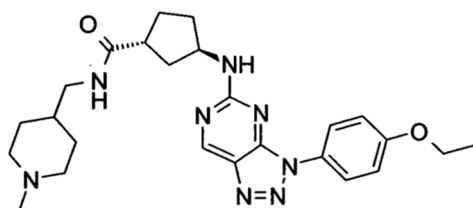
(2-metoxi-etil)-amida del ácido (1R,3R)-3-[3-(4-etoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico ("A248")



20

HPLC/MS 1.85 min (B), [M+H] 426;

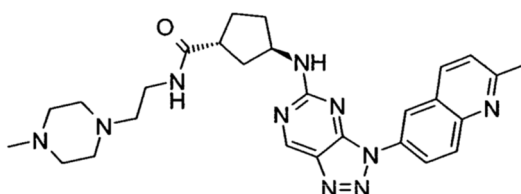
(1-metil-piperidin-4-ilmetil)-amida del ácido (1R,3R)-3-[3-(4-etoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico ("A249")



"A249" Sal de formiato:

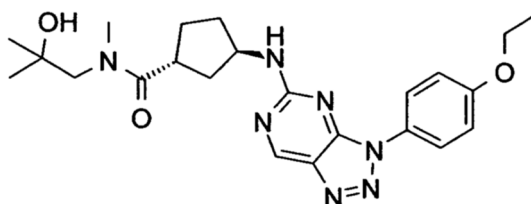
HPLC/MS 2.02 min (C), [M+H] 479; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆, TFA-d₄) δ [ppm] 9.29 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 8.08 (bs, 2H), 7.18 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.42 (bs, 1H), 4.15 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.52 - 3.41 (m, 2H), 3.21 (m, 1H), 3.10 - 2.99 (m, 2H), 2.91 (m, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.15 (m, 2H), 2.03 (m, 1H), 1.96 - 1.81 (m, 3H), 1.81 - 1.62 (m, 4H), 1.41 (t, J = 7.0 Hz, 3H);

[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido (1R,3R)-3-[3-(2-metil-quinolin-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico ("A250")



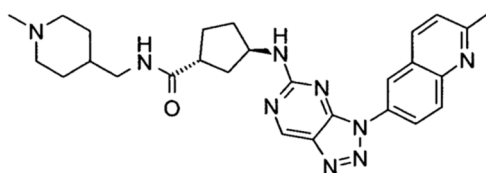
10 "A250" formiato HPLC/MS 1.40 min (B), [M+H] 516;

(2-hidroxi-2-metil-propil)-metil-amida del ácido (1R,3R)-3-[3-(4-etoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico ("A251")



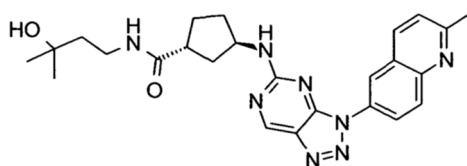
HPLC/MS 2.63 min (C), [M+H] 454;

15 (1-metil-piperidin-4-ilmetil)-amida del ácido (1R,3R)-3-[3-(2-metil-quinolin-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico ("A252")



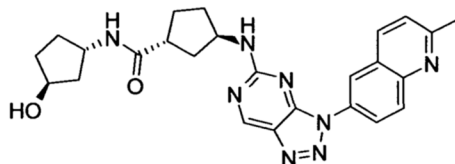
"A252" Sal de formiato: HPLC/MS 1.34 min (B), [M+H] 500;

20 (3-hidroxi-3-metil-butil)-amida del ácido (1R,3R)-3-[3-(2-metil-quinolin-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico ("A253")



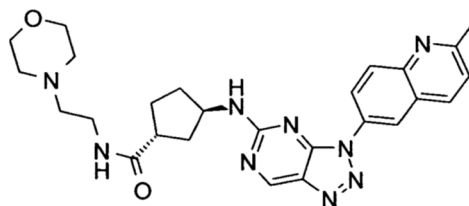
HPLC/MS 1.55 min (B), [M+H] 475;

(1R,3R)-3-[3-(2-metil-quinolin-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico ácido ((trans)-3-hidroxi-ciclopentil)-amida ("A254")



HPLC/MS 1.41 min (B), [M+H] 473;

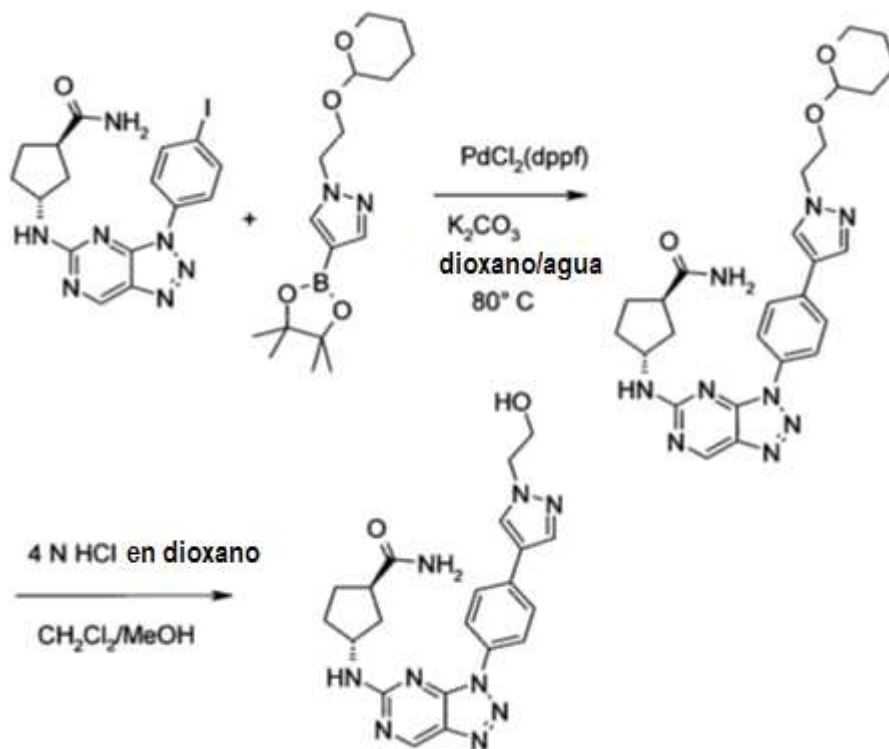
(1R,3R)-3-[[3-(2-metil-6-quinolil)triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]amino]-N-(2-morfolinoetil)ciclopentanocarboxamida ("A254a")



5

Ejemplo 24

Síntesis de amida del ácido (1R,3R)-3-[3-{4-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico ("A255")



10 A una solución de amida del ácido (1R,3R)-3-[3-(4-yodo-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico (179 mg, 0.40 mmol) y 1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-1-il)-1H-pirazol (168 mg, 0.52 mmol) en dioxano (2 ml) se añaden agua (0.2 ml) y carbonato de potasio (1660 mg, 1.2 mmol). La mezcla se purga con nitrógeno y se calienta a 80°C. Se añade aducto de dicloro [1,1'-bis (difenilfosfino) ferroceno]-paladio(II) diclorometano (33 mg, 0.04 mmol) y la mezcla se agita en un recipiente cerrado

15 durante 16 horas a 80°C. Se deja que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente y se somete a partición entre agua y diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se somete a cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente para dar (1R,3R)-3-[3-(4-{1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-pirazol-4-il]-fenil}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico como un sólido beige; HPLC/MS 2.44 min (C), [M+H] 518.

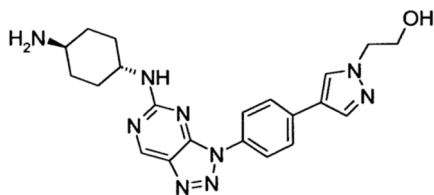
20 A una solución de (1R,3R)-3-[3-(4-{1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-pirazol-4-il]-fenil}-3H-amida del ácido [1,2,3]

triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico (77.6 mg, 0.15 mmol) en diclorometano (1.5 ml) se añaden metanol (0.8 ml) y una solución de ácido clorhídrico 4N en dioxano (275 µl) y la mezcla de reacción se agita durante 60 minutos a 50°C. El disolvente se evapora y el residuo se trata con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Los sólidos se separan por filtración, se lavan con agua y se secan al vacío. El residuo se somete a cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente para dar la amida del ácido (1R,3R)-3-(3-{4-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-ciclopentanocarboxílico en forma de cristales blancos; HPLC/MS 2.03 min (C), [M+H] 434;

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, TFA-d₁) δ [ppm] 9.29 (s, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 8.25 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.08 (s, 1 H), 7.88 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.42 (bs, 1 H), 4.26 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.90 (p, J = 7.9 Hz, 1 H), 2.18 (m, 2H), 2.09 - 1.98 (m, 1 H), 1.92 (m, 1 H), 1.86 - 1.64 (m, 2H).

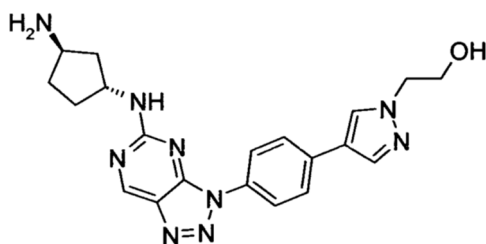
Los compuestos siguientes se preparan de manera análoga:

2-(4-{4-[5-(trans-4-amino-ciclohexilamino)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-fenil}-pirazol-1-il)-etanol ("A256")



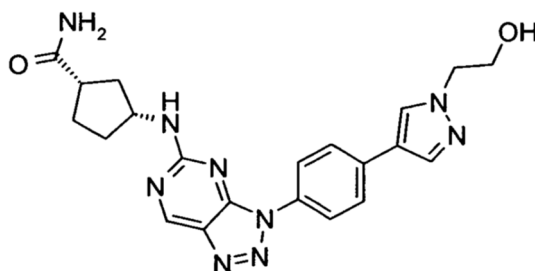
HPLC/MS 1.35 min (B), [M+H] 420;

2-(4-{4-[5-((1R,3S)-3-amino-ciclopentilamino)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-fenil}-pirazol-1-il)-etanol ("A257")



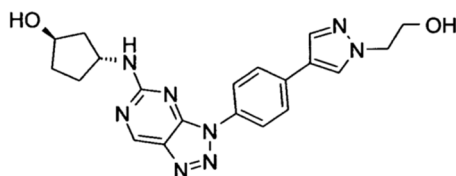
HPLC/MS 1.41 min (B), [M+H] 406;

Amida del ácido (1S,3R)-3-(3-{4-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-ciclopentanocarboxílico ("A258")



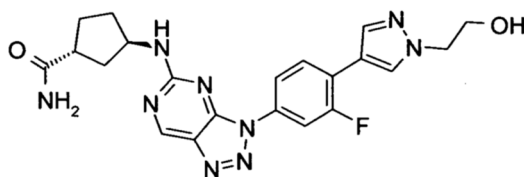
HPLC/MS 1.55 min (B), [M+H] 434;

(1R,3R)-3-(3-{4-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-ciclopentanol ("A259")



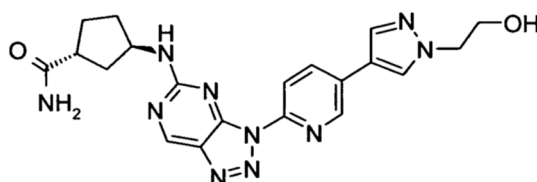
HPLC/MS 1.55 min (B), [M+H] 407;

Amida del ácido (1R,3R)-3-(3-{3-fluoro-4-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-ciclopentanocarboxílico ("A260")



HPLC/MS 1.60 min (B), [M+H] 452;

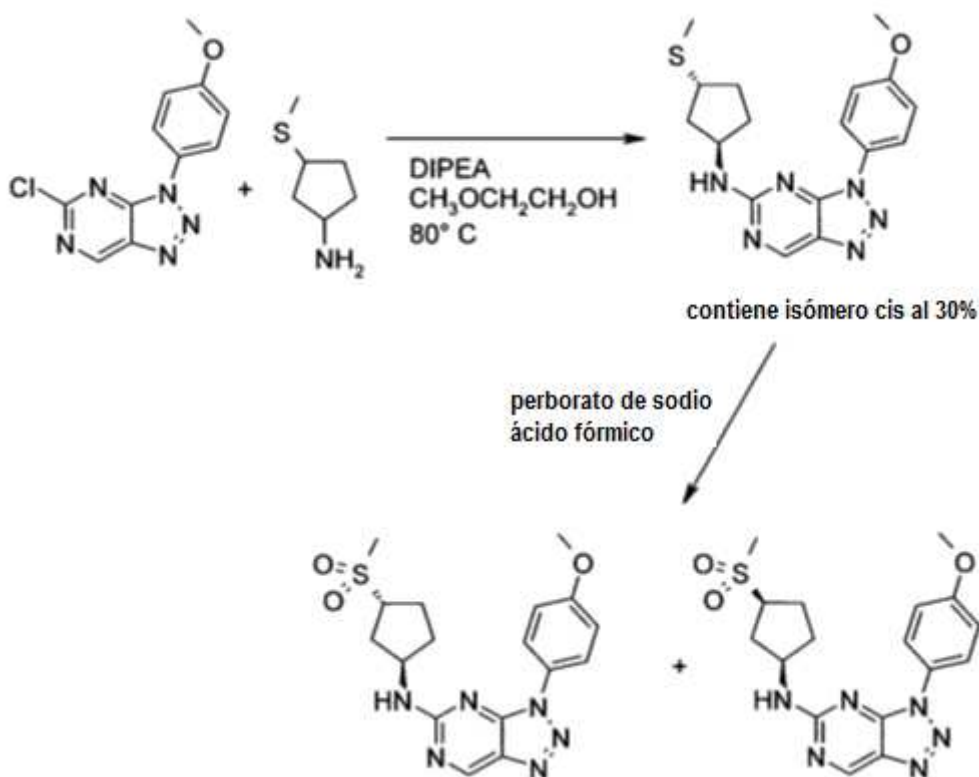
- 5 Amida del ácido (1R,3R)-3-(3-{5-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-2-il}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-ciclopentanocarboxílico ("A261")



HPLC/MS 1.82 min (C), [M+H] 435;

Ejemplo 25

- 10 Síntesis de [3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-(trans)-3-metilsulfanil-ciclopentil)-amina ("A262"), (trans)-3-metanosulfonil-ciclopentil)-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-amina ("A263") y ((cis)-3-metanosulfonil-ciclopentil)-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-amina ("A264")



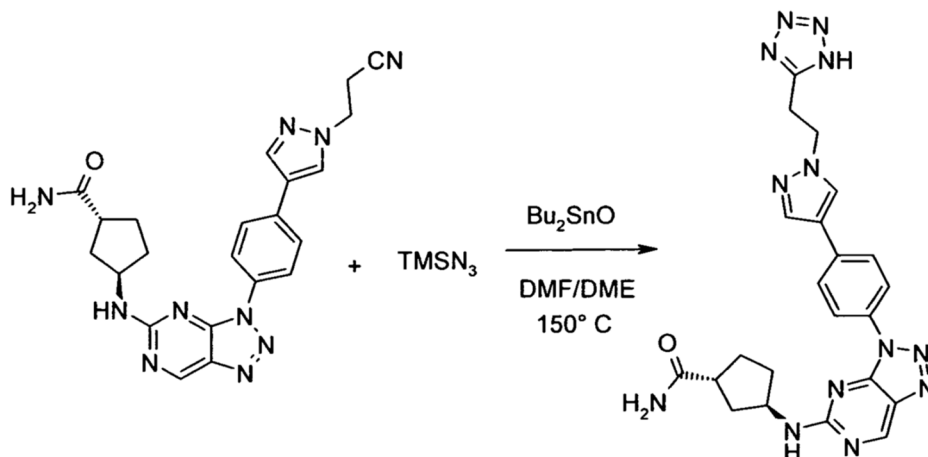
- 15 "A262": HPLC/MS 2.11 min (B), [M+H] 356; isómero trans: ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆, TFA-d₁) δ [ppm] 9.27 (s, 1H), 8.06 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.31 (bs, 1 H), 3.87 (s, 3H), 3.18 - 2.96 (m, 1 H), 2.51 - 1.51 (multipletes, 6), señales del isómero cis: δ 7.19 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 4.43 (bs, 1 H), 3.29 (p, J = 6.9 Hz, 1 H);

"A263" (isómero trans): HPLC/MS 1.77 min (B), [M+H] 389; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , TFA- d_1) δ [ppm] 9.26 (s, 1H), 8.05 (bs, 2H), 7.20 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.33 (bs, 1 H), 3.87 (s, 3H), 3.81 - 3.59 (m, 1 H), 2.95 (s, 3H), 2.47 (m, 1H), 2.06 (m, 4H), 1.79 (m, 1 H);

5 "A264" (isómero cis): HPLC/MS 1.79 min (B), [M+H] 389; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , TFA- d_1) δ [ppm] 9.22 (s, 1H), 8.30 - 7.78 (m, 2H), 7.14 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 4.38 (bs, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.77 (td, $J = 9.1, 4.6$ Hz, 1 H), 2.91 (s, 3H), 2.47 - 2.32 (m, 1 H), 2.24 - 2.12 (m, 1 H), 2.11 - 2.04 (m, 1 H), 2.04 - 1.91 (m, 2H), 1.79 (m, 1H).

Ejemplo 26

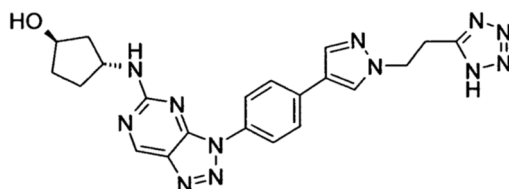
Síntesis de Amida del ácido (1R,3R)-3-[3-(4-{1-[2-(1H-tetrazol-5-il)-etil]-1H-pirazol-4-il}-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico ("A265")



TMSN₃ = Trimetilsililazida

"A265": Sólido púrpura oscuro; HPLC/MS 1.77 min (C), [M+H] 486; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , TFA- d_1) δ [ppm] 9.30 (s, 1H), 8.31 - 8.17 (m, 3H), 8.00 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.67 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.46 (bs, 1H), 3.56 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.95 (p, $J = 7.9$ Hz, 1H), 2.21 (m, 2H), 2.06 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.89 - 1.68 (m, 2H).

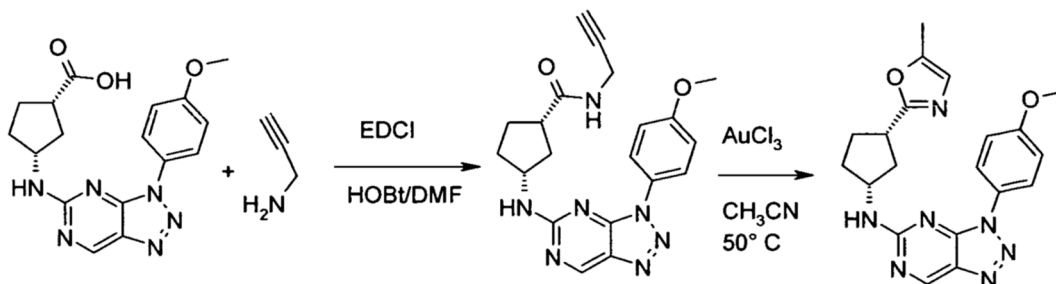
15 trans-3-[3-(4-{1-[2-(1H-tetrazol-5-il)-etil]-1H-pirazol-4-il}-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanol ("A266")



se prepara de manera similar: HPLC/MS 1.77 min (B), [M+H] 459.

Ejemplo 27

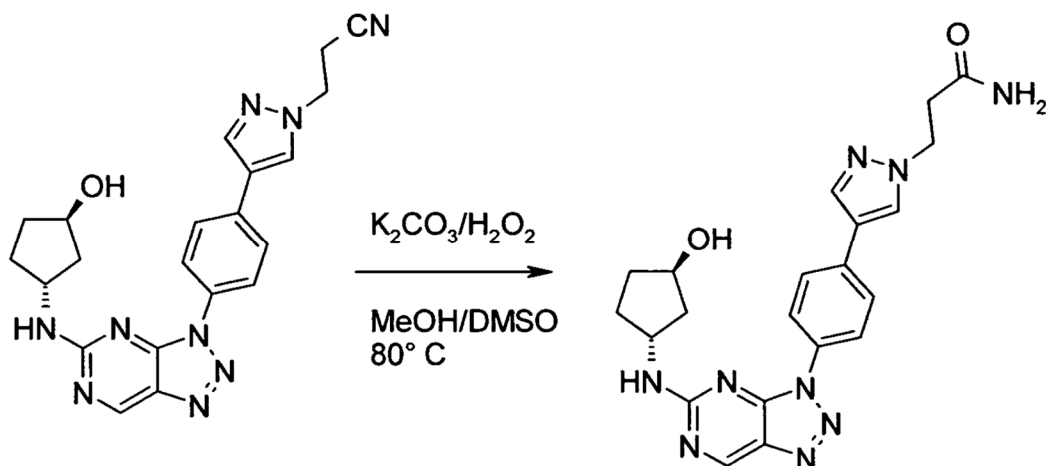
20 Síntesis de [3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-[(1R,3S)-3-(5-metil-oxazol-2-il)-ciclopentil]-amina ("A267")



HPLC/MS 2.89 min (C), [M+H] 392; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , TFA- d_1) δ [ppm] 9.29 (s, 1H), 8.08 (bs, 2H), 7.28 - 7.03 (m, 3H), 4.47 (bs, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.55 (p, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 2.68 - 2.60 (m, 1 H), 2.36 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 2.31 - 2.00 (m, 4H), 1.92 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H).

Ejemplo 28

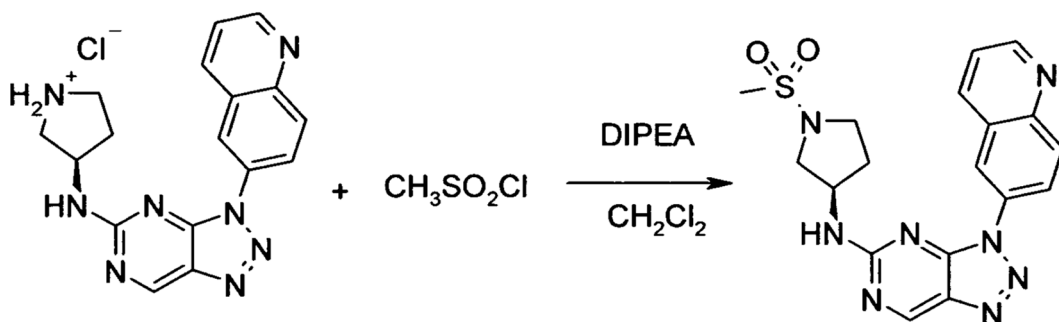
Síntesis de 3-(4-{4-[5-(trans-3-hidroxi-ciclopentilamino)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-fenil}-pirazol-1-il)-propionamida ("A268")



- 5 HPLC/MS 1.55 min (B), [M+H] 434; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , TFA- d_1) δ [ppm] 8.09 (m, 3H), 7.94 (s, 1 H), 7.72 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 4.45 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 4.39 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.26 (tt, J = 5.8, 3.1 Hz, 1 H), 2.73 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.18 (m, 1H), 2.01 (ddd, J = 12.9, 7.4, 3.0 Hz, 1H), 1.97 - 1.87 (m, 1H), 1.74 (ddd, J = 13.4, 7.4, 5.9 Hz, 1 H), 1.61 - 1.47 (m, 2H).

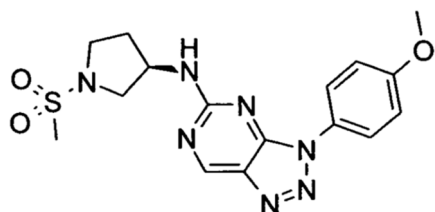
Ejemplo 29

- 10 Síntesis de ((R)-1-metanesulfonyl-pirrolidin-3-il)-(3-quinolin-6-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)-amina ("A269")



- 15 HPLC/MS 1.63 min (B), [M+H] 411; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , TFA- d_1) δ [ppm] 9.47 (dd, J = 5.4, 1.5 Hz, 1 H), 9.44 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 9.36 (s, 1 H), 9.32 (s, 1 H), 9.16 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 8.61 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 8.25 (dd, J = 8.5, 5.3 Hz, 1 H), 4.69 (bs, 1 H), 3.83 (m, 1 H), 3.58 (dt, J = 9.9, 7.3 Hz, 1 H), 3.53 - 3.36 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.37 (m, 1 H), 2.20 (m, 1 H).

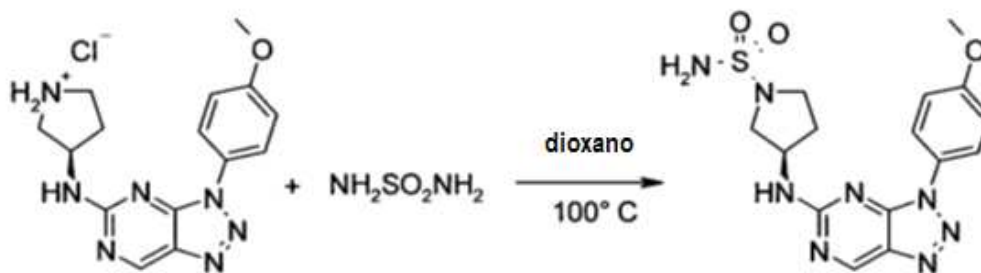
((R)-1-metanesulfonyl-pirrolidin-3-il)-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-amina ("A269a")



se prepara de manera similar.

Ejemplo 30

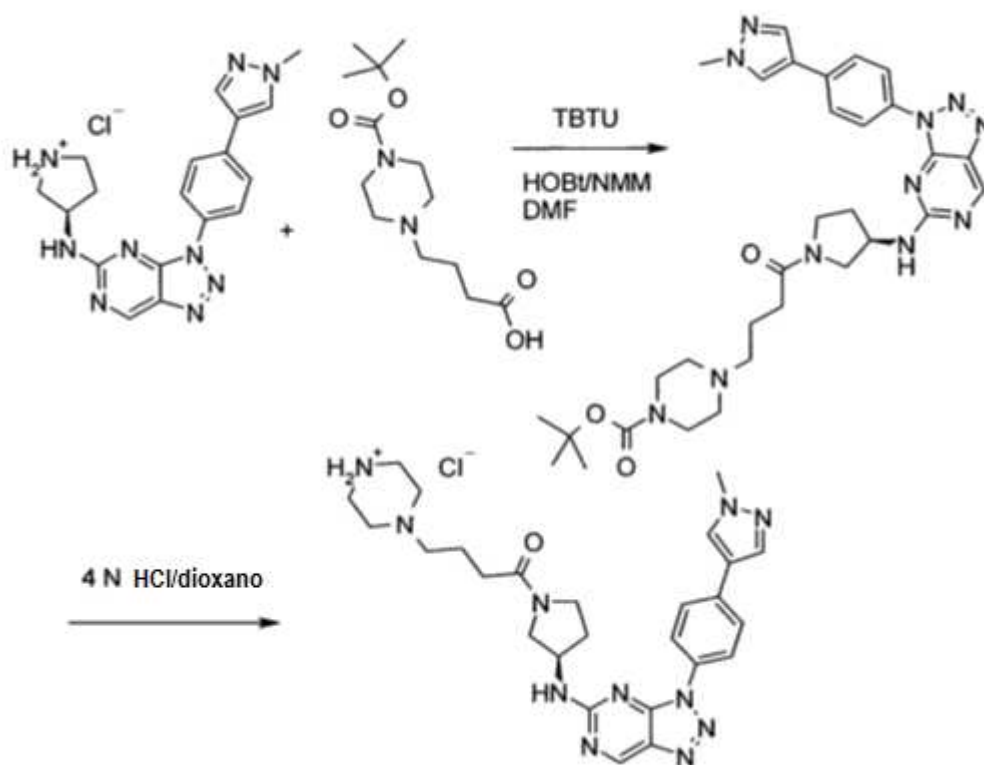
- 20 Síntesis de la amida del ácido (R)-3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-pirrolidin-1-sulfónico ("A270")



HPLC/MS 1.71 min (B), [M+H] 391; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 9.22 (s, 1 H), 8.04 (bs, 2H), 7.14 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.45 (bs, 1 H), 3.81 (s, 3H), 3.52 (dd, J = 10.4, 6.5 Hz, 1 H), 3.34 (dt, J = 9.8, 7.2 Hz, 1 H), 3.21 (dt, J = 9.8, 7.6 Hz, 1H), 3.16 (m, 1H), 2.22 (dq, J = 13.9, 7.1 Hz, 1H), 2.02 (m, 1H).

5 Ejemplo 31

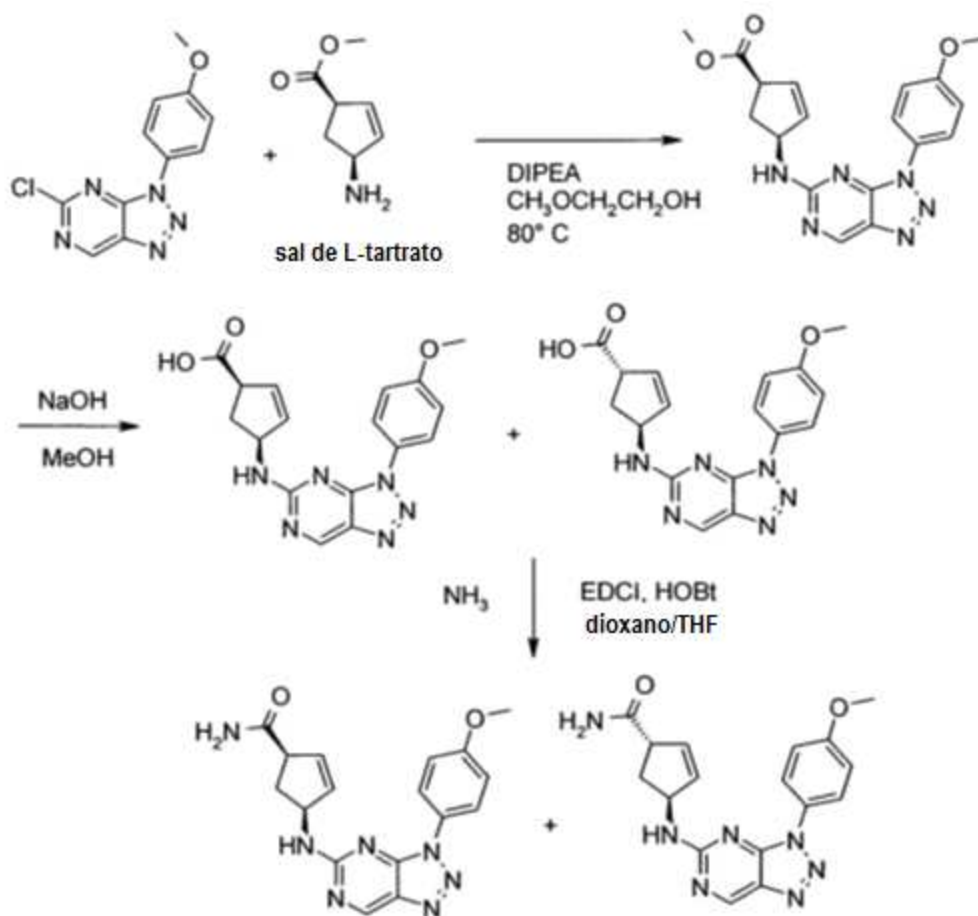
Síntesis de 1-((R)-3-[3-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-pirrolidin-1-il)-4-piperazin-1-il-butan-1-ona ("A271")



10 "A271" diclorhidrato: HPLC/MS 1.34 min (B), [M+H] 516; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , d-TFA) δ 9.27 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 8.20 - 8.05 (m, 2H), 7.96 (s, 1 H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.51 (d, J = 29.6 Hz, 2H), 3.55 (m, 13H), 2.40 (dt, J = 13.9, 6.9 Hz, 2H), 2.27 (m, 1 H), 2.13 m, 2H), 2.01 - 1.86 (m, 2H).

Ejemplo 32

15 Síntesis de la amida del ácido (1R,4S)-4-[3-(4-etoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopent-2-enocarboxílico ("A272") y de la amida del ácido (1S,4S)-4-[3-(4-metoxifenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopent-2-enocarboxílico ("A273")

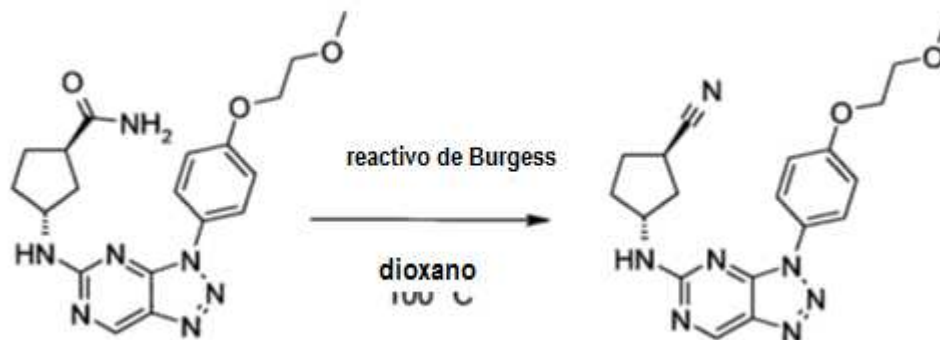


"A272": HPLC/MS 2.35 min (C), $[\text{M}+\text{H}]$ 352; ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, $\text{TFA}-d_1$) δ [ppm] 9.31 (s, 1 H), 8.07 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 5.97 (m, 2H), 5.11 (bs, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.49 (m, 1H), 2.56 - 2.48 (m, 1H), 1.97 (dt, $J = 13.3, 5.2$ Hz, 1 H).

- 5 "A273": HPLC/MS 2.24 min (C), $[\text{M}+\text{H}]$ 352; ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, $\text{TFA}-d_1$) δ [ppm] 9.28 (s, 1 H), 8.20 - 7.85 (m, 2H), 7.21 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 5.94 (m, 2H), 5.16 (bs, 1 H), 3.87 (s, 3H), 3.66 (ddd, $J = 8.6, 4.3, 2.2$ Hz, 1 H), 2.58 - 2.51 (m, 1H), 1.99 (ddd, $J = 13.2, 8.7, 4.6$ Hz, 1H).

Ejemplo 33

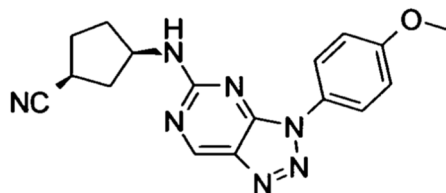
- 10 Síntesis de (1R,3R)-3-{3-[4-(2-metoxi-etoxy)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino}-ciclopentanocarbonitrilo ("A274")



HPLC/MS 1.88 min (B), $[\text{M}+\text{H}]$ 380; ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, $\text{TFA}-d_1$) δ [ppm] 9.28 (s, 1H), 8.08 (bs, 2H), 7.48 -

7.00 (m, 2H), 4.46 (bs, 1H), 4.33 - 4.09 (m, 2H), 3.87 - 3.63 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.20 (p, $J = 7.7$ Hz, 1H), 2.36 - 1.99 (m, 4H), 1.99 - 1.69 (m, 2H).

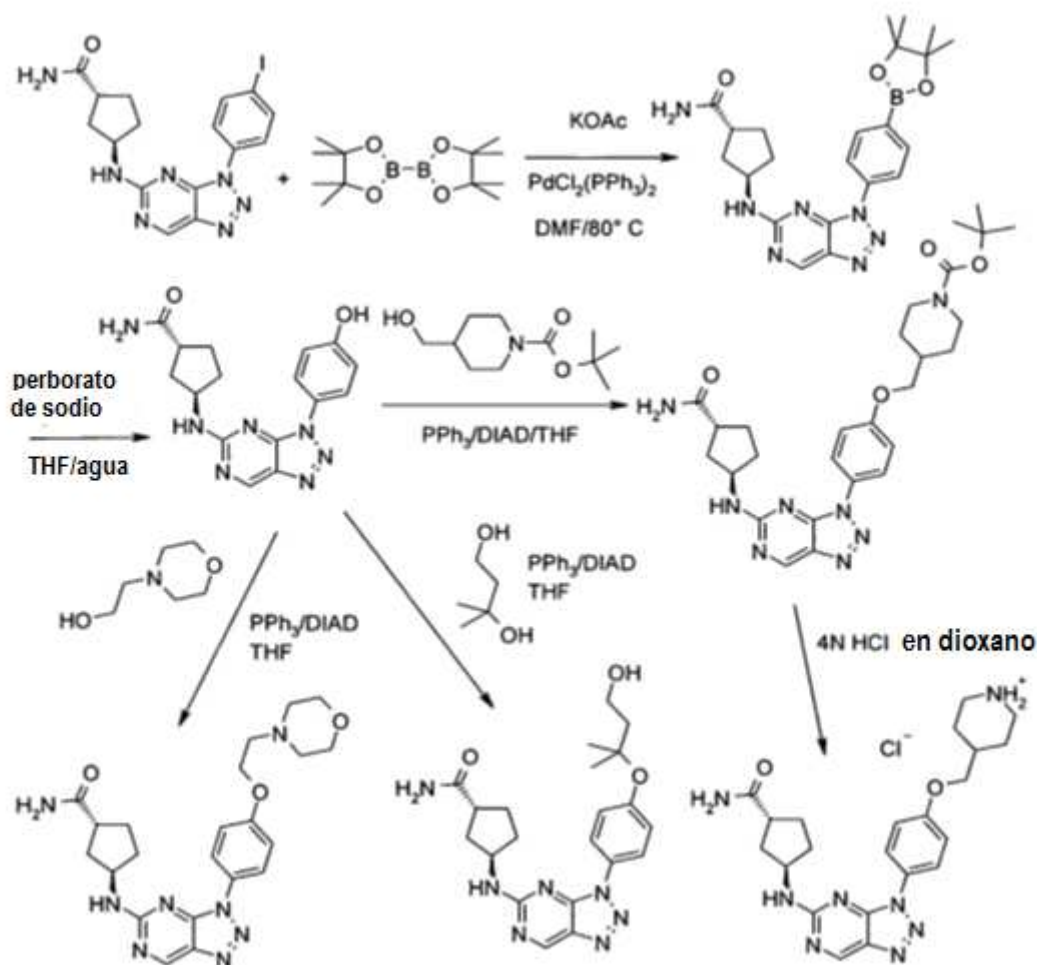
cis-3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarbonitrilo ("A275")



- 5 se prepara de manera análoga; HPLC/MS 1.90 min (B), $[M+H]^+$ 336; 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , TFA- d_1) δ [ppm] 9.31 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.38 (bs, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.02 (p, $J = 8.1$ Hz, 1H), 2.56 (dt, $J = 13.1, 7.8$ Hz, 1H), 2.19 - 2.05 (m, 3H), 2.05 - 1.96 (m, 1H), 1.91 (m, 1H).

Ejemplo 34

- 10 Síntesis de la amida del ácido (1R,3R)-3-[3-(4-hidroxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico ("A276"), amida del ácido (1R,3R)-3-[3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico, ("A277"), amida del ácido (1R,3R)-3-[3-[4-(3-hidroxi-1,1-dimetil-propoxi)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico, ("A278") y amida del ácido (1R,3R)-3-[3-[4-(piperidin-4-ilmetoxi)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico, ("A279")



15

"A276": HPLC/MS 1.98 min (C), $[M+H]^+$ 340; 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , TFA- d_1) δ [ppm] 9.41 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 4.46 (p, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.00 (p, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.33 - 2.15 (m, 2H), 2.10 (dtd, $J = 11.2, 7.4, 6.8, 4.1$ Hz, 1H), 1.97 (ddd, $J = 13.7, 8.8, 5.1$ Hz, 1H), 1.90 - 1.69 (m, 2H);

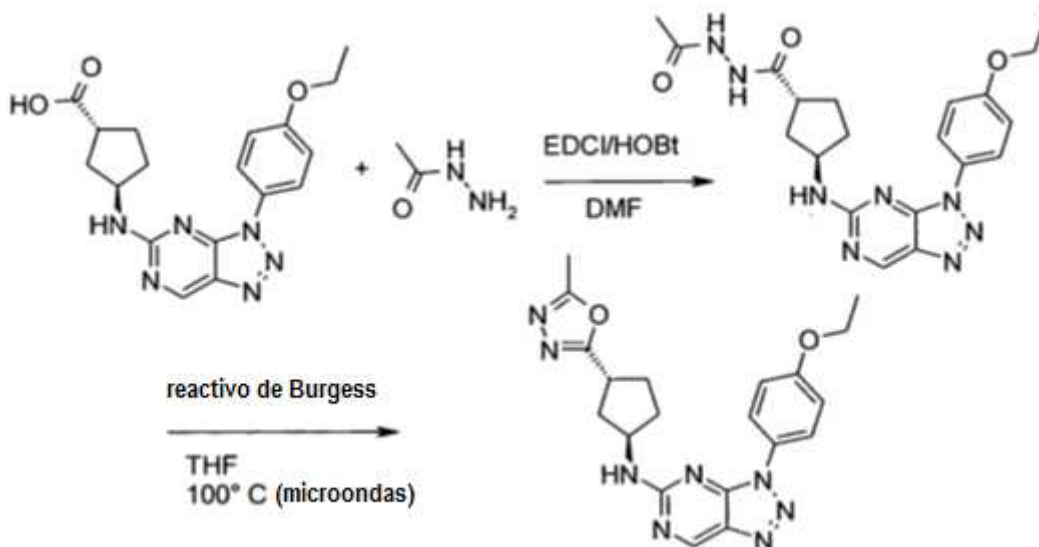
"A277": HPLC/MS 1.66 min (C), [M+H] 453; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , TFA- d_1) δ [ppm] 9.29 (s, 1 H), 8.16 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.55 - 4.51 (m, 2H), 4.39 (bs, 1 H), 4.12 - 3.98 (m, 2H), 3.87 - 3.75 (m, 2H), 3.70 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.63 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 3.31 (td, J = 12.3, 3.7 Hz, 2H), 2.92 (p, J = 8.0 Hz, 1 H), 2.26 - 2.09 (m, 2H), 2.09 - 1.99 (m, 1 H), 1.92 (m, 1 H), 1.84 - 1.66 (m, 2H);

5 "A278": HPLC/MS 2.20 min (C), [M+H] 426; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , TFA- d_1) δ [ppm] 9.30 (s, 1H), 8.21 - 8.05 (m, 2H), 7.25 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.44 (bs, 1 H), 3.73 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.93 (p, J = 8.0 Hz, 1 H), 2.33 - 2.11 (m, 2H), 2.06 (qd, J = 8.1, 4.5 Hz, 1 H), 1.95 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.94 - 1.89 (m, 1 H), 1.77 (m, 2H), 1.36 (s, 6H);

"A279": HPLC/MS 1.78 min (C), [M+H] 437; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 9.30 (s, 1 H), 8.11 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.41 (bs, 1 H), 4.01 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.40 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 3.04 - 2.89 (m, 3H), 2.18 (m, 3H), 2.11 - 1.97 (m, 3H), 1.92 (ddd, J = 13.4, 9.3, 5.6 Hz, 1 H), 1.76 (m, 2H), 1.68 - 1.50 (m, 2H).

Ejemplo 35

Síntesis de (1R,3R)-3-[3-(4-etoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico ácido N'-acetil-hidrazida ("A280") y [3-(4-etoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-[(1R,3R)-3-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclopentil]-amina ("A281")

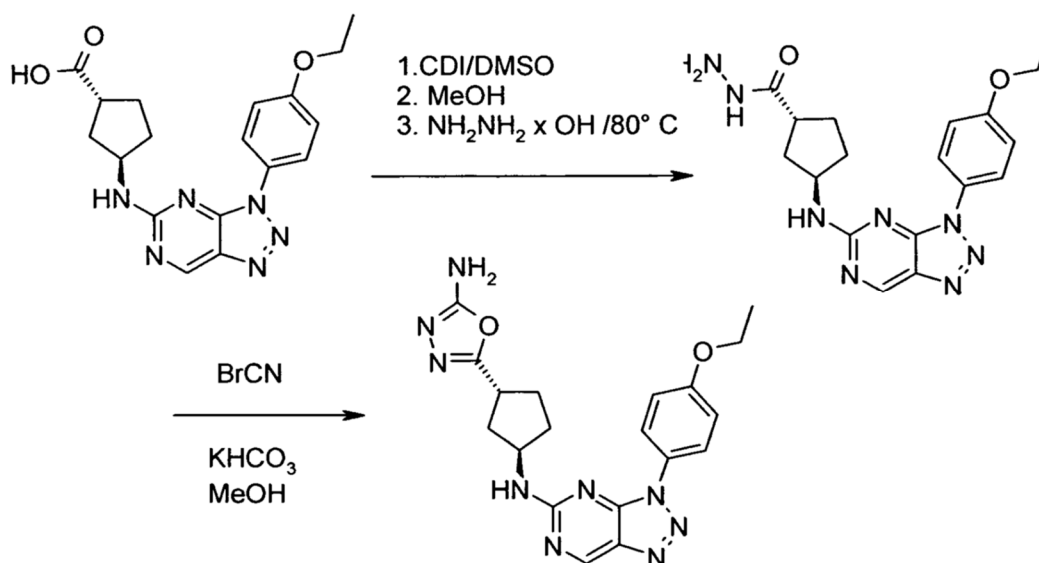


15 "A280": HPLC/MS 2.29 min (C), [M+H] 425; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , TFA- d_1) δ [ppm] 9.29 (s, 1 H), 8.27 - 7.95 (m, 2H), 7.19 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.43 (bs, 1 H), 4.15 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.97 (p, J = 7.9 Hz, 1 H), 2.17 (m, 2H), 2.10 - 2.01 (m, 1 H), 1.99 - 1.92 (m, 1 H), 1.91 (s, 3H), 1.85 - 1.68 (m, 2H), 1.41 (t, J = 7.0 Hz, 3H);

20 "A281": HPLC/MS 2.73 min (C), [M+H] 407; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , TFA- d_1) δ [ppm] 9.21 (s, 1 H), 8.01 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.45 (bs, 1 H), 4.07 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.53 (p, J = 7.8 Hz, 1 H), 2.39 (s, 3H), 2.38 - 2.26 (m, 1 H), 2.27 - 2.01 (m, 3H), 1.98 - 1.71 (m, 2H), 1.34 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

Ejemplo 36

Síntesis de hidrazida del ácido (1R,3R)-3-[3-(4-etoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico ("A282") y [(1R,3R)-3-(5-amino-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclopentil]-[3-(4-etoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-amina ("A283")

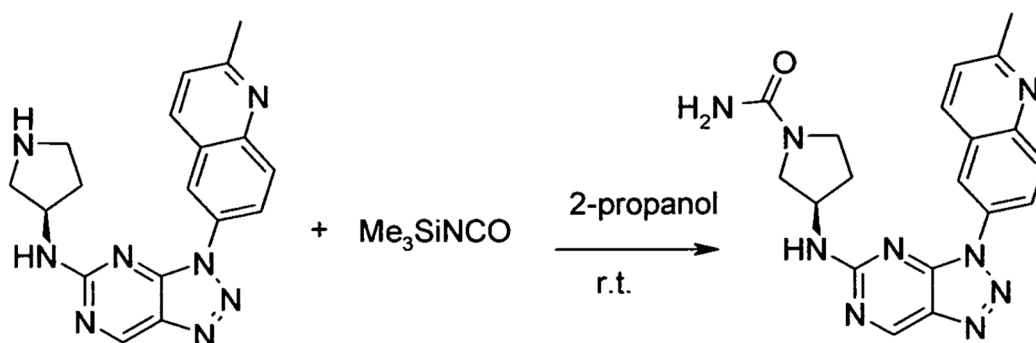


"A282": HPLC/MS 2.27 min (C), [M+H]⁺ 383; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, TFA-d₁) δ [ppm] 9.20 (s, 1 H), 7.98 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.08 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 4.40 (bs, 1 H), 4.05 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.95 (p, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 2.09 (m, 3H), 1.90 (ddt, *J* = 13.5, 9.0, 5.2 Hz, 1 H), 1.73 (m, 2H), 1.32 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H);

- 5 "A283": HPLC/MS 1.75 min (B), [M+H]⁺ 408; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆, TFA-d₁) δ [ppm] 9.29 (s, 1 H), 8.07 (bs, 2H), 7.17 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 4.50 (bs, 1 H), 4.14 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.57 (p, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 2.36 (dt, *J* = 14.3, 7.4 Hz, 1 H), 2.32 - 2.25 (m, 1 H), 2.23 (m, 2H), 1.97 (dq, *J* = 12.0, 7.5 Hz, 1 H), 1.89 (m, 1 H), 1.41 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

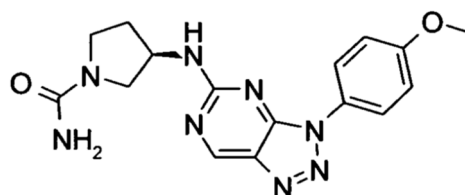
Ejemplo 37

- 10 Síntesis de la amida del ácido (R)-3-[3-(2-metil-quinolin-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-pirrolidina-1-carboxílico ("A284")



HPLC/MS 1.38 min (B), [M+H]⁺ 390; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆, TFA-d₁) δ [ppm] 9.54 - 8.90 (m, 4H), 8.51 (d, *J* = 9.3 Hz, 1 H), 8.11 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 4.73 (bs, 1 H), 3.88 (dd, *J* = 11.3, 6.0 Hz, 1 H), 3.68 (m, 1 H), 3.65 - 3.49 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.42 - 2.29 (m, 1 H), 2.29 - 2.17 (m, 1 H).

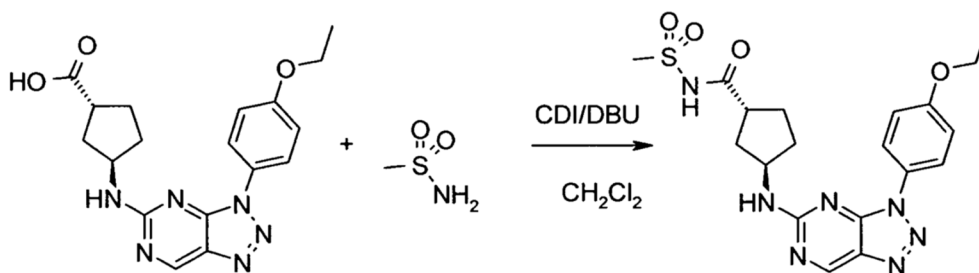
- 15 Amida del ácido (R)-3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-pirrolidin-1-carboxílico ("A285")



Se prepara de manera análoga; HPLC/MS 1.62 min (B), [M+H]⁺ 355.

Ejemplo 38

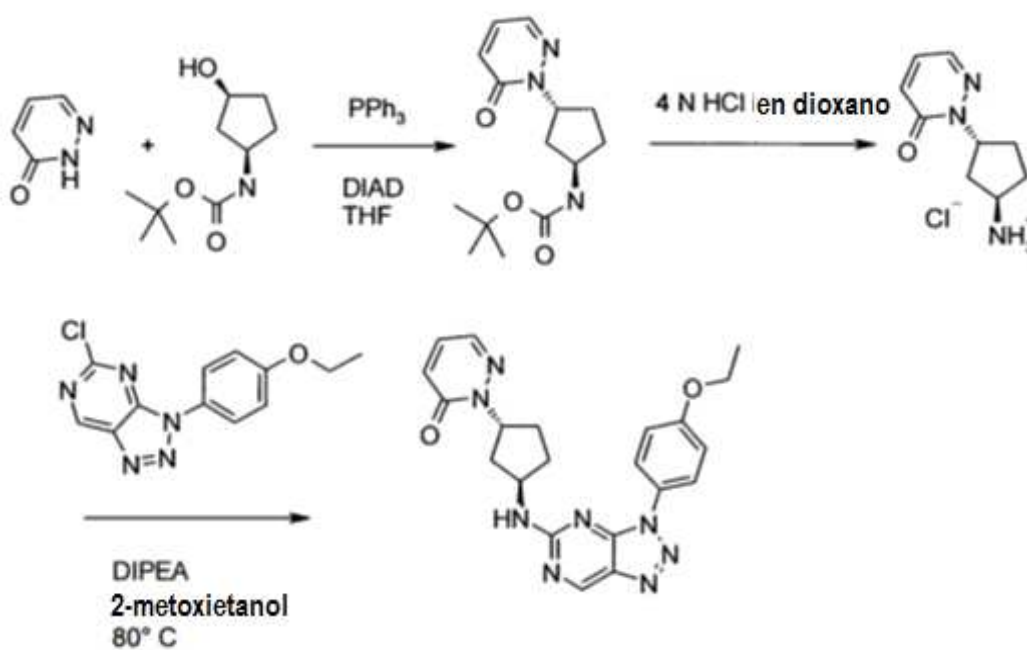
- 20 Síntesis de N-[(1R,3R)-3-[3-(4-etoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxil]-metanosulfonamida ("A286")



HPLC/MS 2.64 min (C), [M+H] 446; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , TFA- d_4) δ [ppm] 9.30 (s, 1H), 8.10 (bs, 2H), 7.19 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.40 (bs, 1H), 4.15 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.11 - 3.01 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.12 (m, 2H), 2.02 - 1.90 (m, 1H), 1.90 - 1.70 (m, 2H), 1.41 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

5 Ejemplo 39

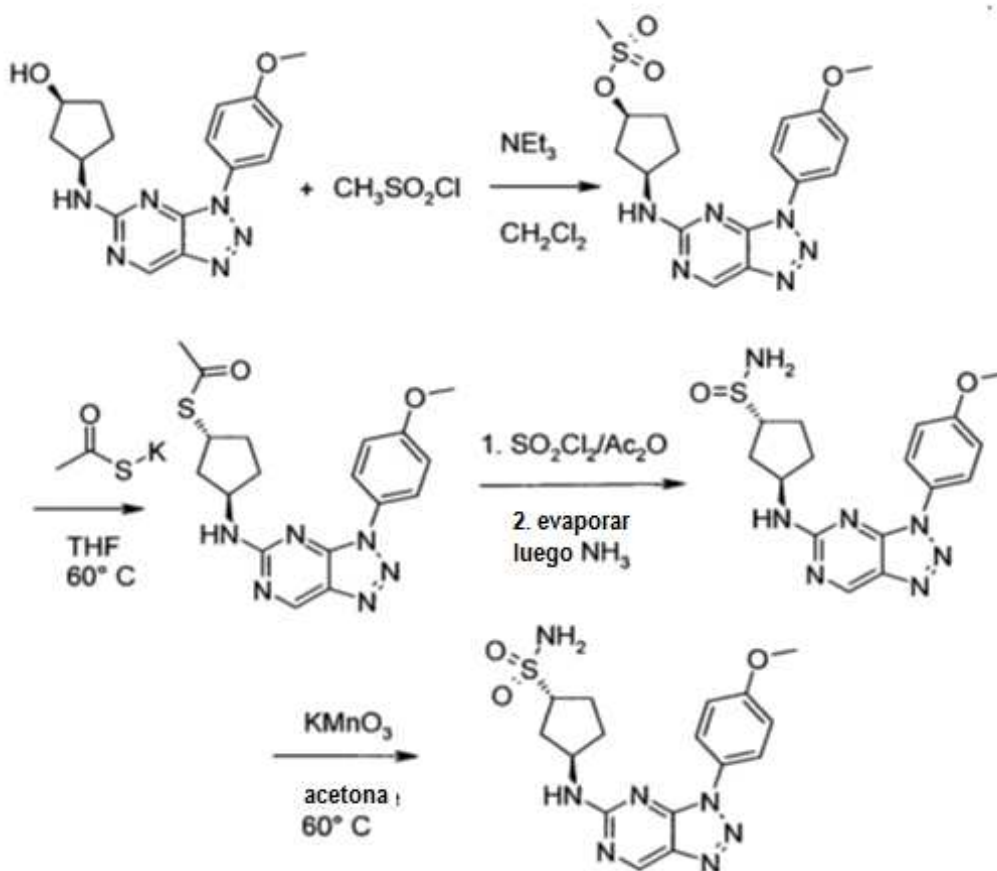
Síntesis de 2-((trans)-3-[3-(4-etoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-5-ilamino]-ciclopentil)-2H-piridazin-3-ona ("A287")



HPLC/MS 1.91 min (B), [M+H] 419; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 9.26 (s, 1H), 8.36 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.01 (dd, J = 3.8, 1.7 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 9.4, 3.8 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.60 - 5.48 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.13 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.35 - 2.14 (m, 3H), 2.12 - 1.97 (m, 1H), 1.83 (m, 2H), 1.38 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

Ejemplo 40

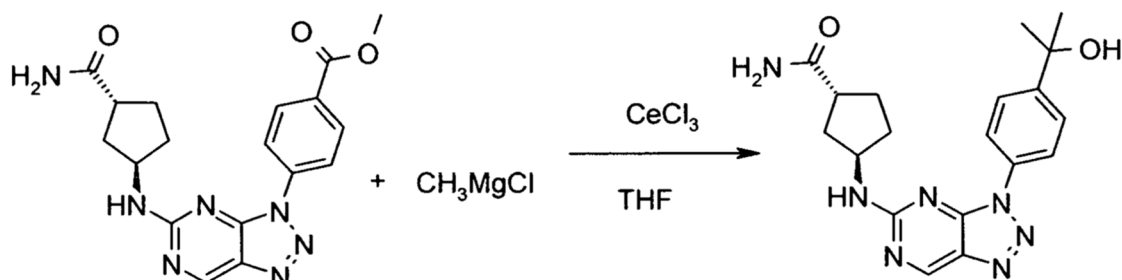
Síntesis de la amida del ácido (trans)-3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanosulfónico ("A288")



HPLC/MS 2.35 min (C), [M+H]⁺ 390; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆, TFA-d₁) δ [ppm] 9.28 (s, 1 H), 8.12 (bs, 2H), 7.20 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.45 (bs, 1 H), 3.88 (s, 3H), 3.68 (tt, J = 9.0, 6.6 Hz, 1 H), 2.38 (dt, J = 13.7, 6.8 Hz, 1 H), 2.27 - 1.97 (m, 4H), 1.89 - 1.68 (m, 1 H).

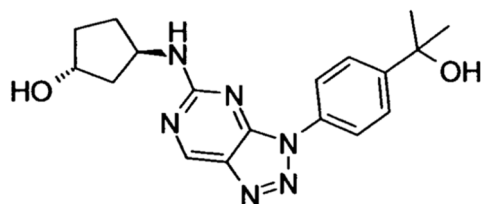
5 Ejemplo 41

Síntesis de la amida del ácido (1R,3R)-3-{3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino}-ciclopentanocarboxílico ("A289")



HPLC/MS 1.60 min (B), [M+H]⁺ 382; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, TFA-d₁) δ [ppm] 9.29 (s, 1 H), 8.15 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.44 (bs, 1 H), 2.93 (p, J = 8.0 Hz, 1 H), 2.18 (m, 2H), 2.10 - 2.00 (m, 1 H), 1.93 (ddd, J = 13.3, 8.7, 5.2 Hz, 1 H), 1.77 (m, 2H), 1.54 (s, 6H).

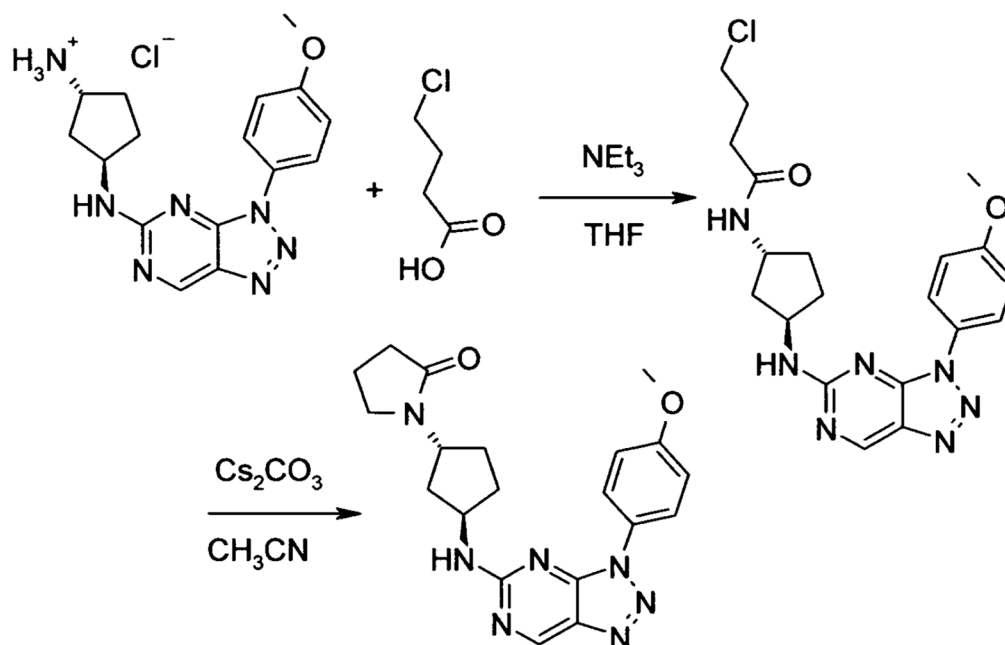
(trans)-3-{3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino}-ciclopentanol ("A290")



se prepara de manera análoga: HPLC/MS 1.63 min (B), [M+H] 355.

Ejemplo 42

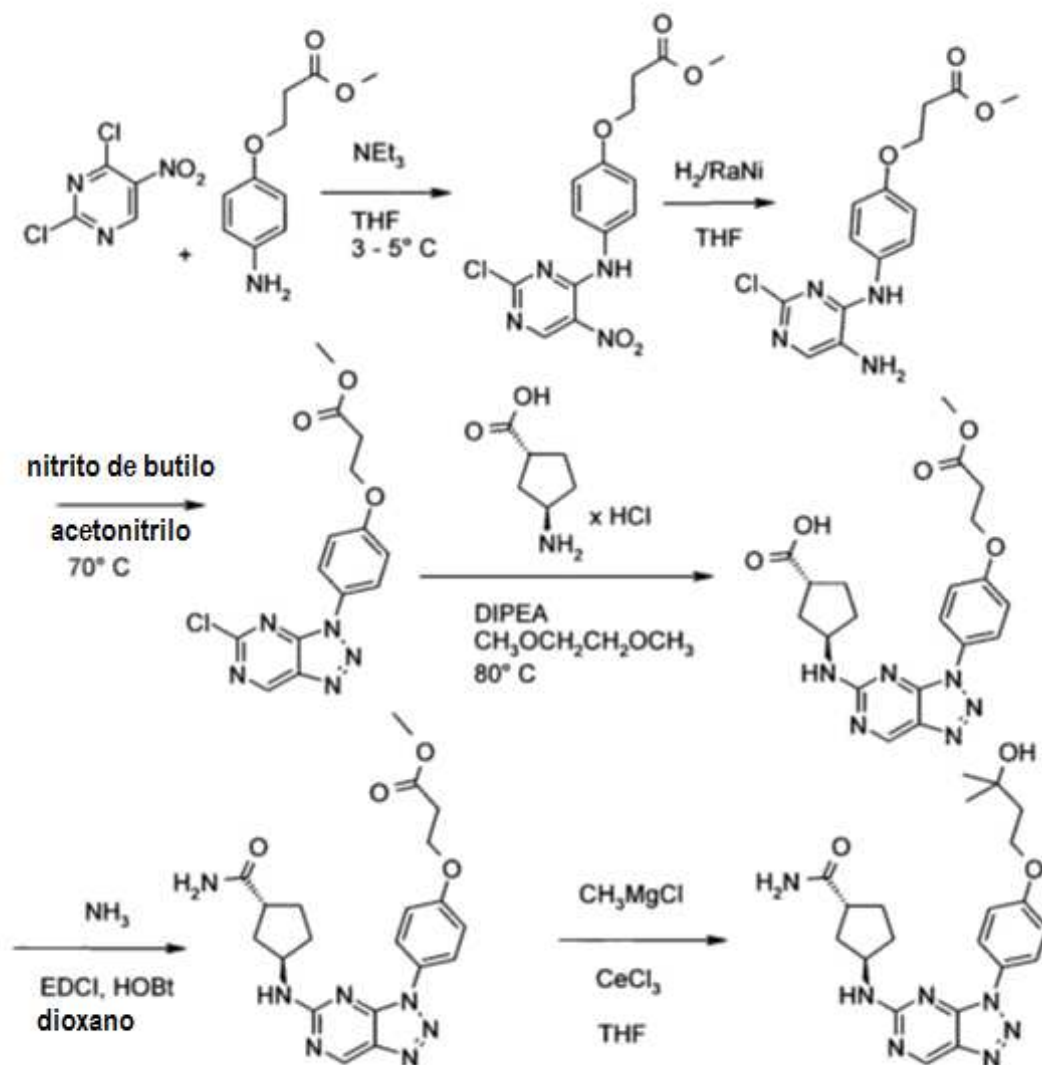
5 Síntesis de 1-((1R,3R)-3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentil)-pirrolidin-2-ona ("A291")



10 HPLC/MS 1.80 min (B), [M+H] 394; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 9.29 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 4.67 (p, J = 8.2 Hz, 1 H), 4.45 (bs, 1 H), 3.88 (s, 3H), 3.43 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.32 (dd, J = 8.7, 7.4 Hz, 2H), 2.26 - 2.16 (m, 1 H), 2.09 (dt, J = 14.9, 7.9 Hz, 1 H), 2.03 - 1.94 (m, 3H), 1.88 (ddd, J = 13.5, 8.4, 5.0 Hz, 1 H), 1.82 - 1.60 (m, 2H).

Ejemplo 43

Síntesis del metil éster del ácido 3-{4-[5-((1R,3R)-3-carbamoyl-ciclopentilamino)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-fenoxi}-propiónico ("A292") y la amida del ácido (1R,3R)-3-{3-[4-(3-hidroxi-3-metil-butoxi)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino}-ciclopentanocarboxílico ("A293")



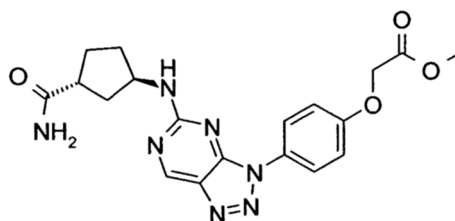
"A292": HPLC/MS 1.75 min (B), [M+H] 426;

"A293": HPLC/MS 1.62 min (B), [M+H] 426; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆, TFA-d₁) δ [ppm] 9.30 (s, 1 H), 8.09 (bs, 2H), 7.20 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.41 (bs, 1 H), 4.23 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.91 (p, J = 8.0 Hz, 1H), 2.16 (m, 1 H), 2.09 - 1.99 (m, 2H), 1.95 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.92 - 1.86 (m, 1 H), 1.78 (m, 2H), 1.24 (s, 6H).

5

Los compuestos siguientes se preparan de forma similar:

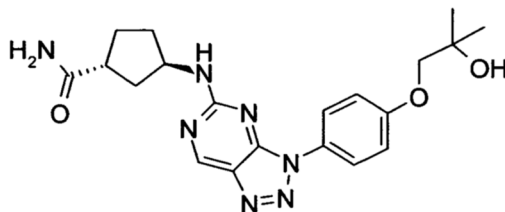
Metil éster del ácido {4-[5-((1R,3R)-3-carbamoyl-ciclopentilamino)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-fenoxi}-acético ("A294")



10 HPLC/MS 1.60 min (B), [M+H] 412;

Amida del ácido (1R,3R)-3-{3-[4-(2-hidroxi-2-metil-propoxi)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino}-

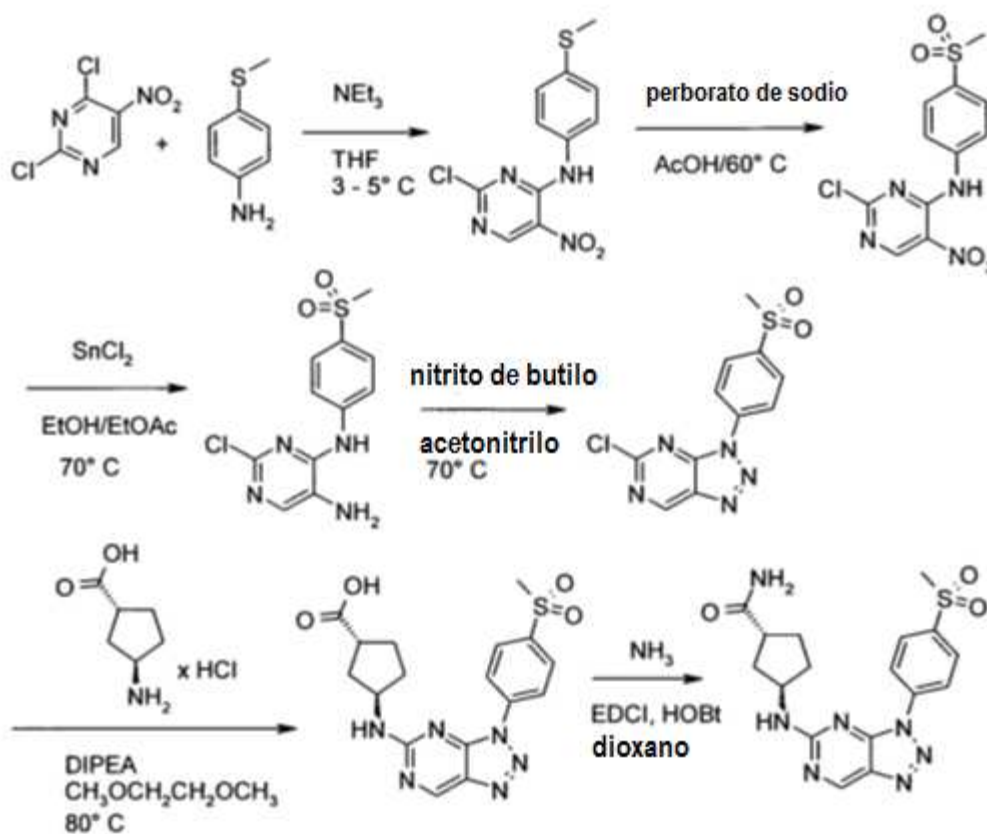
ciclopentanocarboxílico ("A295")



HPLC/MS 1.55 min (B), [M+H] 412.

Ejemplo 44

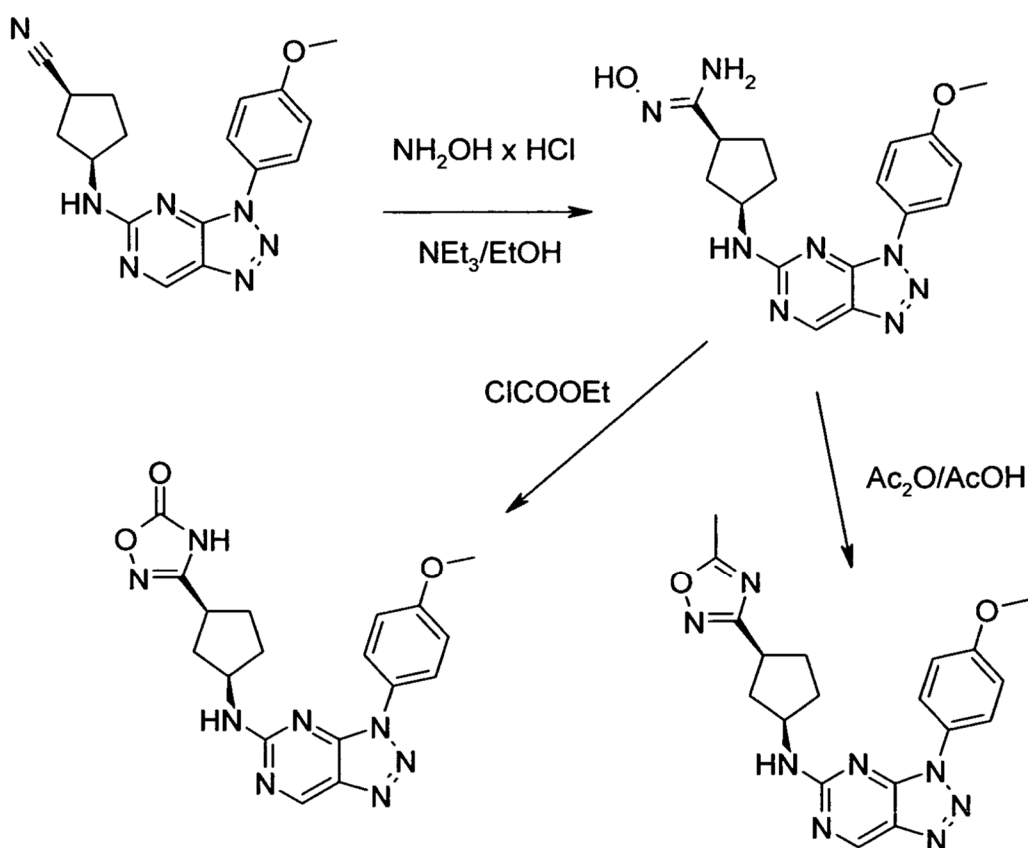
- 5 Síntesis de la amida del ácido (1R,3R)-3-[[3-(4-metanosulfonyl-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico ("A296")



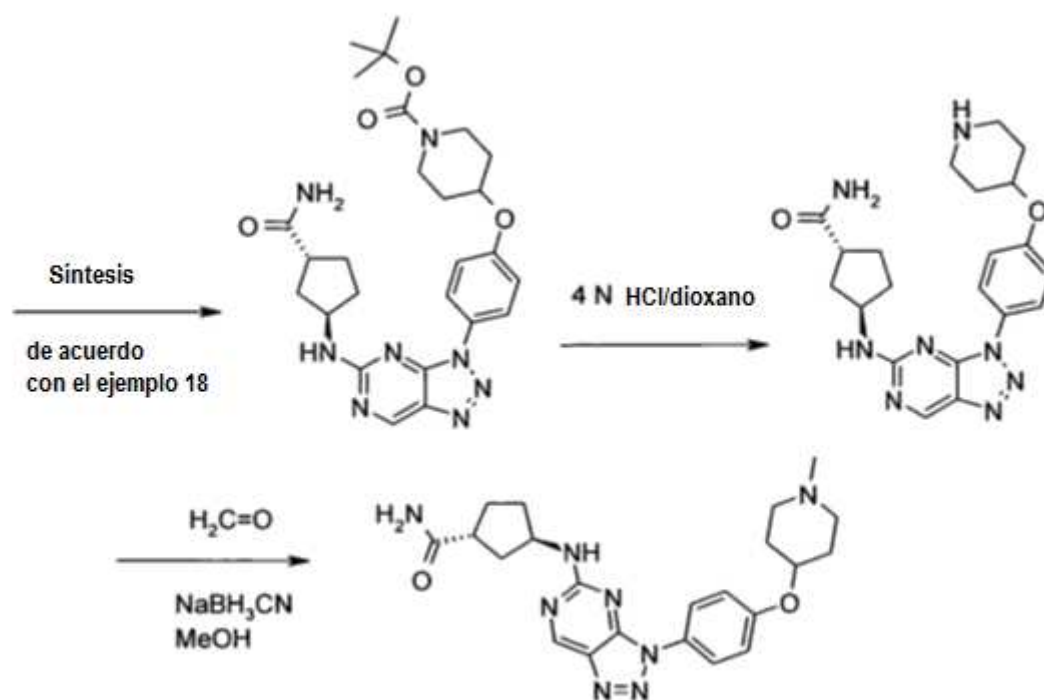
HPLC/MS 1.50 min (B), [M+H] 402; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 9.29 (s, 1 H), 8.66 (bs, 2H), 8.24 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.45 (bs, 1 H), 3.29 (s, 3H), 2.93 (p, J = 8.0 Hz, 1 H), 2.28 (m, 1 H), 2.16 (m, 1 H), 2.07 (m, 1 H), 1.90 (ddd, J = 13.5, 8.7, 5.3 Hz, 1H), 1.81 (m, 2H).

Ejemplo 45

Síntesis de 3-[(1S,3R)-3-[[3-(4-metoxifenil)triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]amino]ciclopentil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona ("A297") y 3-(4-metoxifenil)-N-[(1R,3S)-3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopentil]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina ("A298")

**Ejemplo 46**

Síntesis de (1R,3R)-3-[[3-[4-(4-piperidiloxi)fenil]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]amino]ciclopentanocarboxamida ("A299") y (1R,3R)-3-[[3-[4-[(1-metil-4-piperidil)oxi]fenil]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]amino]ciclopentanocarboxamida ("A300")



Datos farmacológicos

TABLA 2: Inhibición de GCN2 de algunos compuestos representativos de la fórmula I

Compuesto No.	IC ₅₀ GCN2 (Ensayo enzimático)	IC ₅₀ GCN2 (Ensayo celular)	Compuesto No.	IC ₅₀ GCN2 (Ensayo enzimático)	IC ₅₀ GCN2 (Ensayo celular)
"A1"			"A26"	A	
"A2"	A		"A27"	B	
"A3"	B		"A28"	A	
"A4"	A	A	"A29"	A	
"A5"			"A30"	A	
"A6"	A		"A31"	B	
"A7"	A		"A32"	A	
"A8"	A		"A33"	B	
"A9"			"A34"	A	
"A10"	A		"A35"	C	
"A11"	C		"A36"		
"A12"	A		"A37"	C	
"A13"	B		"A38"		
"A14"	B		"A39"	A	
"A15"	C		"A40"	A	
"A16"	A		"A41"	A	C
"A17"	C		"A42"	A	
"A18"	B		"A43"	B	
"A19"	C		"A44"	A	C
"A20"	B		"A45"	A	
"A21"	A		"A46"	A	
"A22"			"A47"	A	
"A23"	A		"A48"	A	
"A24"	A		"A49"	A	C
"A25"	A		"A50"	B	
"A51"	A	B	"A71"	A	
"A52"	A	B	"A72"	A	
"A53"	A		"A73"	A	
"A54"	A		"A74"	B	
"A55"	A		"A75"	A	

ES 2 636 936 T3

Compuesto No.	IC ₅₀ GCN2 (Ensayo enzimático)	IC ₅₀ GCN2 (Ensayo celular)	Compuesto No.	IC ₅₀ GCN2 (Ensayo enzimático)	IC ₅₀ GCN2 (Ensayo celular)
"A56"	A		"A76"	A	
"A57"	A	B	"A77"	C	
"A58"	A		"A78"	B	
"A59"	B		"A79"	A	
"A60"			"A80"		
"A61"	C		"A81"		
"A62"	B		"A82"	A	
"A63"	A		"A83"	A	
"A64"	A	B	"A84"		
"A65"	B		"A85"	A	
"A66"	C		"A86"	A	
"A67"	B		"A87"	B	
"A68"	A		"A88"	B	
"A69"	B		"A89"	B	
"A70"	A	C	"A90"	A	
			"A91"	B	
			"A92"	B	
			"A93"		
"A94"	A		"A101"		
"A95"	A		"A102"		
"A96"	B		"A103"		
"A97"	A		"A104"		
"A98"	A		"A105"		
"A99"			"A106"		
"A100"			"A107"		
			"A108"	A	
			"A109"	A	
			"A110"	A	
"B1"	A	C	"B6"	B	
"B2"			"B7"	A	
"B3"			"B8"		
"B4"	B		"B9"	A	
"B5"			"B10"	B	

ES 2 636 936 T3

Compuesto No.	IC ₅₀ GCN2 (Ensayo enzimático)	IC ₅₀ GCN2 (Ensayo celular)	Compuesto No.	IC ₅₀ GCN2 (Ensayo enzimático)	IC ₅₀ GCN2 (Ensayo celular)
"A111"	A				
"A112"	A	B			
"A113"	A				
"A114"	A	B			
"A115"	A				
"A116"	A	C			
"A117"	A				
"A118"	A	B			
"A119"	A				
"A120"	A	B			
"A121"	A	B			
"A122"	A	B			
"A123"	A	A			
"A124"	A	B			
"A125"	A	A			
"A126"	A				
"A127"	A	B			
"A128"	A	C			
"A129"	A	B			
"A130"	A	C			
"A131"	A	C	"A141"	A	C
"A132"	A		"A142"	A	
"A133"	A		"A143"	A	
"A134"	A		"A144"	A	
"A135"	A	B	"A145"	A	
"A136"	A		"A146"	A	
"A137"	A		"A147"	A	B
"A138"	A		"A148"	A	
"A139"	A		"A149"	A	
"A140"	A	B	"A150"	A	B
"A151"	A	B	"A161"	A	
"A152"	A	B	"A162"	A	C
"A153"	A	C	"A163"	A	

ES 2 636 936 T3

Compuesto No.	IC ₅₀ GCN2 (Ensayo enzimático)	IC ₅₀ GCN2 (Ensayo celular)	Compuesto No.	IC ₅₀ GCN2 (Ensayo enzimático)	IC ₅₀ GCN2 (Ensayo celular)
"A154"	A		"A164"	A	C
"A155"	A	B	"A165"	B	
"A156"	A		"A166"	A	
"A157"	A	B	"A167"	A	B
"A158"	A	C	"A168"	A	B
"A159"	A		"A169"		
"A160"	A		"A170"	A	B
"A171"	A		"A181"	A	
"A172"	A		"A182"	A	B
"A173"	A		"A183"	A	
"A174"	A		"A184"	A	B
"A175"	A		"A185"	A	C
"A176"	A		"A186"	A	B
"A177"	A		"A187"	A	A
"A178"	A		"A188"	A	
"A179"	A		"A189"	A	B
"A180"	A	B	"A190"	A	C
"A191"	A	B	"A201"	A	
"A192"	A	C	"A202"	A	B
"A193"	A	B	"A203"	A	B
"A194"	A		"A204"	A	B
"A195"			"A205"	A	C
"A196"			"A206"	A	
"A197"			"A207"	A	B
"A198"	A		"A208"	A	B
"A199"	A		"A209"	A	
"A200"	A		"A210"	A	C
"A211"	A	C	"A221"	A	B
"A212"	A	B	"A222"	A	
"A213"	A	B	"A223"	A	A
"A214"	A	B	"A224"	A	C
"A215"	A	C	"A225"	A	B
"A216"	A	B	"A226"	A	B

ES 2 636 936 T3

Compuesto No.	IC ₅₀ GCN2 (Ensayo enzimático)	IC ₅₀ GCN2 (Ensayo celular)	Compuesto No.	IC ₅₀ GCN2 (Ensayo enzimático)	IC ₅₀ GCN2 (Ensayo celular)
"A217"	A		"A227"	A	B
"A218"	A	A	"A228"	A	C
"A219"	B		"A229"	A	
"A220"	A	A	"A230"	A	B
"A231"	A		"A241"	A	B
"A232"	A	C	"A242"	A	B
"A233"	A		"A243"	A	B
"A234"	A		"A244"	A	A
"A235"	A	B	"A245"	A	A
"A236"	A	C	"A246"	A	B
"A237"	A		"A247"	A	A
"A238"			"A248"	A	B
"A239"			"A249"	A	B
"A240"	A	C	"A250"	A	B
"A251"	A	C	"A261"	A	
"A252"	A	B	"A262"	A	
"A253"	A	A	"A263"	A	
"A254"			"A264"	A	
"A255"	A	B	"A265"	A	
"A256"	A	C	"A266"	A	
"A257"	A	C	"A267"	A	
"A258"	A	B	"A268"	A	
"A259"	A	B	"A269"	A	
			"A269a"	A	
"A260"	A	C	"A270"	A	
"A271"	A		"A281"	A	
"A272"	A		"A282"	A	B
"A273"	A	C	"A283"	A	
"A274"	A	B	"A284"	A	
"A275"	A		"A285"	A	
"A276"	A	C	"A286"	A	
"A277"	A	C	"A287"	A	
"A278"	A	B	"A288"	A	

Compuesto No.	IC ₅₀ GCN2 (Ensayo enzimático)	IC ₅₀ GCN2 (Ensayo celular)	Compuesto No.	IC ₅₀ GCN2 (Ensayo enzimático)	IC ₅₀ GCN2 (Ensayo celular)
"A279"	A		"A289"	A	
"A280"	A	B	"A290"	A	
"A291"	A				
"A292"	A	B			
IC ₅₀ : <1 µM=A 1-5 µM=B 5-10 µM = C					

Tabla 3. Inhibición GSK3α y GSK3β de algunos compuestos de la fórmula I

Compuesto No.	IC ₅₀ GSK3α (Ensayo enzimático)	IC ₅₀ GSK3β (Ensayo enzimático)		IC ₅₀ GSK3α (Ensayo enzimático)	IC ₅₀ GSK3β (Ensayo enzimático)
"A109"	A				
"A111"	A				
"A112"	A				
"A114"	A				
"A115"	A	A			
"A118"	A	A			
"A119"	A	B			
"A120"	A				
"A121"	A	B			
"A122"	A	B			
"A123"	A				
"A124"	A	B			
"A125"	A	B			
"A127"	A				
"A128"					
"A129"	A				
"A130"	A				
"A131"	A		"A141"	A	
"A132"	A		"A142"	A	
"A133"	A	B	"A143"	A	
"A134"	A	B	"A144"	A	
"A135"	A	A	"A145"	A	A
"A136"	A	A	"A146"	A	A
"A137"	A	A	"A147"	A	A

ES 2 636 936 T3

Compuesto No.	IC ₅₀ GSK3α (Ensayo enzimático)	IC ₅₀ GSK3β (Ensayo enzimático)		IC ₅₀ GSK3α (Ensayo enzimático)	IC ₅₀ GSK3β (Ensayo enzimático)
"A138"	A		"A148"	A	B
"A139"			"A149"		
"A140"	A		"A150"	A	A
"A151"	A	A	"A161"		
"A152"	A	A	"A162"	A	A
"A153"	A	A	"A163"		
"A154"			"A164"	A	A
"A155"	A	A	"A165"		
"A156"	A	A	"A166"		
"A157"	A	A	"A167"		
"A158"	A	A	"A168"		
"A159"	A	A	"A169"		
"A160"	A	A	"A170"		
"A171"			"A181"	A	A
"A172"	A		"A182"	A	A
"A173"	A		"A183"	A	A
"A174"	A		"A184"	A	A
"A175"	A		"A185"		
"A176"	A		"A186"		
"A177"	A	A	"A187"	A	A
"A178"	A	A	"A188"		
"A179"	A	A	"A189"	A	
"A180"	A	A	"A190"	A	
"A191"			"A201"		
"A192"	A	A	"A202"	A	
"A193"	A	A	"A203"	A	A
"A194"	A	A	"A204"	A	A
"A195"			"A205"		
"A196"			"A206"		
"A197"			"A207"	A	A
"A198"	A		"A208"		
"A199"	A		"A209"	A	A
"A200"	A		"A210"	A	A

ES 2 636 936 T3

Compuesto No.	IC ₅₀ GSK3α (Ensayo enzimático)	IC ₅₀ GSK3β (Ensayo enzimático)		IC ₅₀ GSK3α (Ensayo enzimático)	IC ₅₀ GSK3β (Ensayo enzimático)
"A211"	A	A	"A221"	A	A
"A212"	A	A	"A222"	A	A
"A213"	A		"A223"	A	A
"A214"	A		"A224"	A	A
"A215"	A		"A225"	A	A
"A216"	A		"A226"	A	A
"A217"	A	A	"A227"	A	A
"A218"	A	A	"A228"	A	A
"A219"	A	A	"A229"	A	A
"A220"	A	A	"A230"	A	A
"A231"			"A241"	A	
"A232"	A	A	"A242"	A	
"A233"	A	A	"A243"		
"A234"			"A244"	A	A
"A235"	A	A	"A245"	A	A
"A236"			"A246"	A	A
"A237"	A	A	"A247"	A	A
"A238"			"A248"	A	A
"A239"			"A249"	A	A
"A240"	A	A	"A250"	A	A
"A251"			"A261"		
"A252"	A	A	"A262"		
"A253"			"A263"		
"A254"			"A264"	A	
"A255"	A		"A265"	A	
"A256"			"A266"	A	
"A257"	A		"A267"		
"A258"	A		"A268"		
"A259"	A	A	"A269"	A	A
			"A269a"		
"A260"	A	A	"A270"	A	
"A271"	A		"A281"	A	A
"A272"			"A282"	A	A

Compuesto No.	IC ₅₀ GSK3 α (Ensayo enzimático)	IC ₅₀ GSK3 β (Ensayo enzimático)		IC ₅₀ GSK3 α (Ensayo enzimático)	IC ₅₀ GSK3 β (Ensayo enzimático)
"A273"	A	A	"A283"	A	B
"A274"	A	A	"A284"		
"A275"			"A285"	A	B
"A276"			"A286"	A	A
"A277"	A	A	"A287"		
"A278"	A	A	"A288"	A	A
"A279"	A	A	"A289"	A	A
"A280"	A	A	"A290"		
IC ₅₀ : < 1 μ M = A 1 - 5 μ M = B 5 - 10 μ M = C					

Los siguientes ejemplos se refieren a medicamentos:

Ejemplo A: Viales de inyección

- 5 Una solución de 100 g de un ingrediente activo de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y 5 g de hidrogenofosfato disódico en 3 l de agua bidestilada se ajusta a pH 6.5 usando ácido clorhídrico 2N, se filtra de forma estéril, se transfiere a viales de inyección, se liofilizó bajo condiciones estériles y se selló en condiciones estériles. Cada vial de inyección contiene 5 mg de ingrediente activo.

Ejemplo B: Supositorios

- 10 Se funde una mezcla de 20 g de un ingrediente activo de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de manteca de cacao, se vierte en moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg de ingrediente activo.

Ejemplo C: Solución

- 15 Se prepara una solución a partir de 1 g de un ingrediente activo de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, 9.38 g de NaH₂PO₄·2H₂O, 28.48 g de Na₂HPO₄·12 H₂O y 0.1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. El pH se ajusta a 6.8, y la solución se completa hasta 1 l y se esteriliza por irradiación. Esta solución se puede utilizar en forma de gotas para los ojos.

Ejemplo D: Ungüento

Se mezclan 500 mg de un ingrediente activo de la fórmula I con 99.5 g de vaselina bajo condiciones asépticas.

Ejemplo E: Tabletas

- 20 Una mezcla de 1 kg de ingrediente activo de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, 4 kg de lactosa, 1.2 kg de almidón de patata, 0.2 kg de talco y 0.1 kg de estearato de magnesio se prensa de una manera convencional para dar comprimidos de tal manera que cada comprimido contiene 10 mg de ingrediente activo.

Ejemplo F: Grageas

- 25 Los comprimidos se presionan de manera análoga al Ejemplo E y posteriormente se recubren de una manera convencional con un recubrimiento de sacarosa, almidón de patata, talco, tragacanto y colorante.

Ejemplo G: Cápsulas

Se introducen 2 kg de ingrediente activo de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 en cápsulas de gelatina dura de una manera convencional de tal manera que cada cápsula contiene 20 mg del ingrediente activo.

Ejemplo H: Ampollas

- 30 Se filtra en forma estéril una solución de 1 kg de ingrediente activo de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 en 60 l de agua bidestilada, se transfiere en ampollas, se liofiliza en condiciones estériles y se sella en condiciones estériles. Cada ampolla contiene 10 mg de ingrediente activo.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos seleccionados del grupo

No.	Nombre
"A1"	[3-(4-etoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-prop-2-inil-amina
"A2"	Isopropil-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-5-il]-amina
"A3"	[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-(tetrahidro-piran-4-il)-amina
"A4"	ciclopropil-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-5-il]-amina
"A5"	[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-oxetan-3-il-amina
"A7"	tert-butil-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-5-yl]-amina
"A8"	N-(1,1-dioxotiolan-3-fl)-3-(4-metoxifenil)triazolo[4,5-d]-pirimidin-5-amina
"A9"	[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-(1-propil-ciclopropil)-amina
"A10"	trans-3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanol
"A11"	{4-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclohexil}-metanol
"A12"	ciclopentil-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-5-il]-amina
"A13"	[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-amina
"A14"	[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-metil-amina
"A15"	[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-(1,2,2,6,6-pentametil-piperidin-4-il)-amina
"A16"	etil-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-amina
"A17"	[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina
"A18"	[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-(1-metil-piperidin-4-il)-amine
"A19"	[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-(3-metil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-amina
"A20"	4-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-1-metil-pirrolidin-2-ona
"A21"	ciclobutil-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-5-il]-amina
"A22"	[2-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-amina
"A23"	[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-il)-amina
"A24"	trans-3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-5-ilamino]-ciclobutanol
"A25"	cis-3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclobutanol
"A26"	cis-4-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclohexanol
"A27"	cis-3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanol
"A28"	[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-(S)-tetrahidro-furan-3-il-amino
"A29"	trans-3-[3-(4-bromo-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanol
"A30"	tert-butil éster del ácido {cis-3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-5-ilamino]-ciclobutil}carbámico

No.	Nombre
"A31"	cis-N-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-5-il]-ciclobutano-1,3-diamina
"A32"	Tert-butil éster del ácido {trans-3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-5-ilamino]-ciclobutil}-carbámico
"A33"	tert-butil éster del ácido {4-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclohexilmetil}-carbámico
"A34"	tert-butil éster del ácido 4-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-piperidina-1-carboxílico
"A35"	tert-butil éster del ácido {trans-3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-5-ilamino]-ciclopentil}-carbámico
"A36"	tert-butil éster del ácido 3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d] pirimidin-5-ilamino]-azetidina-1-carboxílico
"A37"	(3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-amina
"A38"	trans-N-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-5-il]-ciclobutano-1,3-diamina
"A39"	(4-aminometil-ciclohexil)-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-amina
"A40"	[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-piperidin-4-il-amina
"A41"	trans-N-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-5-il]-ciclopentano-1,3-diamina
"A42"	1-{3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-piperidin-1-il}-etanona
"A43"	[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-piperidin-3-il-amina
"A44"	trans-N-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-5-il]-ciclohexano-1,4-diamina
"A45"	cis-N-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-5-il]-ciclohexano-1,4-diamina
"A48"	2-dimetilamino-1-{4-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-piperidin-1-il}-etanona
"A49"	3-dimetilamino-1-{4-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-piperidin-1-il}-propan-1-ona
"A50"	[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-amina
"A51"	trans-3-[3-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanol
"A52"	N-(3-{4-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)-ciclohexano-1,4-diamina
"A53"	N-[3-(4-yodo-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-ciclohexano-1,4-diamina
"A54"	N-{3-[4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il}-(trans)-ciclohexano-1,4-diamina
"A57"	trans-3-[3-[4-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanol
"A58"	(1S,3R)-N-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-5-il]-ciclopentano-1,3-diamina
"A59"	(1R,3S)-N-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-5-il]-ciclopentano-1,3-diamina
"A60"	{(1R,3S)-3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-5-ilamino]-ciclopentil}-(4-metilpiperazin-1-il)-metanona

No.	Nombre
"A61"	[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-(3-pirrolidin-1-il-propil)-amina
"A62"	2-dimetilamino-1-{3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-azetidin-1-il}-etanona
"A63"	3-dimetilamino-1-{3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-azetidin-1-il}-propan-1-ona
"A64"	N-[3-(4-morfolin-4-il-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-ciclohexano-1,4-diamina
"A65"	tert-butil éster del ácido (R)-3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-5-ilamino]-pirrolidin-1-carboxílico
"A66"	tert-butil éster del ácido (S)-3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-5-ilamino]-pirrolidin-1-carboxílico
"A67"	trans-3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-5-ilamino]-1-trifluorometilciclopentanol
"A69"	[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-(R)-pirrolidin-3-il-amina
"A70"	(R)-1-{4-[5-((trans)-4-amino-ciclohexilamino)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-fenil]-pirrolidin-3-ol}
"A71"	1-{4-[5-((trans)-4-amino-ciclohexilamino)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-fenil]-pirrolidin-2-ona}
"A72"	trans-2-{4-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-5-ilamino]-ciclohexil}-etanol
"A73"	cis-2-{4-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-5-ilamino]-ciclohexil}-etanol
"A74"	[2-(2-amino-etoxi)-etil]-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-amina
"A75"	N-[3-(4-fluoro-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-(trans)-ciclohexano-1,4-diamina
"A76"	[3-(3-amino-propoxi)-propil]-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-amina
"A77"	[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-(S)-pirrolidin-3-il-amina
"A78"	[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-piperidin-4-il]-amina
"A79"	ácido (1S,3R)-3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico
"A81"	ácido (1R,3S)-3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico
"A82"	[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-4-il)-amina
"A83"	2-dimetilamino-1-[(R)-3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-pirrolidin-1-il]-etanona
"A84"	[2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-etil]-[3-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-amina
"A85"	3-dimetilamino-1-[(R)-3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-pirrolidin-1-il]-propan-1-ona
"A86"	[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-piperidin-4-il]-amina
"A87"	4-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-piperidin-2-ona
"A88"	[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-((S)-1-piridin-4-il-pirrolidin-3-il)-amina

No.	Nombre
"A89"	bencil éster del ácido {(1R,3S)-3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentil} carbámico
"A90"	1-[(R)-3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-pirrolidin-1-il]-2-pirazol-1-il-etanona
"A91"	2-dimetilamino-1-[(S)-3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-pirrolidin-1-il]-etanona
"A92"	3-dimetilamino-1-[(S)-3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-pirrolidin-1-il]-propan-1-ona
"A93"	1-[(S)-3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-pirrolidin-1-il]-2-pirazol-1-il-etanona
"A94"	trans-3-[3-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-il]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanol
"A95"	trans-N-[3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-ciclohexano-1,4-diamina
"A96"	trans-N-[3-[5-morfolin-4-il-piridin-2-il]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-ciclohexano-1,4-diamina
"A97"	{(1S,3R)-3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentil}-(4-metilpiperazin-1-il)-metanona
"A98"	[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-(R)-tetrahydro-furan-3-il-amina
"A99"	trans-3-[3-[5-metoxi-piridin-2-il]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanol
"A100"	N-[3-quinolin-6-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-ciclohexano-1,4-diamina
"A101"	ácido (1S,3R)-3-[3-(4-yodo-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico
"A102"	(trans)-3-[3-quinolin-6-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanol
"A103"	tert-butil éster del ácido (S)-3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-piperidin-1-carboxílico
"A104"	[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-(1-metil-piperidin-3-il)-amina
"A105"	tert-butil éster del ácido (R)-3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-piperidin-1-carboxílico
"A106"	trans-1-[4-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclohexil]-piperidin-4-ol
"A107"	cis-1-[4-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclohexil]-piperidin-4-ol
"A108"	(cis)-N-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-N',N'-dimetil-ciclopentano-1,3-diamina
"A109"	[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-((R)-1-piridin-4-il-pirrolidin-3-il)-amina
"A110"	metil éster del ácido (1S,3S)-3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico
"A111"	{(1S,3S)-3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentil}-metanol
"A112"	{(1S,3R)-3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentil}-metanol

No.	Nombre
"A113"	metil éster del ácido (1R,3R)-3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico
"A114"	{{(1R,3R)-3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentil}-metanol
"A115"	[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)-[(R)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirrolidin-3-il]-amina
"A116"	{3-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)-(R)-pirrolidin-3-ilamina
"A117"	tert-butil éster del ácido {(cis)-3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentilmetil}-carbámico
"A118"	(1S,3R)-N3-{3-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)-ciclopentano-1,3-diamina
"A119"	(1S,3R)-N3-(3-quinolin-6-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)-ciclopentano-1,3-diamina
"A120"	(1R,3R)-N3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)-ciclopentano-1,3-diamina
"A121"	(1S,3R)-N3-(3-{4-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)-ciclopentano-1,3-diamina
"A122"	((1R,3S)-3-aminometil-ciclopentil)-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-amina
"A123"	(1R,3R)-N-(3-{4-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)-ciclopentano-1,3-diamina
"A124"	(1R,3R)-N-[3-(2-metil-quinolin-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)-ciclopentano-1,3-diamina
"A125"	(1R,3R)-N-(3-{4-[1-(2-etoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)-ciclopentano-1,3-diamina
"A126"	[3-(2-metil-quinolin-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)-(R)-pirrolidin-3-il-amina
"A127"	N-{3-[4-(tetraidro-piran-4-iloxi)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)-trans-ciclohexano-1,4-diamina
"A128"	(S)-1-{4-[5-(4-amino-ciclohexilamino)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-fenil}-pirrolidin-3-il
"A129"	N-{3-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)-trans-ciclohexano-1,4-diamina
"A130"	3-dimetilamino-1-((R)-3-[3-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-pirrolidin-1-il)-propan-1-ona
"A131"	3-(4-metil-piperazin-1-il)-1-((R)-3-[3-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-pirrolidin-1-il)-propan-1-ona
"A132"	1-((R)-3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-pirrolidin-1-il)-3-(4-metil-piperazin-1-il)-propan-1-ona
"A133"	3-(4-metil-piperazin-1-il)-1-((R)-3-(3-quinolin-6-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-pirrolidin-1-il)-propan-1-ona
"A134"	3-(4-metil-piperazin-1-il)-1-((R)-3-[3-(2-metil-quinolin-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-pirrolidin-1-il)-propan-1-ona
"A135"	amida del ácido (1R,3R)-3-[3-(4-(2-metoxi-etoxi)-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico

No.	Nombre
"A136"	amida del ácido (1S,3R)-3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico
"A137"	amida del ácido (1S,3S)-3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico
"A138"	amida del ácido (1S,3R)-3-[3-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico
"A139"	(1R,3R)-3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico ácido
"A140"	amida del ácido (1R,3R)-3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico
"A141"	amida del ácido (1S,3R)-3-[3-(2-metil-benzoxazol-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico
"A142"	4-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-butiramida
"A143"	amida del ácido 4-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclohexanocarboxílico
"A144"	3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-butiramida
"A145"	amida del ácido (trans)-3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclobutanocarboxílico
"A146"	amida del ácido (1R,3R)-3-[3-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico
"A147"	amida del ácido (1R,3R)-3-[3-(2-metil-benzotiazol-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico
"A148"	amida del ácido (trans)-3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclohexanocarboxílico
"A149"	amida del ácido (1S,3R)-3-[3-(4-etoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico
"A150"	amida del ácido (1R,3R)-3-[3-(4-etoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico
"A151"	amida del ácido (1R,3R)-3-[3-[4-((S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propoxi)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico
"A152"	amida del ácido (1R,3R)-3-[3-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico
"A153"	amida del ácido (1R,3R)-3-[3-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico
"A154"	amida del ácido (1R,3R)-3-[3-[3-fluoro-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico
"A155"	amida del ácido (1R,3R)-3-[3-[4-((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propoxi)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico
"A156"	amida del ácido (1R,3R)-3-[3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico
"A157"	amida del ácido (1R,3R)-3-[3-(4-etoxi-3-fluoro-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico
"A158"	amida del ácido (1R,3R)-3-[3-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico

No.	Nombre
"A160"	amida del ácido (1R,3R)-3-{3-[4-(2-pirazol-1-il-etoxi)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino}-ciclopentanocarboxílico
"A161"	amida del ácido (1R,3R)-3-{3-[4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-trifluorometil-propoxi)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino}-ciclopentanocarboxílico
"A162"	amida del ácido (1R,3R)-3-{3-[4-(metoxi-3-metil-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico
"A163"	amida del ácido (1R,3R)-3-{3-[3,5-difluoro-4-metoxi-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico
"A164"	amida del ácido (1R,3R)-3-{3-[4-(isopropoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico
"A166"	amida del ácido (1S,3R)-3-{3-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino}-ciclopentanocarboxílico
"A167"	amida del ácido (1R,3R)-3-{3-[4-(2-metoxi-1-metoximetil-etoxi)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino}-ciclopentanocarboxílico
"A168"	amida del ácido (1R,3R)-3-{3-[4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino}-ciclopentanocarboxílico
"A169"	amida del ácido (1R,3R)-3-{3-[4-(2-etoxi-etoxi)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino}-ciclopentanocarboxílico
"A169a"	(1R,3R)-3-[(3-azulen-2-iltriazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)-amino]ciclopentanocarboxamida
"A169b"	(1R,3R)-3-[(3-(6-fluoro-2-naftil)triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)amino]ciclopentanocarboxamida
"A169c"	(1R,3R)-3-[(3-(4-tert-butoxifenil)triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)amino]ciclopentanocarboxamida
"A169d"	(1R,3R)-3-[(3-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etoxi)fenil]-triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)amino]ciclopentanocarboxamida
"A169e"	(1R,3R)-3-[(3-[4-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]oxifenil]-triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)amino]ciclopentanocarboxamida
"A169f"	(1R,3R)-3-[(3-[4-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]oxifenil]-triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)amino]ciclopentanocarboxamida
"A170"	amida del ácido (1R,3R)-3-{3-[4-(yodo-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico
"A171"	amida del ácido (1S,3R)-3-{3-[4-(yodo-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico
"A172"	amida del ácido (1S,3R)-3-(3-benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-ciclopentanocarboxílico
"A173"	amida del ácido (1R,3R)-3-{3-(6-metoxi-piridin-3-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico
"A174"	amida del ácido (1R,3R)-3-(3-benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-ciclopentanocarboxílico
"A175"	amida del ácido (1R,3R)-3-{3-(5-metoxi-piridin-2-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico
"A176"	amida del ácido (1R,3R)-3-{3-(3-yodo-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico
"A177"	amida del ácido (1R,3R)-3-{3-(5-yodo-piridin-2-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico

No.	Nombre
"A178"	amida del ácido (1R,3R)-3-[3-(5-etoxi-piridin-2-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico
"A179"	amida del ácido (1R,3R)-3-[3-(6-etoxi-piridin-3-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico
"A180"	amida del ácido (1R,3R)-3-[3-(2-metil-benzofuran-5-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico
"A181"	amida del ácido (1R,3R)-3-[3-(2-metoxi-quinolin-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico
"A182"	amida del ácido (1R,3R)-3-[3-[2-(2-etoxi-etoxi)-quinolin-6-il]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico
"A183"	(1R,3R)-3-[3-(1,2-dimetil-1H-benzimidazol-5-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico amida del ácido
"A184"	(1R,3R)-3-[3-(2-metil-quinazolin-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico amida del ácido
"A185"	amida del ácido (1R,3R)-3-[3-(2-metil-2H-indazol-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico
"A186"	amida del ácido (1R,3R)-3-[3-(2-metil-2H-indazol-5-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico
"A186a"	(1R,3R)-3-[(3-cinolin-6-iltriazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)amino]ciclopentano-carboxamida
"A186b"	(1R,3R)-3-[[3-(7-metoxi-3-quinolil)triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]amino]ciclopentanocarboxamida
"A186c"	(1R,3R)-3-[[3-(2-metilindolizin-7-il)triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]amino]ciclopentanocarboxamida
"A186d"	(1R,3R)-3-[[3-(2-metilindolizin-6-il)triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]amino]ciclopentanocarboxamida
"A186e"	(1R,3R)-3-[[3-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]amino]ciclopentanocarboxamida
"A186f"	(1R,3R)-3-[[3-(2-metil-1H-indol-5-il)triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]amino]ciclopentanocarboxamida
"A186g"	(1R,3R)-3-[[3-(2-metilisoindol-5-il)triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]amino]ciclopentanocarboxamida
"A186h"	(1R,3R)-3-[[3-(7-metilindolizin-2-il)triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]amino]ciclopentanocarboxamida
"A186i"	(1R,3R)-3-[[3-(1H-indazol-5-il)triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]amino]ciclopentanocarboxamida
"A186j"	(1R,3R)-3-[[3-(2-metil-3H-benzimidazol-5-il)triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]amino]ciclopentanocarboxamida
"A187"	amida del ácido (1R,3R)-3-[3-(2-metil-quinolin-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico
"A188"	ácido (1S,3R)-3-(3-quinolin-6-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-ciclopentanocarboxílico
"A189"	amida del ácido (1S,3R)-3-(3-quinolin-6-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-ciclopentanocarboxílico
"A190"	amida del ácido (1R,3R)-3-(3-quinolin-6-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-ciclopentanocarboxílico

No.	Nombre
"A191"	amida del ácido (1S,3R)-3-[3-(2-metil-quinolin-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico
"A192"	amida del ácido (trans)-3-[3-(2-metil-quinolin-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclohexanocarboxílico
"A193"	amida del ácido (1S,3S)-3-[3-(2-metil-quinolin-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico
"A194"	amida del ácido (1R,3R)-3-(3-[1,5]naftiridin-2-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-ciclopentanocarboxílico
"A195"	amida del ácido (1R,3R)-3-[3-(1-metil-1H-indazol-5-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico
"A195a"	(1R,3R)-3-[[3-(7-metil-3-quinolil)triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]amino]ciclopentanocarboxamida
"A195b"	(1R,3R)-3-[[3-(2-metil-1-oxo-6-isoquinolil)triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]amino]-ciclopentanocarboxamida
"A196"	(1R,3R)-3-[3-(4-yodo-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanol
"A197"	(1S,3S)-3-[3-(4-yodo-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanol
"A198"	(trans)-3-[3-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanol
"A199"	(trans)-3-[3-(2-metil-benzoxazol-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanol
"A200"	(trans)-3-(3-benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-ciclopentanol
"A201"	(1R,3R)-3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclohexanol
"A202"	(trans)-3-[3-(2-metil-quinolin-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanol
"A203"	(1R,3R)-3-[3-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanol
"A204"	(1R,3R)-3-(3-quinolin-6-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-ciclopentanol
"A205"	(trans)-3-[3-[4-((S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propoxi)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanol
"A206"	(trans)-3-[3-(6-etoxi-piridin-3-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanol
"A207"	(trans)-3-[3-(4-etoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanol
"A208"	(1R,3R)-3-[3-(2-metil-quinolin-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanol
"A209"	(trans)-3-[3-(2-metil-quinazolin-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanol
"A210"	(trans)-3-[3-(4-isopropoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanol
"A211"	amida del ácido (1R,3R)-3-(3-[4-[1-(2-etoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-ciclopentanocarboxílico
"A212"	(1R,3R)-3-(3-[4-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-ciclopentanol
"A213"	(1R,3R)-3-(3-[4-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-ciclopentanol
"A214"	3-(4-[4-[5-(trans-3-hidroxi-ciclopentilamino)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-fenil]-pirazol-1-il)-propionitrilo

No.	Nombre
"A215"	N-(3-{4-[1-(2-pirazol-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)-ciclohexano-1,4-diamina
"A216"	amida del ácido (1S,3R)-3-(3-{4-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-ciclopentanocarboxílico
"A217"	amida del ácido (1R,3R)-3-(3-{4-[1-(2-ciano-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-ciclopentanocarboxílico
"A218"	amida del ácido (1R,3R)-3-(3-{4-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-ciclopentanocarboxílico
"A219"	amida del ácido (1R,3R)-3-(3-{5-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-2-il}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-ciclopentanocarboxílico
"A220"	amida del ácido (1R,3R)-3-(3-{4-[1-(2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-ciclopentanocarboxílico
"A221"	amida del ácido (1R,3R)-3-(3-{3-fluoro-4-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-ciclopentanocarboxílico
"A222"	amida del ácido (1R,3R)-3-(3-{3-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-ciclopentanocarboxílico
"A223"	amida del ácido (1R,3R)-3-(3-{4-[1-(2-etoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-3-fluoro-fenil}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-ciclopentanocarboxílico
"A224"	amida del ácido (1R,3R)-3-(3-{6-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-3-il}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-ciclopentanocarboxílico
"A225"	(2-metoxi-etil)-amida del ácido (1R,3R)-3-(3-{4-[1-(2-etoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-ciclopentanocarboxílico
"A226"	(2-hidroxi-etil)-amida del ácido (1R,3R)-3-(3-{4-[1-(2-etoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-ciclopentanocarboxílico
"A227"	(1R,3R)-3-(3-{4-[1-(2-etoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-ciclopentanol
"A228"	(1R,3R)-3-(3-{3-fluoro-4-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-ciclopentanol
"A229"	amida del ácido (1R,3R)-3-(3-{6-[1-(2-etoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-3-il}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-ciclopentanocarboxílico
"A230"	amida del ácido (1R,3R)-3-(3-{4-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-3-metil-fenil}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-ciclopentanocarboxílico
"A231"	(1R,3R)-3-(3-{4-(1-piridin-3-ilmetil-1H-pirazol-4-il)-fenil}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-ciclopentanol
"A232"	(1R,3R)-3-(3-{4-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-4-il]-fenil}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-ciclopentanol
"A233"	amida del ácido (1R,3R)-3-(3-{4-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-4-il]-fenil}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-ciclopentanocarboxílico
"A234"	(trans)-3-(3-{6-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-3-il}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-ciclopentanol
"A235"	(1-metil-piperidin-4-ilmetil)-amida del ácido (1R,3R)-3-(3-{4-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-ciclopentanocarboxílico
"A236"	2-[2-(4-{4-[5-((1R,3R)-3-hidroxi-ciclopentilamino)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-fenil}-pirazol-1-il)-etil]-2H-piridazin-3-ona

No.	Nombre
"A237"	amida del ácido (1R,3R)-3-[3-(4-{1-[2-(6-oxo-6H-piridazin-1-il)-etil]-1H-pirazol-4-il}-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico
"A238"	amida del ácido (1R,3R)-3-(3-{5-[1-(2-etoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-2-il}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-ciclopentanocarboxílico
"A239"	amida del ácido (1R,3R)-3-(3-{5-[1-(2-ciano-etil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-2-il}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-ciclopentanocarboxílico
"A239a"	(1R,3R)-3-[[3-(4-pirimidin-5-ilfenil)triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]amino]ciclopentanocarboxamida
"A239b"	(1R,3R)-3-[[3-[4-(6-metil-3-piridil)fenil]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]amino]ciclopentanocarboxamida
"A239c"	(1R,3R)-3-[[3-[4-[1-[2-metoxi-1-(metoximetil)etil]-pirazol-4-il]fenil]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]amino]ciclopentanocarboxamida
"A239d"	(1R,3R)-3-[[3-[4-(5-metilpirimidin-2-il)fenil]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]amino]ciclopentanocarboxamida
"A240"	(3-hidroxi-3-metil-butil)-amida del ácido (1R,3R)-3-[3-(4-etoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico
"A241"	{(1R,3R)-3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentil}-(4-metilpiperazin-1-il)-metanona
"A242"	[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido (1S,3R)-3-(3-quinolin-6-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-ciclopentanocarboxílico
"A243"	dimetilamida del ácido (1R,3R)-3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico
"A244"	[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido (1R,3R)-3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico
"A245"	(2-hidroxietil)-amida del ácido (1R,3R)-3-[3-(2-metil-quinolin-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico
"A246"	(2-metoxietil)-amida del ácido (1R,3R)-3-[3-(2-metil-quinolin-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico
"A247"	(2-hidroxietil)-amida del ácido (1R,3R)-3-[3-(4-etoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico
"A248"	(2-metoxietil)-amida del ácido (1R,3R)-3-[3-(4-etoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico
"A249"	(1-metil-piperidin-4-ilmetil)-amida del ácido (1R,3R)-3-[3-(4-etoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico
"A250"	[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido (1R,3R)-3-[3-(2-metil-quinolin-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico
"A251"	(2-hidroxi-2-metil-propil)-metil-amida del ácido (1R,3R)-3-[3-(4-etoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico
"A252"	(1-metil-piperidin-4-ilmetil)-amida del ácido (1R,3R)-3-[3-(2-metil-quinolin-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico
"A253"	(3-hidroxi-3-metil-butil)-amida del ácido (1R,3R)-3-[3-(2-metil-quinolin-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico
"A254"	((trans)-3-hidroxi-ciclopentil)-amida del ácido (1R,3R)-3-[3-(2-metil-quinolin-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico

No.	Nombre
"A254a"	(1R,3R)-3-[[3-(2-metil-6-quinolil)triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]amino]-N-(2-morfolinoetil)ciclopentanocarboxamida
"A255"	amida del ácido (1R,3R)-3-(3-{4-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-ciclopentanocarboxílico
"A256"	2-(4-{4-[5-(trans-4-amino-ciclohexilamino)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-fenil}-pirazol-1-il)-etanol
"A257"	2-(4-{4-[5-((1R,3S)-3-amino-ciclopentilamino)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-fenil}-pirazol-1-il)-etanol
"A258"	amida del ácido (1S,3R)-3-(3-{4-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-ciclopentanocarboxílico
"A259"	(1R,3R)-3-(3-{4-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-ciclopentanol
"A260"	amida del ácido (1R,3R)-3-(3-{3-fluoro-4-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-ciclopentanocarboxílico
"A261"	amida del ácido (1R,3R)-3-(3-{5-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-yl]-piridin-2-il}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-ciclopentanocarboxílico
"A262"	[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-((trans)-3-metilsulfanilciclopentil)-amina
"A264"	((cis)-3-metanosulfonil-ciclopentil)-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-amina
"A265"	amida del ácido (1R,3R)-3-[3-(4-{1-[2-(1H-tetrazol-5-il)-etil]-1H-pirazol-4-il]-fenil}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-ciclopentanocarboxílico
"A266"	trans-3-[3-(4-{1-[2-(1H-tetrazol-5-il)-etil]-1H-pirazol-4-il]-fenil}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-ciclopentanol
"A267"	[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-[(1R,3S)-3-(5-metil-oxazol-2-il)-ciclopentil]-amina
"A268"	3-(4-{4-[5-(trans-3-hidroxi-ciclopentilamino)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-fenil}-pirazol-1-il)-propionamida
"A269"	((R)-1-metanosulfonil-pirrolidin-3-il)-(3-quinolin-6-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)-amina
"A269a"	((R)-1-metanosulfonil-pirrolidin-3-il)-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-amina
"A270"	amida del ácido (R)-3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-5-ilamino]-pirrolidina-1-sulfónico
"A271"	1-((R)-3-[3-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-pirrolidin-1-il]-4-piperazin-1-il-butan-1-ona
"A272"	amida del ácido (1R,4S)-4-[3-(4-etoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-5-ilamino]-ciclopent-2-enocarboxílico
"A273"	amida del ácido (1S,4S)-4-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-5-ilamino]-ciclopent-2-enocarboxílico
"A274"	(1R,3R)-3-[3-(4-(2-metoxi-etoxi)-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-ciclopentanocarbonitrilo
"A275"	cis-3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-ciclopentanocarbonitrilo

No.	Nombre
"A276"	amida del ácido (1R,3R)-3-[3-(4-hidroxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico
"A277"	amida del ácido (1R,3R)-3-[3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico
"A278"	amida del ácido (1R,3R)-3-[3-[4-(3-hidroxi-1,1-dimetil-propoxi)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico
"A279"	amida del ácido (1R,3R)-3-[3-[4-(piperidin-4-ilmetoxi)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico
"A280"	(1R,3R)-3-[3-(4-etoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico ácido N'-acetil-hidrazida
"A281"	[3-(4-etoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)-[(1R,3R)-3-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclopentil]-amina
"A282"	hidrazida del ácido (1R,3R)-3-[3-(4-etoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico
"A283"	[(1R,3R)-3-(5-amino-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-ciclopentil]-[3-(4-etoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-amina
"A284"	amida del ácido (R)-3-[3-(2-metil-quinolin-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-5-ilamino]-pirrolidina-1-carboxílico
"A285"	amida del ácido (R)-3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-5-ilamino]-pirrolidina-1-carboxílico
"A286"	N-[(1R,3R)-3-[3-(4-etoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxil]-metanosulfonamida
"A287"	2-[(trans)-3-[3-(4-etoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-5-ilamino]-ciclopentil]-2H-piridazin-3-ona
"A288"	amida del ácido (trans)-3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanosulfónico
"A289"	amida del ácido (1R,3R)-3-[3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico
"A290"	(trans)-3-[3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanol
"A291"	1-[(1R,3R)-3-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-5-ilamino]-ciclopentil]-pirrolidin-2-ona
"A292"	metil éster del ácido 3-[4-[5-[(1R,3R)-3-carbamoyl-ciclopentilamino]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-fenoxi]-propiónico
"A293"	amida del ácido (1R,3R)-3-[3-[4-(3-hidroxi-3-metil-butoxi)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico
"A294"	metil éster del ácido {4-[5-[(1R,3R)-3-carbamoyl-ciclopentilamino]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-fenoxi}-acético
"A295"	amida del ácido (1R,3R)-3-[3-[4-(2-hidroxi-2-metil-propoxi)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico
"A296"	amida del ácido (1R,3R)-3-[3-(4-metanosulfonil-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-ciclopentanocarboxílico
"A297"	3-[(1S,3R)-3-[3-(4-metoxifenil)triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]amino]ciclopentil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

No.	Nombre
"A298"	3-(4-metoxifenil)-N-[(1R,3S)-3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopentil]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina
"A299"	(1R,3R)-3-[[3-[4-(4-piperidilo)fenil]triazolo[4,5-d]-pirimidin-5-il]amino]ciclopentanocarboxamida
"A300"	(1R,3R)-3-[[3-[4-[(1-metil-4-piperidil)oxi]fenil]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]amino]ciclopentanocarboxamida

y sus solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

2. Medicamentos que comprenden al menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, y opcionalmente un vehículo, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
3. Compuestos para uso de acuerdo con la reivindicación 1 y sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, para el tratamiento y/o la prevención de condiciones inflamatorias, condiciones inmunológicas, enfermedades autoinmunes, condiciones alérgicas, condiciones reumáticas, afecciones tromboticas, cáncer, infecciones, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades neuroinflamatorias, enfermedades cardiovasculares y condiciones metabólicas.
4. Compuestos para uso de acuerdo con la reivindicación 3 para el tratamiento y/o prevención de cáncer, en los que el cáncer por tratar es un tumor sólido o un tumor de la sangre y del sistema inmune.
5. Compuestos para uso de acuerdo con la reivindicación 4, en los que el tumor sólido se origina a partir del grupo de tumores del epitelio, la vejiga, el estómago, los riñones, la cabeza y el cuello, el esófago, el cuello del útero, la tiroides, el intestino, el hígado, el cerebro, la próstata, el tracto urogenital, el sistema linfático, el estómago, la laringe, los huesos, incluyendo el chondrosarcoma y el sarcoma de Ewing, las células germinales, incluidos los tumores de tejido embrionario y/o el pulmón, del grupo de leucemia monocítica, adenocarcinoma de pulmón, carcinomas de pulmón de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastomas, neurofibroma, angiosarcoma, carcinoma de mama y/o melanoma maligno.
6. Compuestos para uso de acuerdo con la reivindicación 4 para el tratamiento y/o prevención de enfermedades seleccionadas del grupo artritis reumatoide, lupus sistémico, asma, esclerosis múltiple, osteoartritis, lesión isquémica, arteritis de células gigantes, enfermedad inflamatoria intestinal, diabetes, fibrosis quística, psoriasis, síndrome de Sjögrens y rechazo de órganos trasplantados.
7. Compuestos para uso de acuerdo con la reivindicación 3 para el tratamiento y/o prevención de enfermedades seleccionadas del grupo de la enfermedad de Alzheimer, síndrome de Down, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis tipo holandés, angiopatía amiloide cerebral, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, demencias frontotemporales, enfermedad de Huntington Enfermedad de Parkinson.
8. Medicamentos que comprenden al menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones y al menos un ingrediente activo medicamentoso adicional.
9. Juego (kit) que consiste en paquetes separados de
 - (a) una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sus sales, solvatos, sales y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones y
 - (b) una cantidad efectiva de un ingrediente activo medicamentoso adicional.
10. Compuestos seleccionados del grupo

No.	Nombre
"B1"	(1-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-(3-quinolin-6-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)-amina
"B2"	3,3-dimetil-6-{5-[(5-metil-pirazin-2-ilmetil)-amino]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il}-1,3-dihidroindol-2-ona
"B3"	{3-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-5-il}-(5-metil-pirazin-2-ilmetil)-amina

No.	Nombre
"B4"	[3-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-5-il]-(1-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-amina
"B5"	(5-metil-pirazin-2-ilmetil)-(3-quinoxalin-6-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)-amina
"B6"	{3-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-5-il}-(1-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-amina
"B7"	[3-(4-etoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-etil]-amina
"B8"	2-(3,4-difluoro-fenil)-2-[3-(6-metoxi-piridin-3-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-etanol
"B9"	[3-(4-etoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-[2-(1H-pirazol-4-il)-etil]-amina
"B10"	[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-fenetil-amina
"B11"	bencil-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-5-il]-amina
"A46"	ácido 3-(4-{5-[3-(4-nitro-pirazol-1-il)-propilamino]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il}-fenoxi)-propiónico
"A47"	ácido 3-(4-{5-[3-(4-amino-pirazol-1-il)-propilamino]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il}-fenoxi)-propiónico
"A68"	{3-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-5-il}-(3-piridin-2-il-propil)-amina
"A80"	{3-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-5-il}-[3-(4-metoxifenil)-propil]-amina

y sus solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.