

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 655 264**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.12.2012 PCT/EP2012/005358**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **01.08.2013 WO13110309**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2012 E 12816002 (5)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.10.2017 EP 2807161**

54 Título: **Derivados de triazolo[4,5-d]pirimidina**

30 Prioridad:

28.01.2012 EP 12000558

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

19.02.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**DORSCH, DIETER;
 HOELZEMANN, GUENTER;
 SCHIEMANN, KAI y
 WEGENER, ANSGAR**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 655 264 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

Antecedentes de la invención

5 La invención tuvo el objetivo de encontrar nuevos compuestos que tengan propiedades valiosas, en particular los que se pueden usar para la preparación de medicamentos.

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

10 Debido a que las proteínas quinasas regulan casi todos los procesos celulares, incluidos 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 desempeñan un papel fundamental son procesos celulares asociados con numerosas enfermedades, condiciones tales como, entre otras, cáncer,
15 enfermedades inflamatorias, enfermedades neurodegenerativas, infecciones crónicas, anomalías angiogénesis y enfermedades relacionadas con la misma, aterosclerosis, degeneración macular, diabetes, obesidad y dolor.

Los compuestos de fórmula I inhiben la eIF2quinasa EIF2AK4 de respuesta al estrés, llamada no desreprimible 2 (GCN2) de control general.

20 Muchas estrategias de tratamiento del cáncer de tumores sólidos se centran en la extirpación quirúrgica de la masa tumoral en la medida de lo posible y la subsiguiente erradicación de cualquier célula tumoral residual mediante radioterapia y quimioterapia con agentes o inhibidores citotóxicos que se dirigen más específicamente a las rutas de las células cancerosas.

25 Sin embargo, el éxito de dicha metodología 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 citotóxicos u otros agentes inhibidores. La supervivencia de un pequeño número de células (madre) tumorales que adquirieron resistencia al tratamiento inicial puede ser suficiente para sembrar el nuevo crecimiento de un tumor. En la mayoría de los casos, estas recaídas son más difíciles de tratar que las de los tumores iniciales. Como consecuencia, el direccionamiento más exitoso hacia las células tumorales puede requerir direccionamiento hacia la supervivencia múltiple y el mecanismo de escape de las
30 células tumorales en paralelo (Muller & Prendergast 2007).

35 El desarrollo de tumores malignos se acompaña de una adaptación importante de la fisiología celular. Durante este proceso, las células cancerígenas adquieren varias cualidades que son la base para la inmortalización o la 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 inmune limita el crecimiento maligno pero también proporciona una presión selectiva que desencadena la evolución de mecanismos para evadir la respuesta inmune según lo revisado por [Dunn et al. 2004]. Básicamente, se ha observado con frecuencia que la ablación de la inmunidad de las células T es suficiente para aumentar la incidencia tumoral [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 e impacta
40 negativamente en la respuesta terapéutica.

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

50 La IDO es una oxidorreductasa monocaténaria que cataliza la degradación de triptófano a quinurenina. La IDO no es responsable de catabolizar el exceso de triptófano en la dieta, sino de modular el nivel de triptófano en un entorno local. Las elevaciones en el catabolismo de triptófano en pacientes con cáncer se manifiestan en una concentración sérica significativamente alterada de triptófano o catabolitos, y esto fue correlacionado con la IDO, que comúnmente está elevada en los tumores y en los nódulos linfáticos drenantes. De acuerdo con varias publicaciones, la sobreexpresión de la IDO se asocia 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 modo que cuando no reciben triptófano no pueden dividirse y, como resultado, no pueden ser activadas por un antígeno que se les presenta. Munn and Mellor y sus colegas, revelaron que la IDO modula la inmunidad al suprimir la activación de las células T y al crear tolerancia periférica a los antígenos tumorales (Mellor and Munn, 2004). Estos mecanismos abarcan la subversión de las células
55 inmunes reclutadas por la célula tumoral a su microambiente inmediato o a los nódulos linfáticos drenantes de tumores. Aquí los antígenos tumorales que fueron eliminados por las células presentadoras de antígeno se presentan cruzados

al sistema inmune adaptativo. Además de ser directamente toleragénicos, los DC maduros tienen la capacidad de expandir las células T reguladoras (Tregs) [Moser 2003].

Además del catabolismo del triptófano, la conversión de la arginina se incrementa en un microambiente condicionado por tumores, y numerosos informes indican un papel de la activación de las arginasas durante el crecimiento y desarrollo del tumor. En células mieloides tumorales infiltrantes, la arginina es convertida por arginasa I (ARG1), 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).

El aumento de la actividad de ARG se observa frecuentemente en pacientes con cáncer de colon, mama, pulmón y próstata [Cederbaum 2004] que se correlacionan con la sobreexpresión de ARG y NOS que se encuentran en cánceres de próstata [Keskinege et al. 2001, Aaltoma et al. 2001, Wang et al. 2003]. Se demostró que la actividad de ARG en los macrófagos infiltrantes afecta las respuestas de las células T específicas de antígeno y la expresión del receptor CD3. Además, la actividad acumulativa de ARG y NOS en las células mieloides asociadas a tumores puede generar señales inhibitorias para los linfocitos T específicos de antígeno que finalmente conducen a la apoptosis [Bronte 2003a; 2003b].

Ambos, el IDO y el mecanismo relacionado con ARG se fusionan en el punto de detección de la concentración agotada de la concentración de aminoácidos respectiva. Durante la privación de aminoácidos, la eIF2 quinasa EIF2AK4, denominada no desreprimible 2 (GCN2) de control general, está interactuando con el ARNt desacetilado que se acumula intracelularmente. Como consecuencia, se supone que la GCN2 cambia de una conformación autoinhibida a una activa y se activa adicionalmente por autofosforilación. Entonces, la única proteína de sustrato conocida eIF2a se fosforila y, como consecuencia, se inhibe el complejo para el inicio de la traducción [Harding et al. 2000,]. Esto disminuye la iniciación de la 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 la iniciación independiente del límite a través del factor de transcripción activador 4 (ATF4). Expresando las respectivas proteínas de respuesta al estrés, por ejemplo enzimas en el metabolismo de aminoácidos, la célula intenta compensar el estrés celular particular [Wek et al. 2006]. Si el estrés persiste, la misma ruta cambiará a promover la muerte celular mediante la transcripción del factor de transcripción proapoptótico, proteína homóloga de proteína de unión a CCAAT/potenciadora (CHOP) [Oyadomari 2004]. Se demostró que la privación de triptófano desencadena una vía de señalización de estrés dependiente de GCN2 en células T que altera la fosforilación de eIF2a y la iniciación de la traducción que conduce a la detención del crecimiento celular (Munn et al., 2005). Sharma, et al. [2007] publicó sobre la activación directa inducida por IDO y dependiente de GCN2 de Tregs maduras. De manera similar, Fallarino et al [2006] encontraron una conversión dependiente de GCN2 de células CD4+CD25- a células Tregs CD25+FoxP3+ que producen IL-10 y THF β . Rodríguez et al. [2007] identificó que la activación de la ruta GCN2 a través de eliminación de triptófano o arginina en combinación con la señalización de TCR conduce a la regulación de la cadena CD3 ζ , la detención del ciclo celular y la anergia.

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

En general, la biología presente hace que una interferencia con la ruta ARG/IDO resulte atractiva para frenar el escape inmunitario tumoral mediante un mecanismo adaptativo. La interferencia de la función de GCN2 es aquí de particular interés, ya que es un punto de fusión de las dos vías, IDO y ARG, así como también proporciona oportunidades adicionales para impedir el metabolismo tumoral directamente.

Varios inhibidores de la ruta ya se consideran 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 3LL s.c. en ratones [Rodríguez 2004]. Se ha informado que las aspirinas donadoras de NO como NCX 4016 (ácido 2-(acetiloxi)-benzoico 3-(nitrooximetil)fenil éster) interfieren con las actividades enzimáticas inhibitorias de las células mieloides. La aspirina NO administrada por vía oral normalizó el estado inmune de los hospedadores portadores de tumores, aumentó el número y función de los linfocitos T específicos de antígenos tumorales y mejoró la efectividad preventiva y terapéutica de la inmunidad antitumoral provocada por la vacunación contra el cáncer (DeSanto 2005).

El sustrato análogo 1 metil-triptófano (1MT) y moléculas relacionadas se han utilizado ampliamente para direccionar hacia IDO en el contexto del cáncer y otros entornos.

Estudios de Friberg et al. (2002) y Uyttenhove et al. (2003) demostraron que 1MT puede limitar el crecimiento de tumores que sobreexpresan IDO. Sin embargo, 1MT no pudo provocar la regresión del tumor en varios modelos

tumorales, lo que sugiere una eficacia antitumoral moderada cuando se aplicó la inhibición de IDO como monoterapia. Por el contrario, el tratamiento combinatorio con 1MT y una variedad de agentes quimioterapéuticos citotóxicos provocó la regresión de los tumores MMTV-neu/HER2 establecidos, que respondieron mal a cualquier terapia de agente único [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 1MT actuaba indirectamente a través de la activación de la inmunidad antitumoral mediada por células T. La demostración de que 1MT carece de actividad antitumoral en ratones que son genéticamente deficientes para IDO [Hou et al., 2007] proporcionó evidencia importante de que la orientación de IDO es esencial para la acción de 1MT.

La inhibición de GCN2 permitiría combinar las dos ramas de la ruta de la inmunoedición inducida por la privación de aminoácidos y reduciría las opciones para que el tumor eluda la inhibición de cualquiera de las ramas. Además, como se detalla anteriormente, la inhibición de GCN2 proporciona la oportunidad de interferir con el metabolismo tumoral al mismo tiempo, lo que puede mejorar la eficacia de una monoterapia o una terapia de combinación con otros enfoques contra el cáncer.

Como se mencionó anteriormente, la eIF2 quinasa GCN2 se activa interactuando con el ARNt desacilado que se está acumulando como consecuencia directa del estrés por privación nutricional. Otros factores de estrés celular como la irradiación UV, el estrés redox o la inhibición del proteasoma pueden inducir la activación de GCN2 indirectamente [Wek et al 2006]. En todos los casos conocidos, eIF2a se fosforila y esto induce la expresión específica de genes diana relacionados con el estrés principalmente mediante la iniciación independiente del límite a través del factor de transcripción activador 4 (ATF4). Mitsuda et al (2007) mostraron que la presenilina-1 se induce mediante la activación del factor de transcripción 4 (ATF4), regulado por GCN2. La acumulación de β -amiloide ($A\beta$), que se genera a partir de la proteína precursora de amiloide por la γ -secretasa en la corteza cerebral es un incidente común e importante 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-eIF2 α -ATF4 en la regulación de la actividad de la γ -secretasa en células con autofagia: El deterioro del sistema autofagia-lisosomal puede causar desequilibrio de aminoácidos en la célula porque se requiere autofagia para el mantenimiento del nivel de aminoácidos. El sistema autofagia-lisosomal se discute como un modulador vital de la actividad de la γ -secretasa a través de GCN2, lo que lleva a la acumulación de $A\beta$ en el deterioro de la autofagia, que puede ser un posible objetivo terapéutico para reducir la producción de $A\beta$. La γ -secretasa juega un papel importante en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer (EA). La actividad de la γ -secretasa está enriquecida en vacuolas autofágicas y aumenta la síntesis de β -amiloide ($A\beta$).

Las placas seniles están principalmente compuestas de péptidos β -amiloides ($A\beta$) derivados de la proteína precursora de amiloide (APP) que se ha sometido a un procesamiento proteolítico por β -secretasa (BACE-1) y γ -secretasa. O'Connor et al. (2008) encontraron que los niveles de BACE-1 son aumentados en traducción por la fosforilación de eIF2 α .

La inhibición de GCN2 bajo condiciones de enfermedad tales que promueven la activación de γ -secretasa o la inducción de BACE-1 con la consecuencia de la acumulación de $A\beta$ y la formación de placa en el cerebro proporcionaría una vía valiosa para atemperar o incluso detener la progresión de enfermedades neurodegenerativas.

Se describió que las infecciones persistentes, no agudas, parasitarias o víricas están asociadas al establecimiento de condiciones inmunes privilegiadas incluso de huéspedes inmunes competentes 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 por Leishmania mayor estimuló la expresión de la enzima reguladora inmunitaria indoleamina 2,3-dioxigenasa (IDO) en los ganglios linfáticos locales. La IDO inducida atenuó las funciones estimuladoras de las células T de las células dendríticas y suprimió las respuestas de las células T locales a los antígenos del parásito exógenos y nominales. La ablación con 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) corroboró el papel de la indoleamina 2,3-dioxigenasa en la inmunosupresión lepromatosa de la lepra. Boasso et al (Blood, 2007 15 de abril; 109(8): 3351-9) encontraron que el VIH inhibe la proliferación de células T CD4+ al inducir indoleamina 2,3-dioxigenasa en células dendríticas plasmacitoides y que la inhibición in vitro de los resultados de IDO en respuesta proliferativa de células T CD4(+) en PBMC de pacientes infectados por VIH.

Podrían usarse fármacos inhibidores de la vía IDO/GCN2 para mejorar 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-dioxygenase 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.
- 5 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
- 10 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 U S A.* 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.
- 15 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
- 20 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.
- 25 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 naive 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.
- 30 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.
- 35 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.
- 40 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.
- 45 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.

5 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.

10 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.

15 30. Rodriguez, P.C., D.G. Quiceno, and A.C. Ochoa. L-arginine availability regulates T-lymphocyte cell-cycle progresión. *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.

20 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.

25 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.

30 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 a los compuestos para uso en los que juega un papel la inhibición, regulación y/o modulación de la transducción de señales por GCN2.

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

40 Además, el objetivo de esta invención es la síntesis de nuevos compuestos para uso en la prevención y tratamiento de tumores malignos neoplásicos que incluyen, aunque sin limitación, cánceres de tumores sólidos, cánceres del sistema linfático o sanguíneo, enfermedades neurodegenerativas y enfermedades e infecciones crónicas. Se ha encontrado que los compuestos de acuerdo con la invención y las sales de los mismos tienen propiedades farmacológicas muy valiosas a la vez que son bien tolerados.

45 Los compuestos de la fórmula I pueden usarse además para el aislamiento y la investigación de la actividad o expresión de GCN2. Además, son particularmente adecuados para su uso en métodos de diagnóstico para enfermedades relacionadas con la actividad de GCN2 no regulada o alterada. Los compuestos de fórmula I también pueden inhibir tirosina quinasas FMS (CSF1R), FLT3 o FLT4 o combinaciones de estas quinasas, preferentemente además de la actividad inhibidora hacia GCN2.

50 La tirosina quinasa 3 similar a Fms (FLT3), que también se conoce como FLK-2 (quinasa hepática fetal 2) y STK-1 (quinasa de células madre 1), desempeña un papel importante en la proliferación y diferenciación de células madre hematopoyéticas. La quinasa del receptor FLT3 se expresa a niveles muy altos en las células de más del 80% de los 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 crisis de blastos linfoides. Se ha informado que la FLT3 quinasa está mutada en 30% de la leucemia mieloide aguda (AML) y también en un subconjunto

de leucemia linfoblástica aguda (ALL) (Gilliland et al, Blood 100, 1532-1542 (2002); Stirewalt et al., Nat. Rev. Cancer, 3, 650-665 (2003). Las mutaciones activadoras en mutaciones 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 la AML (Levis et al Int. J. Hematol, 52, 100-107 (2005).

- 5 Se ha informado que algunos de los inhibidores de FLT3 de molécula pequeña son eficaces para inducir apoptosis en líneas celulares con mutaciones activadoras de FLT3 y prolongan 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, 2941-2949 (2002).

10 La Solicitud de Patente Estadounidense 20090054358 describe inhibidores de Flt3 para la inmunosupresión y en particular para el tratamiento de trastornos relacionados con el sistema inmune 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 grave, psoriasis y lupus, entre otros otras enfermedades autoinmunes. Los inhibidores de Flt3 también pueden usarse para tratar el trastorno neurológico como enfermedad neurodegenerativa, por ejemplo, una enfermedad causada por la degeneración axonal. Las enfermedades neurodegenerativas incluyen, por ejemplo, esclerosis múltiple; desórdenes desmielinizantes del núcleo, tales como esclerosis múltiple, mielitis transversa aguda sin limitarse a ellos.

20 Scott ET Al. (Bioorg. Med Chem Let. (2008) 18 (17) p4794) describen inhibidores de CSF-1R para el tratamiento del cáncer. CSF-1R es un miembro de las tirosina quinazas receptoras 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 a CSF-1R, lo que produce dimerización, autofosforilación y activación de la señal de transducción. La señalización de CSF-1/CSF-1R es esencial para el desarrollo normal de monocitos. En el cáncer, se han identificado macrófagos protumorigénicos y están 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, incluidos cánceres de mama, ovario y endometrio, y también se han relacionado con invasión y metástasis. La inhibición de la actividad de CSF-1R podría tener múltiples efectos sobre el tumor a través de la reducción de los niveles de macrófagos asociados a tumores (TAM) y tener efectos directos sobre el tumor mismo (C.E. Lewis, J.W. Pollard, Cancer Res., 66 (2006), p. 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 linfangiogénesis. El eje VEGF-C/Flt-4 mejora la movilidad y la invasividad de las células cancerígenas y contribuye a la promoción de la metástasis de las células cancerígenas. El examen de los tejidos tumorales de varios tipos de cánceres reveló altos niveles de expresión de Flt-4 y VEGF-C que se correlacionaban 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.

40 La combinación de la especificidad inhibitoria hacia GCN2 con la de FMS (CSF1R), FLT3 o FLT4 o combinaciones de estas quinazas puede ser una ventaja particular para el tratamiento de neoplasias malignas en diferentes etapas de la enfermedad. Podría combinar los efectos de estimular la respuesta inmune contra las células cancerosas/tumorales, para reducir los niveles de macrófagos asociados con tumores, así como la capacidad invasiva de los cánceres para la formación de metástasis. En un aspecto adicional, la combinación de actividades inhibitorias en GCN2 particularmente con inhibición de FLT3 podría ser ventajosa para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos ya que podría sinergizar efectos supresores en procesos inflamatorios con la modulación de la generación de depósitos de proteínas en el cerebro. En otro aspecto, la combinación de actividades inhibitorias sobre GCN2 particularmente con inhibición de FLT3 podría proporcionar ventajas para modular la respuesta inmune para tratar trastornos relacionados con el sistema inmune y enfermedades inflamatorias o autoinmunes.

50 En una realización adicional, la presente invención se refiere específicamente a compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 que inhiben, regulan y/o modulan la transducción de señal por GCN2, FMS (CSF1R), FLT3 o FLT4 o combinaciones de estas quinazas, a composiciones que comprenden estos compuestos, y a los compuestos para uso en el tratamiento de enfermedades y dolencias que son inducidas o moduladas por GCN2, FMS (CSF1R), FLT3 o FLT4 o combinaciones de estas quinazas.

55 Otro objetivo de esta invención es la síntesis de nuevos compuestos para su uso en la prevención y tratamiento de enfermedades malignas neoplásicas que incluyen, entre otros, cánceres de tumores sólidos, cánceres del sistema linfático o sanguíneo, enfermedades neurodegenerativas, trastornos relacionados con el sistema inmune como artritis, psoriasis, lupus, esclerosis múltiple u otras enfermedades autoinmunes, así como infecciones crónicas.

60 Los compuestos de la fórmula I pueden usarse además para el aislamiento y la investigación de la actividad o expresión de SykGCN2, FMS (CSF1R), FLT3 o FLT4. Además, son particularmente adecuados para su uso en métodos de diagnóstico de enfermedades relacionadas con SykGCN2, FMS (CSF1 R), FLT3 o FLT4 no reguladas o alteradas. El huésped o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamífero, por ejemplo una especie de primates, particularmente humanos; roedores, incluidos 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.

5 La susceptibilidad de una célula particular al tratamiento con los compuestos de acuerdo con la invención puede determinarse 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 permitir que agentes activos tales como anti-IgM induzcan una respuesta celular tal como la expresión de un marcador de superficie, generalmente entre aproximadamente una hora y una semana. Las pruebas *in vitro* se pueden llevar a cabo usando 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.

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

15 Para la identificación de una ruta de transducción de señal y para la detección de interacciones entre varias rutas de transducción de señal, varios científicos han desarrollado modelos o sistemas modelo adecuados, por ejemplo modelos de cultivo celular (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 señal, se pueden utilizar compuestos que interactúan para 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 analizar las rutas de transducción de señales dependientes de quinasas en animales y/o modelos de cultivo celular o en las enfermedades clínicas mencionadas en esta solicitud.

20 La medición de la actividad de quinasa es una técnica que es bien conocida por los expertos en la técnica. Sistemas genéricos de ensayo para la determinación de la actividad de la quinasa con sustratos, por ejemplo histona (por ejemplo Alessi et al., FEBS Lett. 1996, 399, 3, páginas 333-338) o la proteína básica de mielina, están descritos en la literatura (por ejemplo Campos-González, R. and Glenney, Jr., J.R. 1992, J. Biol. Chem. 267, página 14535).

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

30 Otros métodos de ensayo ELISA no radioactivos usan fosfoanticuerpos específicos (fosfo-AB). El fosfo-AB se une solo al sustrato fosforilado. Esta unión se puede detectar mediante quimioluminiscencia usando un segundo anticuerpo anti-oveja conjugado con peroxidasa (Ross et al., 2002, Biochem. J.).

Técnica anterior

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

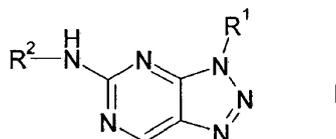
40 El documento WO 2006/091737 A1 da a conocer otros derivados de triazolopirimidina como moduladores de la actividad de GSK-3.

El documento WO 2006/045828 A1 da a conocer derivados de pirimidina bicíclicos que inhiben el VIH.

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

Resumen de la invención

45 La invención se refiere a compuestos individuales según la reivindicación 1 cubiertos por la fórmula I



en la que

R¹ denota Ar o Het,

- 5 R^2 denota furilo, tienilo, pirrolilo, tiadiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, triazolilo o tetrazolilo que es no sustituido o está mono- o disustituido por Hal A, $[C(R^3)_2]_pCyc$, $[C(R^3)_2]_pOR^3$, $[C(R^3)_2]_pN(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_pAr$, $[C(R^3)_2]_pHet^1$, NO_2 , CN , $[C(R^3)_2]_pCOOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA , NR^3SO_2A , $SO_2N(R^3)_2$, $S(O)_nA$, $COHet^1$, $O[C(R^3)_2]_mN(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_pHet^1$, $NHCOOA$, $NHCON(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_mN(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_pHet^1$, $NHCONH[C(R^3)_2]_mN(R^3)_2$, $NHCONH[C(R^3)_2]_pHet^1$, $OCONH[C(R^3)_2]_mN(R^3)_2$, $OCONH[C(R^3)_2]_pHet^1$, CHO , COA , $=S$, $=NR^3$ y/o $=O$,
- R^3 denota H o A' ,
- 10 Ar denota fenilo o naftilo que es no sustituido o mono-, di o trisustituido por Hal, A, $[C(R^3)_2]_pOR^3$, $[C(R^3)_2]_pN(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_pHet^1$, NO_2 , CN , $[C(R^3)_2]_pCOOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA , NR^3SO_2A , $SO_2N(R^3)_2$, $S(O)_nA$, $S(O)_nHet^1$, $COHet^1$, $O[C(R^3)_2]_mN(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_pHet^1$, $NHCOOA$, $NHCON(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_mN(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_pHet^1$, $NHCONH[C(R^3)_2]_mN(R^3)_2$, $NHCONH[C(R^3)_2]_pHet^1$, $OCONH[C(R^3)_2]_mN(R^3)_2$, $OCONH[C(R^3)_2]_pHet^1$, CHO y/o COA ,
- 15 Het denota furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, indolilo, isoindolilo, bencimidazolilo, indazolilo, quinolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, imidazopiridilo, dihidroindolilo, quinoxalinilo, benzo[1,2,5]tiadiazolilo o furo[3,2-b]piridilo que es no sustituido o mono- o disustituido por Hal, A, $[C(R^3)_2]_pOR^3$, $[C(R^3)_2]_pN(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_pHet^1$, NO_2 , CN , $[C(R^3)_2]_pCOOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA , NR^3SO_2A , $SO_2N(R^3)_2$, $S(O)_nA$, $COHet^1$, $O[C(R^3)_2]_mN(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_pHet^1$, $NHCOOA$, $NHCON(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_mN(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_pHet^1$, $NHCONH[C(R^3)_2]_mN(R^3)_2$, $NHCONH[C(R^3)_2]_pHet^1$, $OCONH[C(R^3)_2]_mN(R^3)_2$, $OCONH[C(R^3)_2]_pHet^1$, CHO , COA , $=S$, $=NR^3$ y/o $=O$,
- 20 Het^1 denota dihidropirrolilo, pirrolidinilo, azetidino, oxetano, tetrahydroimidazolilo, dihidropirazolilo, tetrahidropirazolilo, tetrahidrofuranilo, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo, piperidinilo, morfolinilo, hexahidropiridazinilo, hexahidropirimidinilo, [1,3]dioxolanilo, tetrahidropiranilo, pirazolilo, piridilo o piperazinilo, que es no sustituido o mono- o disustituido por Hal, CN, OH, OA, COOA, $CONH_2$, $S(O)_nA$, $S(O)_nAr$, COA, A y/o $=O$,
- 25 A denota alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, en donde uno o dos grupos $CH-$ y/o CH_2 no adyacentes pueden reemplazarse por N-, O- y/o átomos de S y en donde 1-7 átomos de H pueden ser reemplazados por F o Cl,
- Cyc denota alquilo cíclico con 3-7 átomos de C, que es no sustituido o está monosustituido por $[C(R^3)_2]_pOH$,
- A' denota alquilo no ramificado o ramificado con 1, 2, 3 o 4 átomos de C,
- Hal denota F, Cl, Br o I,
- n denota 0, 1 o 2,
- 30 m denota 1, 2 o 3,
- p denota 0, 1, 2, 3 o 4,
- y derivados, solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros de los mismos farmacéuticamente utilizables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.
- 35 La materia aquí reivindicada se refiere a la definición de las reivindicaciones; toda divulgación, que exceda el alcance de las reivindicaciones, solo sirve como información.
- La invención también se refiere 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 hidrocloreto.
- 40 El término "solvatos de los compuestos" se refiere a aducciones 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. El término "derivados farmacéuticamente aceptables" se refiere a, por ejemplo, las sales de los compuestos de acuerdo con la invención.
- 45 La expresión "cantidad efectiva" denota la cantidad de un medicamento o de un ingrediente activo farmacéutico que causa en un tejido, sistema, animal o humano una respuesta biológica o médica que se busca o desea, por ejemplo, por un investigador o médico.
- Además, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" denota una cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido esta cantidad, tiene la siguiente consecuencia:
- 50 tratamiento, curación, prevención o eliminación mejorados de una enfermedad, síndrome, condición, afección, trastorno o efectos secundarios o también la reducción en el avance de una enfermedad, afección o trastorno.

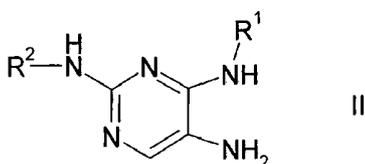
La expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" también abarca las cantidades que son efectivas para aumentar la función fisiológica normal.

5 La invención también se refiere a mezclas de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 para uso, por ejemplo, mezclas de dos diastereómeros, por ejemplo en la relación 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000.

Estas son en particular preferiblemente mezclas de compuestos estereoisoméricos. "Tautómeros" se refiere a formas isoméricas de un compuesto que están en equilibrio entre sí. Las concentraciones de las formas isoméricas dependerán del entorno en el que se encuentre el compuesto y pueden ser diferentes dependiendo de, por ejemplo, si el compuesto es un sólido o está en una solución orgánica o acuosa.

10 La invención se refiere a los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y sus sales y a un proceso para la preparación de compuestos de la fórmula I y sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables de los mismos, caracterizados porque

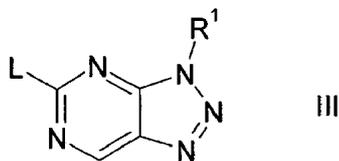
a) un compuesto de la fórmula II



15 en la que R¹ y R² tienen el significado indicado en la reivindicación 1, se reacciona con un nitrato,

o

b) un compuesto de la fórmula III



20 en el que R¹ tiene el significado indicado en la reivindicación 1, L denota Cl, Br, I, S-alquilo, SO-alquilo o SO₂-alquilo, y alquilo tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de C,

se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula IV



en el que R² tiene el significado indicado en la reivindicación 1,

25 y/o

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

Por encima y por debajo, los radicales R¹ y R² tienen los significados indicados para la fórmula I, a menos que se indique expresamente lo contrario.

30 A denota alquilo, este es no ramificado (lineal) o ramificado, y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono. A significa 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 A, muy en particular preferiblemente, significa alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o 1,1,1-trifluoroetilo. Además, A denota por ejemplo CH₂OCH₃, CH₂CH₂OH, OCH₂CH₂NH₂, CH₂NHCH₂ o NHCH₂CH₃. Cyc denota preferiblemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

40 R² preferiblemente denota furilo, tienilo, pirrolilo, tiadiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, triazolilo o tetrazolilo que es no sustituido o está monosustituido por A, [C(R³)₂]_pCyc, [C(R³)₂]_pAr, [C(R³)₂]_pHet¹, CN o [C(R³)₂]_pCOOR³.

R³ significa preferiblemente H o alquilo que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de C, en particular preferiblemente H o metilo.

Ar denota, 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 p-etoxifenilo, 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-ilo)etoxi]fenilo, o-, m- o p-[3-(N,N-dietilamino)propoxi]fenilo, más 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-iodofenilo, 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.

Además, Ar representa preferiblemente fenilo que es no sustituido o mono-, di o trisustituido por Hal, A, [C(R³)₂]_pOR³, NR³COA, S(O)_nHet¹ y/o O[C(R³)₂]_pHet¹.

Het preferiblemente denota pirazolilo, dihidroindolilo, quinoxalinilo, benzo[1,2,5]tiadiazolilo o piridilo, que es no sustituido o está monosustituido por A o [C(R³)₂]_pOR³.

Het¹ significa preferiblemente pirrolidinilo, azetidino, oxetani, piperidinilo, morfolinilo, pirazolilo, piridilo o tetrahidropirani, que es no sustituido o está monosustituido por A u =O.

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

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

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

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 bibliografía (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 aquí uso de variantes conocidas per se que no se mencionan aquí con mayor detalle.

Los compuestos de partida de las fórmulas II, III y IV son en general conocidos. Sin embargo, si son novedosos, 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 nitrito.

Los nitritos preferidos son nitritos inorgánicos tales como nitritos alcalinos, siendo particularmente preferido el NaNO₂. Además, los nitritos preferidos son nitritos orgánicos tales como nitrito de isoamilo.

Dependiendo de las condiciones usadas, el tiempo de reacción está entre unos minutos y 14 días, la temperatura de reacción está entre aproximadamente -30° y 140°, normalmente entre 0° y 100°, en particular entre aproximadamente 10° y aproximadamente 80°. Los disolventes preferidos para nitritos alcalinos son ácidos minerales acuosos, por ejemplo H₂SO₄, HCl o mezclas con disolventes orgánicos adecuados.

Los disolventes preferidos para nitritos orgánicos son ácidos fuertes como TFA junto con 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 dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; glicol éteres, 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; nitrocompuestos, tales como nitrometano o nitrobenzoceno; ésteres, tales como acetato de etilo, o mezclas de dichos disolventes.

Además, los compuestos de la fórmula I se pueden obtener preferiblemente haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula III con un compuesto de la fórmula IV.

En los compuestos de fórmula III, L significa preferiblemente Cl, Br, I, S-alquilo, SO-alquilo o SO₂-alquilo,

particularmente preferido es Cl.

La reacción generalmente se lleva a cabo en condiciones conocidas por los expertos en la técnica y que son conocidas y adecuadas para dicha reacción.

- 5 Dependiendo de las condiciones usadas, el tiempo de reacción está entre unos minutos y 14 días, la temperatura de reacción está entre aproximadamente 0° y 140°, normalmente entre 20° y 120°, en particular entre aproximadamente 60° y aproximadamente 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 dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; glicol éteres, 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; nitrocompuestos, tales como nitrometano o nitrobenzono; ésteres, tales como acetato de etilo, o mezclas de dichos disolventes. Se da preferencia particular a 2-metoxi-etanol.
- 10
- 15 Los grupos amino libres pueden además acilarse de una manera convencional usando un cloruro o anhídrido de ácido o alquilarse usando un haluro de alquilo sustituido o no sustituido, ventajosamente en un disolvente inerte, tal como diclorometano o THF, y/o en presencia de una base, como trietilamina o piridina, a temperaturas entre -60 y +30°.

Sales farmacéuticas y otras formas

- 20 Dichos compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse en su forma final no salina. Por otro lado, la presente invención también abarca estos compuestos para 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 según la reivindicación 1 se preparan en su mayor parte por métodos convencionales. Si el compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 contiene un grupo carboxilo, se puede formar una de sus sales adecuadas haciendo reaccionar el compuesto con una base adecuada para dar la correspondiente sal de adición básica. Tales bases son, por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino, que incluyen 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 según la reivindicación 1 están igualmente incluidas. En el caso de ciertos compuestos de la fórmula I según 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 sales correspondientes de los mismos, tales como sulfato, nitrato o fosfato y similares, y alquil- y monoarilsulfonatos, tales como etanosulfonato, toluenosulfonato 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 ácida farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 incluyen las 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, galacturato (del ácido múcico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, hidrocioruro, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, fosfato de monohidrógeno, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, palmoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato.
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45

- Además, las sales básicas de los compuestos de acuerdo con 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 mencionadas anteriormente, se da preferencia a amonio; las sales de metales alcalinos, sodio y potasio, y las sales de metales alcalinotérreos, calcio y magnesio. Las sales de los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 que se derivan de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, que también incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio de iones, 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).
- 50
- 55

- Los compuestos de la presente invención que contienen grupos básicos que contienen nitrógeno pueden cuaternizarse usando agentes tales como haluros de alquilo (C₁-C₄), por ejemplo, cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, isopropilo y tert-butilo; di(C₁-C₄)alquilsulfatos, por ejemplo dimeetil, dietil y diamil sulfato; haluros de alquilo (C₁₀-C₁₈),
- 60

por ejemplo, cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; y haluros de aril(C₁-C₄)alquilo, por ejemplo cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Tanto los compuestos solubles en agua como en aceite de acuerdo con la invención se pueden preparar usando tales sales.

5 Las sales farmacéuticas mencionadas anteriormente que son preferidas incluyen acetato, trifluoroacetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, hidrocloreuro, hidrobromuro, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sodio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilato y trometamina.

Se da preferencia particular a hidrocloreuro, dihidrocloreuro, hidrobromuro, maleato, mesilato, fosfato, sulfato y succinato.

10 Las sales de adición ácida de compuestos básicos de fórmula I según 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 manera convencional. Las formas de base libre difieren en un cierto aspecto de las formas de sal correspondientes de las mismas con respecto a ciertas propiedades físicas, tales como la solubilidad en disolventes polares; para los fines de la invención, sin embargo, las sales corresponden por lo demás a las respectivas formas de base libre de las mismas.

15 Como se mencionó, las sales de adición básica farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I 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.

20 Las sales de adición básica de compuestos ácidos de acuerdo con la invención se preparan poniendo en contacto la forma de ácido libre con una cantidad suficiente de la base deseada, provocando la formación de la sal de una manera convencional. El ácido libre se puede regenerar 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 un cierto aspecto de las formas de sal correspondientes de las mismas con respecto a ciertas propiedades físicas, tales como la solubilidad en disolventes polares; para los fines de la invención, sin embargo, las sales corresponden por lo demás 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 sales múltiples típicas incluyen, por ejemplo, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disodio y trihidrocloreuro.

30 Con respecto a lo expuesto anteriormente, se puede ver que la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" en el presente contexto se considera que significa un ingrediente activo que comprende un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1 en forma de una de sus sales, en particular si esta forma de sal imparte propiedades farmacocinéticas mejoradas sobre el 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 también puede proporcionar este ingrediente activo por primera vez con una propiedad farmacocinética deseada que no tenía antes e incluso puede tener una influencia positiva en la farmacodinámica de este ingrediente activo con respecto a su eficacia terapéutica en el cuerpo.

40 La invención se refiere además a medicamentos que comprenden al menos un compuesto de la fórmula I según 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.

45 Las formulaciones farmacéuticas se pueden administrar en forma de unidades de dosificación que comprenden una cantidad predeterminada de ingrediente activo por unidad de dosificación. Tal unidad puede comprender, por ejemplo, de 0.5 mg a 1 g, preferiblemente de 1 mg a 700 mg, en particular preferiblemente de 5 mg a 100 mg, de un compuesto de acuerdo con la invención, dependiendo de la condición tratada, el método de administración y la edad, el peso y el estado del paciente, o las formulaciones farmacéuticas se pueden administrar en forma de unidades de dosificación que comprenden una cantidad predeterminada de ingrediente activo por unidad de dosificación. Las formulaciones de unidades de dosificación preferidas son aquellas que comprenden una dosis diaria o una dosis parcial, como se indicó anteriormente, o una fracción correspondiente de la misma de un ingrediente activo. Además, las formulaciones farmacéuticas de este tipo pueden prepararse usando un proceso que es conocido en general en la técnica farmacéutica.

50 Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para la administración a través de cualquier método adecuado deseado, por ejemplo, por un método oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópico (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenoso o intradérmico). Tales formulaciones se pueden preparar usando todos los procesos conocidos en la técnica farmacéutica, por ejemplo, combinando el ingrediente activo con el(los) excipiente(s) o adyuvante(s).

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración oral se pueden administrar como unidades separadas, tales como, por ejemplo, cápsulas o tabletas; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos

acuosos o no acuosos; espumas comestibles o alimentos en espuma; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

Así, por ejemplo, en el caso de la administración oral en forma de una tableta o cápsula, el componente del ingrediente activo puede combinarse con un excipiente inerte oral, no tóxico y farmacéuticamente aceptable, tal como, por ejemplo, etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos se preparan triturando el compuesto a un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un excipiente farmacéutico triturado de manera similar, tal como, por ejemplo, un hidrato de carbono comestible, tal como, por ejemplo, almidón o manitol. También pueden estar presentes un saborizante, conservante, dispersante y colorante.

Las cápsulas se producen preparando una mezcla de polvo como se describió anteriormente y llenando con ella cubiertas de gelatina conformadas. Los deslizantes y lubricantes, tales como, por ejemplo, ácido silícico altamente disperso, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida, se pueden agregar a la mezcla en polvo antes de la operación de llenado. También se puede añadir un desintegrante o solubilizante, tal como, por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio, para mejorar la disponibilidad del medicamento después de que se haya tomado la cápsula.

Además, si se desea o es necesario, también se pueden incorporar a la mezcla aglutinantes, lubricantes y disgregantes adecuados, así como colorantes. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, tales como, por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, edulcorantes hechos de maíz, caucho natural y sintético, tales como, por ejemplo, goma arábiga, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, y similares. 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 disgregantes incluyen, sin limitarse a ellos, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares. Las tabletas se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulando o prensando en seco la mezcla, añadiendo un lubricante y un disgregante y prensando toda la mezcla para dar tabletas. Se prepara una mezcla en polvo mezclando el compuesto triturado de forma adecuada con un diluyente o una base, como se describió anteriormente, y opcionalmente con un aglutinante, tal como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de la disolución, tal 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 se puede granular humedeciéndola con un aglutinante, tal como, por ejemplo, jarabe, pasta de almidón, mucilago de acacia o soluciones de celulosa o materiales poliméricos y presionándola a través de un tamiz. Como alternativa a la granulación, la mezcla en polvo se puede pasar a través de una máquina de hacer comprimidos, dando grumos de forma no uniforme, que se rompen para formar gránulos. Los gránulos se pueden lubricar mediante la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral con el fin de evitar que se peguen a los moldes de moldeo de tabletas. La mezcla lubricada se prensa para dar tabletas. Los compuestos de acuerdo con la invención también se pueden combinar con un excipiente inerte de flujo libre y luego se pueden comprimir directamente para dar tabletas 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 brillante de cera. Se pueden agregar colorantes a estos recubrimientos para poder diferenciar entre diferentes unidades de dosificación.

Los líquidos orales, tales como, por ejemplo, soluciones, jarabes y elixires, se pueden preparar en forma de unidades de dosificación de modo que una cantidad dada comprenda una cantidad especificada previamente del compuesto. Los jarabes pueden prepararse 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 isoestearílicos etoxilados y polioxietileno sorbitol éteres, 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 la 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 según la reivindicación 1 y sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de los mismos también pueden administrarse en forma de sistemas de administración en liposomas, tales como, por ejemplo, vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas se pueden formar a partir de diversos fosfolípidos, tales como, por ejemplo, colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 y las sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de los mismos también pueden administrarse usando anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los que se acoplan las moléculas del compuesto. Los compuestos también se pueden acoplar a polímeros solubles como vehículos de medicamento dirigidos. Tales polímeros pueden abarcar polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamido-fenol, polihidroxietilaspirtamido-fenol o polietilenoóxido de polilisina, sustituidos con radicales palmitoilo. Los compuestos pueden además acoplarse a una clase de polímeros biodegradables que son adecuados para lograr la liberación controlada de un medicamento, por ejemplo ácido poliláctico, poli-épsilon-caprolactona, ácido polihidroxibutírico, polioctoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y

copolímeros de bloque de hidrogeles reticulados o anfipáticos.

5 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración transdérmica se pueden administrar como emplastos independientes para un contacto prolongado y estrecho con la epidermis del receptor. De este modo, por ejemplo, el ingrediente activo puede liberarse del emplasto mediante iontoforesis, como se describe en términos generales en Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).

Los compuestos farmacéuticos adaptados para administración tópica se pueden formular como ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, pulverizaciones, aerosoles o aceites.

10 Para el tratamiento del ojo u otro tejido externo, por ejemplo, la boca y la piel, las formulaciones se aplican preferiblemente como ungüento o crema tópica. En el caso de la formulación para dar una pomada, el ingrediente activo se puede emplear con una base de crema parafínica o miscible en agua. Alternativamente, el ingrediente activo se puede formular 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 la aplicación tópica en el ojo incluyen gotas oculares, en las que el ingrediente activo se disuelve o suspende en un vehículo adecuado, en particular un disolvente acuoso.

15 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para aplicación tópica en la boca abarcan pastillas bucales, pastillas y enjuagues bucales.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración rectal se pueden administrar en forma de supositorios o enemas.

20 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la 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 tabaco, es decir, mediante inhalación rápida a través de los conductos nasales desde un recipiente que contiene el polvo que se encuentra cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas para la administración como pulverización nasal o gotas nasales con un líquido como sustancia vehículo comprenden soluciones de ingrediente activo en agua o aceite.

25 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración por inhalación abarcan polvos o nieblas en partículas finas, que pueden generarse mediante diversos tipos de dispensadores presurizados con aerosoles, nebulizadores o insufladores.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración vaginal se pueden administrar como formulaciones en pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizaciones.

30 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral incluyen soluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas que comprenden antioxidantes, tampones, 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 una sola dosis o multidosis, por ejemplo ampollas y viales sellados, y se almacenan en estado secado por congelación (liofilizado), de modo que solo es necesaria la adición del líquido estéril portador, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente antes del uso. Las soluciones y suspensiones de inyección preparadas de acuerdo con la receta se pueden preparar a partir de polvos, gránulos y tabletas estériles.

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

40 Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 depende de una serie de factores, que incluyen, 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 en última instancia es determinada por el médico o veterinario tratante. Sin embargo, una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la invención está generalmente en el rango de 0.1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) por día y particularmente típicamente en el rango de 1 a 10 mg/kg de cuerpo peso por día. Por lo tanto, la cantidad real por día para un mamífero adulto que pesa 70 kg es generalmente entre 70 y 700 mg, donde esta cantidad se puede administrar como una dosis única por día o generalmente en una serie de dosis parciales (como, por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de modo que la dosis diaria total sea la misma. Se puede determinar una cantidad efectiva de una sal, solvato, tautómero y estereoisómero de la misma 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 condiciones mencionadas anteriormente.

55 Los compuestos descritos de la fórmula I según la reivindicación 1 se pueden administrar en combinación con otros agentes terapéuticos conocidos que incluyen agentes para el tratamiento de AR (artritis reumatoide). Tal como se usa aquí, el término "agentes para el tratamiento de AR" se refiere a cualquier agente que se administre a un paciente con AR para el tratamiento de la AR.

Los siguientes medicamentos se combinan preferiblemente, pero no exclusivamente, con los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1:

1. NSAID (fármacos antiinflamatorios no esteroideos) y analgésicos
2. Glucocorticoides (dosis orales bajas)
- 5 3. Medicamentos antirreumáticos convencionales modificadores de la enfermedad (DMARD)
 - Metotrexato
 - Leflunomida
 - Sulfasalazina
 - Hidroxicloroquina
 - 10 – Azatioprina
 - Ciclosporina
 - Minociclina
 - Oro
- 15 4. Modificadores de la respuesta biológica (BRM) --> moléculas diana/células inmunes implicadas en el proceso inflamatorio, e incluyen los siguientes agentes:
 - inhibidores de TNF
 - etanercept (Enbrel)
 - infliximab (Remicade)
 - adalimumab (Humira)
 - 20 • terapia dirigida por 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)
 - 25

	Mecanismo de acción
Golimumab	Anticuerpo monoclonal completamente humanizado para TNF
Certolizumab pegol	Agente anti-TNF con solo la porción Fab unida al polietilenglicol
Tocilizumab	Anticuerpo monoclonal humanizado anti-IL-6 que se une al receptor de IL-6 soluble y que expresa en la membrana
Ocrelizumab	Anticuerpo anti-CD20 de segunda generación humanizado que agota las células B
Ofatumumab	Anticuerpo monoclonal humano IgG1 anti-CD20
Denosumab	Anticuerpo monoclonal totalmente humanizado que se une a e inhibe el activador del receptor para el ligando factor nuclear kB

TRU-015	Nueva clase de terapias proteicas dirigidas a CD20
Moléculas orales pequeñas (inhibidores de JAK, Syk, MAP quinasa)	Dianas citoplásmicas
Tolerógenos (dnaJP1)	Inmunoterapia basada en la tolerización de células T

Se puede lograr un tratamiento combinado de este tipo con la ayuda de dispensación simultánea, consecutiva o separada de los componentes individuales del tratamiento. Los productos de combinación de este tipo emplean los compuestos de acuerdo con la invención.

5 La invención se refiere además a medicamentos que comprenden al menos un compuesto de la fórmula I según 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 activo medicamentoso adicional.

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

10 (a) una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1 y/o sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, y

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

15 El conjunto comprende contenedores adecuados, tales como cajas, botellas individuales, bolsas o ampollas. El conjunto puede comprender, por ejemplo, ampollas separadas, conteniendo, cada una, una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I y/o sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, y una cantidad efectiva de un ingrediente activo medicamentoso adicional en forma disuelta o liofilizada.

20 "Tratamiento" tal como se utiliza en la presente, significa un alivio, en todo o en parte, de los síntomas asociados con un trastorno o enfermedad, o ralentización o interrupción de una mayor progresión o empeoramiento de esos 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 conexión con un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 puede significar una cantidad capaz de aliviar, en todo o en parte, los síntomas asociados con un trastorno o enfermedad, o ralentizar o detener la progresión o el empeoramiento de esos síntomas, o prevenir o proporcionar 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 quinasa o de 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 quinasa o de una ruta de quinasa, del grupo de GCN2, FMS (CSF1 R), FLT3 o FLT4 o combinaciones de los mismos. En una realización, una cantidad eficaz 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 eficaz 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 eficaz del compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 30 1, por ejemplo en una composición farmacéutica, puede estar a un nivel que ejercerá el efecto deseado; por ejemplo, aproximadamente 0.005 mg/kg del peso corporal de un sujeto a aproximadamente 10 mg/kg del peso corporal de un sujeto en dosificación unitaria tanto para administración oral como parenteral.

Uso

40 Los presentes compuestos son adecuados como ingredientes activos farmacéuticos para mamíferos, especialmente para humanos, en el tratamiento de enfermedades inmunomoduladoras y de respuesta al estrés inducidas por quinasas. Estas enfermedades incluyen tumores malignos neoplásicos que incluyen cánceres de tumores sólidos, cánceres del sistema linfático o sanguíneo, la proliferación de células tumorales, neovascularización patológica (o angiogénesis) que promueve el crecimiento de tumores sólidos, enfermedades neurodegenerativas (Alzheimer, desórdenes centrales desmielinizantes, esclerosis múltiple), trastornos relacionados con el sistema inmune como 45 artritis, psoriasis, lupus u otras enfermedades autoinmunes, así como infecciones crónicas.

La presente invención abarca los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 y/o las sales y solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos para su uso en el tratamiento o la prevención del cáncer. Los carcinomas preferidos para el tratamiento provienen del grupo de carcinoma cerebral, carcinoma de vías urogenitales, carcinoma del sistema linfático, carcinoma de estómago, carcinoma de laringe y carcinoma de pulmón. Un grupo adicional de 50 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. Un grupo adicional de formas preferidas de cáncer incluye, pero no se limita a, cáncer de cuello uterino, neuroblastoma, cáncer testicular, macroglobulinemia y sarcomas. También se incluyen los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 según la invención y/o sales y solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos para uso en el tratamiento o prevención de un trastorno neurológico, particularmente una enfermedad neurodegenerativa, por ejemplo, una enfermedad causada por degeneración axonal o por deposición de placa proteica. Las enfermedades neurodegenerativas incluyen, por ejemplo, trastornos centrales desmielinizantes, tales como esclerosis múltiple, mielitis transversa aguda, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob o enfermedad de Alzheimer.

Además, se incluyen los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 según la invención y/o las sales y solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos para uso en el tratamiento de infecciones crónicas. Tal infección crónica podría relacionarse con parásitos como leishmania, con la lepra o con la infección viral por VIH y similares.

Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 según la invención y/o las sales y solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos se incluyen adicionalmente para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad en la que está implicada la angiogénesis. Dicha enfermedad en la que está implicada la angiogénesis es una enfermedad ocular, tal como vascularización retiniana, retinopatía diabética, degeneración macular inducida por la edad y similares.

La presente invención abarca los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sales y solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos para uso en el tratamiento o prevención del trastorno relacionado con el sistema inmune como 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 grave, psoriasis y lupus, entre otras enfermedades autoinmunes. El compuesto para su uso también se puede usar para tratar el rechazo de órganos, el rechazo de trasplante de médula ósea, el rechazo de trasplante de médula ósea no mieloablato, mejorar el injerto de médula ósea después de regímenes de acondicionamiento no mieloablato y combinaciones de los mismos. También se incluyen los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sales y solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad inmune moduladora o de respuesta al estrés inducida por quinasa o una condición inmune moduladora o de respuesta al estrés inducida por quinasa en un mamífero, en el que para este método se administra una cantidad terapéuticamente eficaz 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 la persona experta en la técnica sin un esfuerzo excesivo.

La presente invención también abarca los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 y/o las sales y solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos para su uso en el tratamiento o la prevención de la vascularización retinal. La expresión "enfermedades o condiciones inducidas por quinasas inmunomoduladoras o por estrés" se refiere a condiciones patológicas 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, que incluyen proliferación, adhesión y migración y diferenciación. Las enfermedades asociadas con la actividad inmune moduladora o quinasa de respuesta al estrés incluyen neoplasias malignas (cánceres de tumores sólidos, cánceres del sistema linfático o de la sangre y similares), enfermedades neurodegenerativas, trastornos relacionados con el sistema inmune como artritis, psoriasis, lupus, esclerosis múltiple u otras enfermedades autoinmunes así como infecciones crónicas.

La presente divulgación se refiere específicamente a compuestos de la 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 para el tratamiento de enfermedades en las que juegan un papel la inhibición, regulación y/o la inhibición de la modulación de GCN2.

La presente divulgación se refiere específicamente a compuestos de la 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 para la inhibición de GCN2.

La presente divulgación se refiere específicamente a compuestos de la 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 para el tratamiento de neoplasias malignas (cánceres de tumores sólidos, cánceres de la sistema linfático o sanguíneo y similares), de enfermedades neurodegenerativas, trastornos relacionados con el sistema inmune como artritis, psoriasis, lupus, esclerosis múltiple u otras enfermedades autoinmunes, así como infecciones crónicas.

Se da preferencia especial a los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 para el uso para el tratamiento de una enfermedad en la que la enfermedad es una malignidad neoplásica

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

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

- 5 También se da preferencia a compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 para uso en el tratamiento de neoplasias malignas de la sangre y el 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.

10 Condiciones inmunológicas representativas en las que los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 son útiles para tratar o prevenir incluyen el síndrome de Behcet, enfermedades de mastocitos no alérgicas (por ejemplo, mastocitosis y tratamiento de anafilaxia), espondilitis anquilosante, osteoartritis, artritis reumatoide (AR), esclerosis múltiple, lupus, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, miastenia gravis, enfermedad de Grave, rechazo de trasplantes, rechazo de trasplante humoral, rechazo de trasplante no humoral, rechazo de trasplante celular, púrpura trombocitopénica inmune (PTI), púrpura trombocitopénica idiopática, diabetes, respuesta inmunológica a bacterias, parásitos, infestación por helmintos o infección viral, 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, granulomatosis de Wegener, pénfigo vulgar, enfermedad del suero, crioglobulinemia mixta, neuropatía periférica asociada con anticuerpos IgM, poliangeítis microscópica, tiroiditis de Hashimoto, síndrome de Sjögren, condiciones fibrosantes (como las dependientes del sistema inmune innato o adaptativo o células mesenquimales locales) o cirrosis biliar primaria.

20 Condiciones autoinmunes representativas en las que los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 son útiles para tratar o prevenir incluyen anemia hemolítica autoinmune (A1HA), síndrome de Behcet, enfermedad de Crohn, diabetes tipo I, enfermedad de Goodpasture, enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto, púrpura trombocitopénica idiopática, lupus, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, miastenia grave, pénfigo vulgar, cirrosis biliar primaria, artritis reumatoide, esclerodermia, síndrome de Sjögren, colitis ulcerativa o granulomatosis de Wegener.

25 Condiciones alérgicas representativas en las que los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 son útiles para tratar o prevenir incluyen anafilaxis, fiebre del heno, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica, asma alérgica, dermatitis atópica, eczema, urticaria, trastornos de mucosa, trastornos tisulares y ciertos trastornos gastrointestinales.

Condiciones reumáticas representativas en las que los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 son útiles para tratar o prevenir incluyen artritis reumatoide, gota, espondilitis anquilosante u osteoartritis.

30 Condiciones inflamatorias representativas en las que los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 son útiles para tratar o prevenir incluyen vasculitis no ANCA (autoanticuerpo citoplásmico neutrófilo) (por ejemplo, en donde la función de GCN2 se asocia con adhesión de neutrófilos, diapédesis y/o activación), psoriasis, asma, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, urticaria crónica, erupciones, anafilaxis, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome del intestino irritable, gota, enfermedad de Crohn, colitis mucosa, colitis ulcerosa, alergia a antígenos intestinales (como la enteropatía por gluten), diabetes (por ejemplo, diabetes tipo I y diabetes tipo II) y obesidad. En algunas realizaciones, la afección inflamatoria es una afección 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 (SDRA) en adultos. En otras realizaciones, la afección inflamatoria es una afección gastrointestinal, tal como, por ejemplo, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad intestinal inflamatoria idiopática, síndrome del intestino irritable o colon espástico.

Infecciones representativas en las que los compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 son útiles para tratar o prevenir incluyen infecciones bacterianas, parásitas, priónicas, virales o infestación por helmintos.

45 Cánceres representativos en los que los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 son útiles para tratar o prevenir incluyen cáncer de cabeza, cuello, ojo, boca, garganta, esófago, bronquios, laringe, faringe, tórax, huesos, pulmón, colon, recto, estómago, próstata, vejiga urinaria, útero, cuello uterino, mama, ovarios, testículos u otros órganos reproductores, piel, tiroides, sangre, ganglios linfáticos, riñón, hígado, páncreas, cerebro, sistema nervioso central, tumores sólidos y tumores originados en la sangre. Enfermedades cardiovasculares representativas en las que los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 son útiles para tratar o prevenir la restenosis, aterosclerosis y sus consecuencias tales como accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, daño isquémico al corazón, pulmón, intestino, riñón, hígado, páncreas, bazo o cerebro.

55 Condiciones metabólicas representativas en las que los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 son útiles para tratar o prevenir incluyen obesidad y diabetes (por ejemplo, diabetes Tipo I y II), enfermedades neurodegenerativas y neuroinflamatorias representativas en las que los compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 son útiles para tratar o prevenir incluyen enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, encefalitis y daños asociados a bacterias, o virales (por ejemplo, VIH).

La presente invención se refiere específicamente a compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 y sales,

- 5 solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, para el uso para el tratamiento y/o prevención de condiciones inflamatorias, condiciones inmunológicas, condiciones autoinmunes, condiciones alérgicas, condiciones reumáticas, condiciones trombóticas, cáncer, infecciones, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades neuroinflamatorias, enfermedades cardiovasculares y condiciones metabólicas.
- Además, la presente invención se refiere específicamente a compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 para el uso para el tratamiento y/o prevención de cáncer, donde el cáncer por tratar es un tumor sólido o un tumor de la sangre y el sistema inmune.
- 10 Además, la presente invención se refiere específicamente a compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 para el uso para el tratamiento y/o prevención de cáncer, donde el tumor se origina en el grupo de leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfática aguda y/o leucemia linfática crónica.
- 15 Además, la presente invención se refiere específicamente a compuestos según la reivindicación 1 para el uso para el tratamiento y/o prevención de cáncer, donde el tumor sólido se origina en el grupo de tumores de epitelio, vejiga, estómago, riñones, cabeza y cuello, esófago, cuello uterino, tiroides, intestino, hígado, cerebro, próstata, tracto urogenital, sistema linfático, estómago, laringe, huesos, incluido el condrosarcoma y Sarcoma de Ewing, células germinales, incluidos tumores de tejido embrionario y/o pulmón, del grupo de la leucemia monocítica, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastomas, neurofibroma, angiosarcoma, carcinoma de mama y/o melanoma maligno.
- 20 Además, la presente invención se refiere específicamente a compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 para el uso para el tratamiento y/o prevención de enfermedades seleccionadas del grupo artritis reumatoide, lupus sistémico, asma, esclerosis múltiple, osteoartritis, lesión isquémica, célula gigante arteritis, enfermedad inflamatoria del intestino, diabetes, fibrosis quística, psoriasis, síndrome de Sjögren y rechazo del órgano trasplantado.
- 25 Además, la presente invención se refiere específicamente a compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 para el uso y tratamiento de enfermedades seleccionadas del grupo 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.
- 30 Además, la presente invención se refiere específicamente a compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 para el uso para el tratamiento y/o prevención de enfermedades seleccionadas del grupo leishmania, micobacterias, que incluyen *M. leprae*, *M. tuberculosis* y/o *M. avium*, leishmania, plasmodium, virus de la inmunodeficiencia humana, virus de Epstein Barr, virus de Herpes simplex, virus de la hepatitis C.
- Los compuestos divulgados de la fórmula I según la reivindicación 1 pueden administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos conocidos, que incluyen agentes anticancerosos. Como se usa aquí, el término "agente anticanceroso" se refiere a cualquier agente que se administre a un paciente con cáncer para el tratamiento del cáncer.
- 35 El tratamiento anticanceroso definido en el presente documento se puede aplicar como una 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:
- 40 (i) agentes antiproliferativos/antineoplásicos/que dañan el ADN y combinaciones de los mismos, como se usan en oncología médica, tales como agentes alquilantes (por ejemplo cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, 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, epirubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimitóticos (por ejemplo, alcaloides de la vinca, como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina, y taxoides, como taxol y taxotere); inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo, epipodofilotoxinas, como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán, irinotecán y camptotecina) y agentes diferenciadores de células (por ejemplo, ácido todo-trans-retinoico, ácido 13-cis-retinoico y fenretinida);
- 45 (ii) agentes citostáticos, tales como antiestrógenos (por ejemplo, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), reguladores de descenso del receptor de estrógeno (por ejemplo, fulvestrant), antiandrógenos (por ejemplo, bi-calutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo, goserelina, leuporelina y buserelina), progesteronas (por ejemplo, acetato de megestrol), inhibidores de aromatasa (por ejemplo, anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de 5 α -reductasa, tales como finasterida;
- 50 (iii) agentes que inhiben la invasión de células cancerosas (por ejemplo, inhibidores de metaloproteinasas, como marimastat, e inhibidores de la función del receptor activador de plasminógeno uroquinasa);
- 55 (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 trastuzumab anti-erbB2

[Herceptin™] y el anticuerpo cetuximab anti-erbbl [C225]), inhibidores de la farnesil transferasa, inhibidores de tirosina quinasa e inhibidores de 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, 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 aquellos que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular (por ejemplo, el anticuerpo anti-factor de crecimiento vascular endotelial bevacizumab [Avastin™], compuestos tales como los descritos en las Solicitudes de Patente Internacional Publicadas 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 integrina $\alpha\beta 3$ y angiostatina);

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

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

(viii) enfoques de terapia génica, que incluyen, por ejemplo, metodologías para el reemplazo de genes aberrantes, tales como p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2 aberrante, GDEPT (terapia enzimática dirigida por genes), tales como los que usan citosina desaminasa, timidina quinasa o una enzima nitrorreductasa bacteriana, y metodologías para aumentar la tolerancia del paciente a quimioterapia o radioterapia, tales como la terapia génica de resistencia a múltiples fármacos; y

(ix) metodologías de inmunoterapia, que incluyen, por ejemplo, metodologías ex vivo e in vivo para aumentar la inmunogenicidad de las células tumorales del paciente, tales como la transfección con citoquinas, tales como interleucina 2, interleucina 4 o factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, metodologías para disminuir la anergia de células T, metodologías que usan células inmunes transfectadas, tales como células dendríticas transfectadas con citoquinas, metodologías que usan líneas celulares tumorales transfectadas con citoquinas, y metodologías que usan anticuerpos antiidiotípicos.

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

Tabla 1		
Agentes alquilantes	Ciclofosfamida	Lomustina
	Busulfan	Procarbazina
	Ifosfamida	Altretamina
	Melfalan	Fosfato de estramustina
	Hexametilmelamina	Mecloroetamina
	Thiotepa	Streptozocina
	Clorambucilo	Temozolomida
	Dacarbazina	Semustina
	Carmustina	
Agentes de platino	Cisplatino	Carboplatino
	Oxaliplatino	ZD-0473 (AnorMED)
	Espiropatino	Lobaplatino (Aetema)
	Carboxifalatoplatino	Satraplatino (Johnson Matthey)

ES 2 655 264 T3

	Tetraplatino	
	Ormiplatino	BBR-3464 (Hoffmann-La Roche)
	Iproplatino	
		SM-11355 (Sumitomo)
		AP-5280 (Access)
Antimetabolitos	Azacitidina	Tomudex
	Gemcitabina	Trimetrexato
	Capecitabina	Deoxicofomicina
	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	
		Etinilcicidina (Taiho)
Inhibidores de la topoisomerasa	Amsacrina	Rubitecan (SuperGen)
	Epirubicina	Exatecan mesilato (Daiichi)
	Etopósido	
	Tenipósido o	Quinamed (ChemGenex)
	mitoxantrono	Gimatecan (Sigma-Tau)
	Irinotecan (CPT-11)	Diflomotecan (Beaufour-Ipsen)
	7-etil-10-hidroxicamptotecina	TAS-103 (Taiho)
	Topotecan	Elsamitrucin (Spectrum)
	Dexrazoxanet (TopoTarget)	J-107088 (Merck & Co)
		BNP-1350 (BioNumerik)
	Pixantrone (Novuspharna)	CKD-602 (Chong Kun Dang)
	Análogo de rebecamicina (Exelixis)	KW-2170 (Kyowa Hakko)
	BBR-3576 (Novuspharna)	

ES 2 655 264 T3

Antibióticos antitumorales	Dactinomicina (Actinomicina D)	Amonafida
		Azonafida
	Doxorrubicin (Adriamicina)	Antrapirazole
	Deoxirubicina	Oxantrazole
	Valubicina	Losoxantrona
	Daunorrubicina (Daunomicina)	Sulfato de Bleomicina (Blenoxan)
	Epirubicina	Ácido bleomicínico
	Terarrubicina	Bleomicina A
	Idarrubicina	Bleomicina B
	Rubidazon	Mitomicina C
	Plicamicina	MEN-10755 (Menarini)
	Porfiromicina	GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
	Cianomorfolinodoxo-rubicina	
	Mitoxantrona (Novantron)	
Agentes antimitóticos	Paclitaxel	SB 408075 (Glaxo Smith Kline)
	Docetaxel	
	Colchicina	E7010(Abbott)
	Vinblastina	PG-TXL (Cell Therapeutics)
	Vincristina	
	Vinorelbina	IDN 5109 (Bayer)
	Vindesina	A 105972 (Abbott)
	Dolastatina 10 (NCI)	A 204197 (Abbott)
	Rhizoxin (Fujisawa)	LU 223651 (BASF)
	Mivobulina (Warner-Lambert)	D 24851 (ASTA Medica)
		ER-86526 (Eisai)
	Cemadotina (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)	!DN-5109 (Indena)
	Vinflunina (Fabre)	AVLB (Prescient NeuroPharma)
	Auristatina PE (Teikoku Hormone)	

ES 2 655 264 T3

		Azaepothilon 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 aromatasa	Aminoglutetimida	Exemestan
	Letrozole	Atamestan (BioMedicines)
	Anastrozole	YM-511 (Yamanouchi)
	Formestan	
Inhibidores de timidilato sintasa	Pemetrexed (Eli Lilly)	Nolatrexed (Eximias)
	ZD-9331 (BTG)	CoFactor™ (BioKeys)
Antagonistas de ADN	Trabectedin (PharmaMar)	Mafosfamida (Baxter International)
	Glufosfamida (Baxter International)	
		Apaziquone (Spectrum Pharmaceuticals)
	Albúmina + 32P (Isotope Solutions)	
		O6-bencilguanina (Paligent)
		Timectacina (NewBiotics)
	Edotreótido (Novartis)	
Inhibidores de la farnesil transferasa	Arglabina (NuOncology Labs)	Tipifarnib (Johnson & Johnson)
	lonafarnib (Schering-Plough)	Alcohol perílico (DOR BioPharma)
	BAY-43-9006 (Bayer)	
Inhibidores de bomba	CBT-1 (CBA Pharma)	Trihidrocloruro de Zosuquidar (Eli Lilly)
	Tariquidar (Xenova)	
	MS-209 (Schering AG)	(Vertex) Dicitrato de Biricodar
Inhibidores de la histona acetiltransferasa	Tacedinalina (Pfizer)	Butirato de pivaloioximetilo (Titan)
	SAHA (Aton Pharma)	
	MS-275 (Schering AG)	Depsipeptide (Fujisawa)
Inhibidores de la metaloproteinasas	Neovastat (Aeterna Laboratories)	CMT -3 (CollaGenex)

ES 2 655 264 T3

Inhibidores de la ribonucleósido reductasa		BMS-275291 (Celltech)	
	Marimastat (British Biotech)	Tezacitabine (Aventis)	
		Didox (Molecules for Health)	
	Gallium maltolate (Titan)		
Triapin (Vion)			
Agonistas/antagonistas de TNF-alfa	Virulizin (Lorus Therapeutics)	Revimid (Celgene)	
	CDC-394 (Celgene)		
Antagonistas del receptor de la endotelina A	Atrasentan (Abbot)	YM-598 (Yamanouchi)	
	ZD-4054 (AstraZeneca)		
Agonistas del receptor del ácido retinoico	Fenretinida (Johnson & Johnson)	Alitretinoína (Ligand)	
	LGD-1550 (Ligando)		
Inmunomoduladores	Interferon	Dexosome therapy (Ano-sys) Terapia dexosomal (Ano-sys)	
	Oncófago (Antigenics)		
	GMK (Progenics)	Pentrix (Australian Cancer Technology)	
	Vacune adenocarcinoma (Biomira)		JSF-154 (Tragen)
	CTP-37 (AVI BioPharma)	Vacuna contra el cáncer (Intercell)	
	JRX-2 (Immuno-Rx)	Norelin (Biostar)	
	PEP-005 (Peplin Biotech)	BLP-25 (Biomira)	
	(CTL Immuno) Vacunas Synchrovax (CTL Immuno)		MGV (Progenics)
			!3-Alethin (Dovetail)
Melanoma vaccine (CTL Immuno) Vacuna contra el melanoma	CLL-Thera (Vasogen)		
(Gem-Vax) Vacuna p21-RAS (Gem-Vax)			
Agentes hormonales y antihormonales	Estrógenos	Prednisona	
	Estrógenos conjugados	Metilprednisolona	
	Etinilestradiol	Prednisolona	
	Clorotrianiseno	Aminoglutetimida	
	Idenestrol	Leuprolida	
	Hidroxiprogesterona	Goserelin	

ES 2 655 264 T3

	caproato	Leuporelina
	Medroxiprogesterona	Bicalutamida
	Testosterona	Flutamida
	Propionato de testosterona	Octreotida
	Fluoximesterona	Nilutamida
	Metiltestosterona	Mitotan
	Dietilestilbestrol	P-04 (Novogen)
	Megestrol	2-Metoxioestradiol (En-treMed)
	Tamoxifen	
	Toremofin	Arzoxifen (Eli Lilly)
	Dexametasona	
Agentes fotodinámicos		
	Talaporfin (Light Sciences)	Pd-Bacteriopheophorbid (Yeda)
	Theralux (Theratechnologies)	
	Motexafin-Gadolinio (Pharmacyclics)	Lutecio-Texapirina (Pharmacyclics)
		Hipericina
Inhibidores de la tirosina quinasa		
	Imatinib (Novartis)	Kahalide F (PharmaMar)
	Leflunomida(Sugen/Pharmacia)	CEP- 701 (Cephalon)
		CEP-751 (Cephalon)
	ZDI839 (AstraZeneca)	MLN518 (Millenium)
	Erlotinib (Oncogene Science)	PKC412 (Novartis)
		Phenoxodiol O
	Canertjnib (Pfizer)	Trastuzumab (Genentech)
	Squalamine (Genaera)	C225 (ImClone)
	SU5416 (Pharmacia)	rhu-Mab (Genentech)
	SU6668 (Pharmacia)	MDX-H210 (Medarex)
	ZD4190 (AstraZeneca)	2C4 (Genentech)
	ZD6474 (AstraZeneca)	MDX-447 (Medarex)
	Vatalanib (Novartis)	ABX-EGF (Abgenix)
	PKI166 (Novartis)	IMC-1C11 (ImClone)
	GW2016 (Glaxo Smith Kline)	
	EKB-509 (Wyeth)	
	EKB-569 (Wyeth)	

ES 2 655 264 T3

Diversos agentes	SR-27897 (inhibidor de CCK-A, Sanofi-Synthelabo)	BCX-1777 (inhibidor de PNP, BioCryst)
	Tocladesina (agonista cíclico de AMP, Ribapharm)	Ranpirnasa (estimulante de ribonucleasa, Alfacell)
	Alvocidib (inhibidor de CDK, Aventis)	Galarrubicina (Inhibidor de la síntesis de ARN, Dong-A)
	CV-247 (inhibidor de COX-2, Ivy Medical)	Tirapazamina (agente reductor, SRI International)
	P54 (inhibidor de COX-2, Phytopharm)	N-Acetilcisteína (agente reductor, Zambon)
	CapCell™ (estimulante de CYP450, Bavarian Nordic)	R-Flurbiprofen (inhibidor de NF-kappaB, Encore)
	GCS-IOO (antagonista de gal3, GlycoGenesys)	3CPA (inhibidor de NF-kappaB, Active Biotech)
	G17DT inmunógeno (inhibidor de gastrina, Apton)	Seocalcitol (agonista del receptor de vitamina D, Leo)
	Efaproxiral (oxigenador, Allos Therapeutics)	131-I-TM-601 (antagonista de ADN, TransMolecular)
	PI-88 (inhibidor de heparanasa, Progen)	Eflornitina (inhibidor de ODC, ILEX Oncology)
		Ácido Minodróxico
	Tesmilifen (antagonista de histamina, YM BioSciences)	
	Histamina (agonista del receptor H2 de histamina, Maxim)	(inhibidor de osteoclastos, Yamanouchi)
	Tiazofurin (inhibidor de IMPDH, Ribapharm)	Indisulam (estimulante de p53, Eisai)
	Cilengitide (antagonista de integrina, Merck KGaA)	Aplidina (inhibidor de PPT, PharmaMar)
	SR-31747 (antagonista de IL-1, Sanofi-Synthelabo)	Rituximab (anticuerpo CD20, Genentech)
	CCI-779 (inhibidor de mTOR quinasa, Wyeth)	Gemtuzumab (Anticuerpo CD33, Wyeth Ayerst)
	Exisulind (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways)	PG2 (promotor de la hematopoyesis, Pharmagenesis)
	CP-461 (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways)	Immunol™ (enjuague triclosan, Endo)
	AG-2037 (inhibidor de GART, Pfizer)	Triacetiluridina (profármaco de uridina, Wellstat)
	WX-UK1 (inhibidor del activador del plasminógeno, Wilex)	SN-4071 (agente de sarcoma, Signature BioScience)
	PBI-1402 (Estimulante de PMN, ProMetic LifeSciences)	TransMID-107™ (inmunotoxina, KS Biomedix)

	Bortezomib (inhibidor del proteasoma, Millennium)	PCK-3145 (promotor de apoptosis, Procyon)
	SRL-172 (Estimulante de células T, SR Pharma)	
		Doranidazole (promotor de apoptosis, Pola)
	TLK-286 (inhibidor de la glutatión-S transferasa, Telik)	CHS-828 (agente citotóxico, Leo)
	PT-100 (agonista del factor de crecimiento, Point Therapeutics)	Ácido trans-retinoico (diferenciación NIH)
	Midostaurina (inhibidor de PKC, Novartis)	MX6 (promotor de apoptosis, MAXIA)
	Bryostatina-1 (Estimulante de PKC, GPC Biotech)	Apomina (promotor de apoptosis, ILEX Oncology)
	CDA-II (promotor de apoptosis, Everlife)	Urocidina (promotor de apoptosis, Bioniche)
	SDX-101 (promotor de apoptosis, Salmedix)	Ro-31-7453 (promotor de apoptosis, La Roche)
	Ceflatonina (promotor de apoptosis, ChemGenex)	Brostallicina (promotor de apoptosis, Pharmacia)

Los compuestos descritos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y los solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, preferiblemente pueden administrarse en combinación con inmunomoduladores, preferiblemente con anti-PDL-1- o IL-12.

5

Las siguientes abreviaturas se refieren respectivamente a las siguientes definiciones:

aq (acuoso), h (hora), g (gramo), L (litro), mg (miligramo), MHz (Megahertz), mín. (minuto), mm (milímetro), mmol (milimol), mM (milimolar), p.f. (punto de fusión), eq (equivalente), ml (mililitro), L (microlitro), ACN (acetonitrilo), AcOH (ácido acético), CDC₃ (cloroformo deuterado), CD₃OD (metanol deuterado), CH₃CN (acetonitrilo), c-hex (ciclohexano), DCC (diciclohexil carbodiimida), DCM (diclorometano), DIC (diisopropil carbodiimida), DIEA (diisopropiletilamina), DMF (dimetilformamida), DMSO (dimetilsulfóxido), DMSO-d₆ (dimetilsulfóxido deuterado), EDC (1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etilcarbodiimida), ESI (ionización por electroaspersión), EtOAc (acetato de etilo), Et₂O (éter dietílico), EtOH (etanol), HATU (dimetilamino-([1,2,3]hexafluorofosfato de triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)-metileno]-dimetilamonio), HPLC (cromatografía líquida de alta resolución), 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-metil morfolina), RMN (Resonancia Magnética Nuclear), PyBOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio), RT (temperatura ambiente), Rt (tiempo de retención), SPE (extracción en fase sólida), TBTU (2-(1-H-tetrafluoroborato de benzotriazol-1,il)1,1,3,3-tetrametilurometilo), TEA (triethylamina), TFA (ácido trifluoroacético), THF (tetrahydrofurano), TLC (cromatografía en capa fina), UV (ultravioleta).

20

Descripción de los ensayos in vitro

GCN2: Principio y condiciones del ensayo

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

25

Esta quinasa está implicada en el metabolismo del estrés de las células. Se activa al morir de privación (agotamiento de aminoácidos). Su sustrato natural es eIF2a (subunidad alfa de factor de iniciación eucariótico 2), un factor de traducción que se activa (fosforila) por GCN2 en caso de un cuello de botella de aminoácido en las células. Esto a su vez conduce a un alto en la síntesis de proteínas. La inhibición de los resultados de GCN2 para detener este mecanismo: la célula no puede detener la producción de proteínas tras el estrés de "privación".

ES 2 655 264 T3

5 El ensayo se ejecuta en dos pasos: la reacción enzimática y la etapa de detección. En el primer paso, GCN2 se incuba con 10 μ M de ATP y 80 nM del sustrato marcado con GFP eIF2 α a temperatura ambiente. La reacción enzimática se detiene mediante la adición de EDTA. La cantidad de eIF2 α fosforilada se determina mediante TR-FRET (Lanthascreen): se forma un complejo que consiste en anticuerpo y fosfo-eIF2 α marcado con GFP, que permite una FRET después de la excitación a 340 nm.

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

Concentraciones finales en la reacción enzimática

Hepes, pH 7.0	50 mM
MgCl ₂	10 mM
MnCl ₂	5 mM
BSA	0.1%
DMSO	1%
ATP	10 μ M
DTT	2 mM
GFP-eIF2 α	80 nM (sustrato)
GCN2	30 nM (enzima)

10

Procedimiento de ensayo

4 μ L	Solución de enzima (en regulador de ensayo)
1.5 μ L	compuesto (en regulador de dilución compd/DMSO al 6.3%)
Incubación	20 min a temperatura ambiente
4 μ L	sustrato/mezcla de ATP (en regulador de ensayo)
Incubación	90 min a temperatura ambiente
10 μ L	mezcla de detención/detección (en regulador de dilución de anticuerpos)
Incubación	60 min a temperatura ambiente
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.

15 Al día siguiente, las células se tratan con los compuestos de prueba y se incuban durante 2 horas. Luego, se agrega triptofanol, a una concentración final de 600 μ M, a las células y estas se incuban durante 30 minutos.

20 El análisis de las actividades celulares de GCN2 se realiza mediante inmunocitoquímica. En resumen, las células se fijan a las superficies del pozo mediante formaldehído y se permeabilizan con Triton X-100. El anticuerpo primario (anti-fosfo-eIF2 α (Ser51, Cell Signaling Technology, # 3398) se incuba en las células tratadas durante 20 horas, seguido de una incubación de 60 minutos del anticuerpo secundario (anti-IgG de conejo-Alexa 488; Sondas moleculares # 11008). El análisis y la cuantificación de GCN2 fosforilado se realiza escaneando 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 IC₅₀ se realiza

mediante el software Graph Pad Prism.

Condiciones A de HPLC/MS

columna: Chromolith PerformanceROD RP-18e, 100 x 3 mm²

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

5 velocidad de flujo: 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

espectroscopía de masas: modo positivo

10 Condiciones B de HPLC/MS

columna: Chromolith PerformanceROD RP-18e, 50 x 4.6 mm²

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

velocidad de flujo: 2.40 ml/min

eluyente A: agua + ácido fórmico al 0.05%

15 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 PerformanceROD RP-18e, 100 x 3 mm²

20 gradiente: A:B = 99:1 a 0:100 en 3.5 minutos

velocidad de flujo: 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

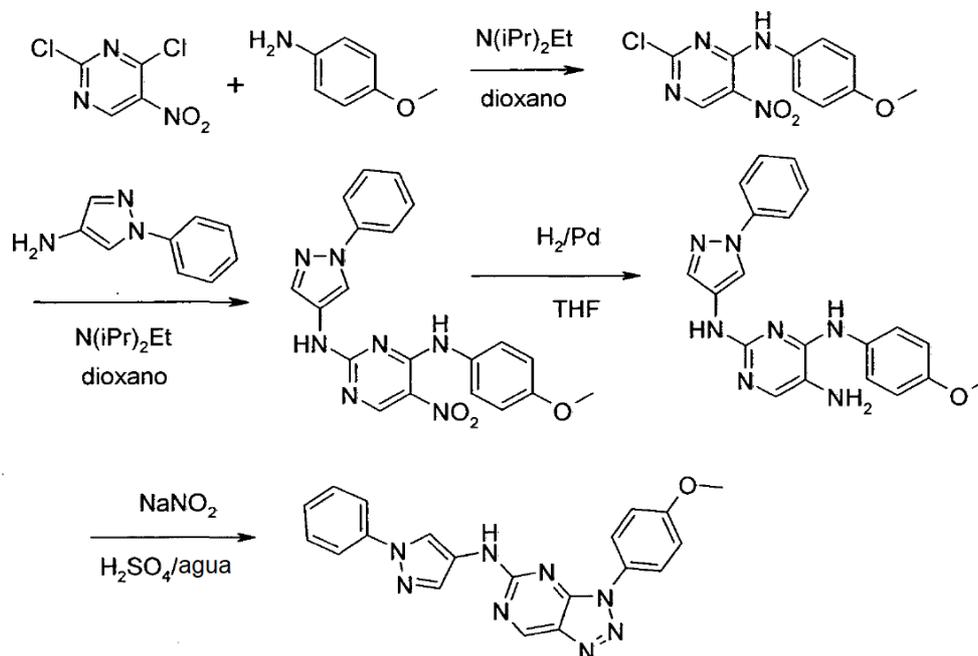
25 espectroscopía de masas: modo positivo

Anteriormente y a continuación, todas las temperaturas se indican en °C. En los siguientes ejemplos, "tratamiento convencional" significa: se agrega 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, las fases se separan, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora, y el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice y/o por cristalización. Valores de R_f en gel de sílice; eluyente:acetato de etilo/metanol 9:1.

30

Ejemplo 1 (ejemplo de referencia)

Síntesis de [3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-(1-fenil-1H-pirazol-4-ilo)-amina ("A1")



Se añaden lentamente 2.46 g (19.0 mmol) de diisopropiletilamina a una solución de 3.36 g (17.3 mmol) de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina y 2.13 g (17.3 mmol) de p-anisidina en 30 ml de dioxano. La mezcla se agita durante 3 horas a temperatura ambiente. Luego se divide 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 acetato de etilo/ciclohexano como eluyente dando (2-cloro-5-nitro-pirimidin-4-il)-(4-metoxi-fenil)-amina en forma de cristales anaranjados; HPLC/MS (B): 2.24 min, [M+H] 281;

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 10.35 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.00 (m, 2H), 3.79 (s, 3H).

Se añaden 284 g (19.0 mmol) de diisopropiletilamina a una solución de 561 mg (2.00 mmol) (2-cloro-5-nitro-pirimidin-4-il)-(4-metoxi-fenil)-amina y 350 mg (2.00 mmol) 1-fenil-1H-pirazol-4-ilamina en 6 ml de dioxano. La mezcla se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. A continuación, se agrega agua a la mezcla de reacción, el precipitado resultante se filtra, se lava con agua y se seca al vacío dando N^4 -(4-metoxi-fenil)-5-nitro- N^2 -(1-fenil-1H-pirazol-4-il)-pirimidina-2,4-diamina como cristales amarillos;

HPLC/MS (B): 2.50 min, [M+H] 404.

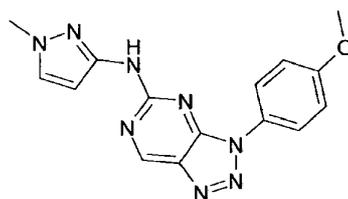
Una solución de 800 mg (1.98 mmol) de N^4 -(4-Metoxi-fenil)-5-nitro- N^2 -(1-fenil-1H-pirazol-4-il)-pirimidina-2,4-diamina en 20 ml de THF se hidrogena con 200 mg de paladio sobre carbón vegetal como catalizador a temperatura ambiente y bajo presión atmosférica. El catalizador se filtra; el filtrado se evapora y se seca a vacío dando N^4 -(4-metoxi-fenil)- N^2 -(1-fenil-1H-pirazol-4-il)-pirimidina-2,4,5-triamina en forma de cristales verdosos; HPLC/MS (A): 1.45 min, [M+H] 374;

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 8.63 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.61 (d, $J=3.3$, 2H), 7.53 (d, $J=8.9$, 2H), 7.50 (d, $J=8.0$, 2H), 7.41 (t, $J=7.9$, 2H), 7.22 (t, $J=7.3$, 1H), 6.93 (d, $J=9.0$, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.72 (s, 3H).

Se trata una suspensión de 373 mg (1.00 mmol) de N^4 -(4-metoxi-fenil)- N^2 -(1-fenil-1H-pirazol-4-il)-pirimidina-2,4,5-triamina en 80 ml de agua con 14.3 ml de ácido sulfúrico concentrado y luego con 138 mg (2.00 mmol) de nitrito de sodio. La mezcla se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. Se agrega hidróxido de sodio acuoso a la mezcla de reacción para alcanzar un valor de pH alcalino. Luego la mezcla se extrae con 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, dando "A1" en forma de cristales amarillos; HPLC/MS (B): 2.52 min, [M+H] 385;

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 10.59 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.04 (d, $J=8.7$, 2H), 7.88 (d, $J=0.4$, 1H), 7.74 (d, $J=7.8$, 2H), 7.52 (t, $J=8.0$, 2H), 7.33 (t, $J=7.4$, 1H), 7.26 (d, $J=8.9$, 2H), 3.90 (s, 3H).

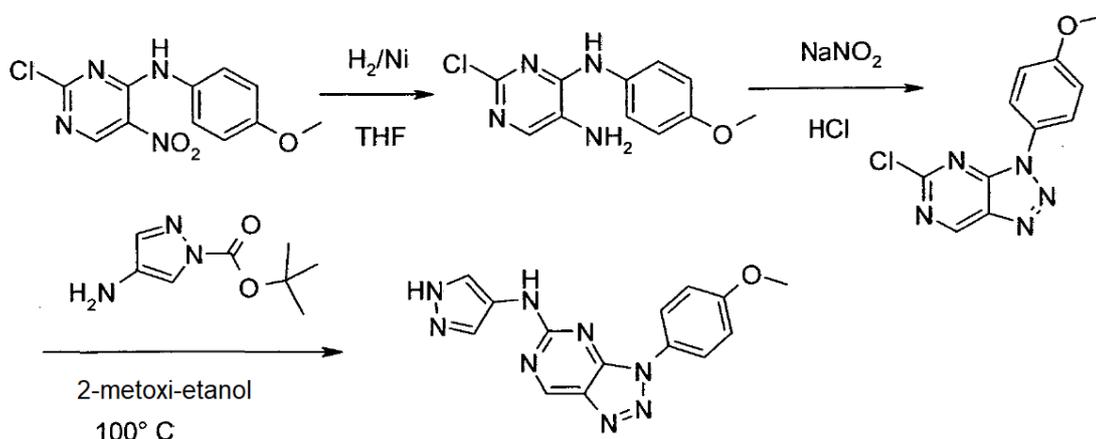
La síntesis de [3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-amina ("A2") se realiza de forma análoga



HPLC/MS (A): 1.75 min, [M+H] 323.

Ejemplo 2 (ejemplo de referencia)

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



5

Una solución de 1.86 g (6.64 mmol) (2-cloro-5-nitro-pirimidin-4-il)-(4-metoxifenil)-amina (del ejemplo 1) en 20 ml de THF se hidrogena con 1.0 g de esponja de níquel como catalizador a temperatura ambiente y bajo presión atmosférica. El catalizador se filtra; el filtrado se evapora y se seca a vacío dando 2-cloro-N⁴-(4-metoxi-fenil)-pirimidina-4,5-diamina como un sólido gris; HPLC/MS (A): 1.63 min, [M+H] 251;

10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 8.51 (s, 1H), 7.56 (m, 3H), 6.95 (d, J=9.1, 2H), 5.19 (s, 2H), 3.76 (s, 3H).

Una solución de 1.51 g (6.02 mmol) de 2-cloro-N⁴-(4-metoxi-fenil)-pirimidina-4,5-diamina en 75 ml de ácido clorhídrico acuoso al 37% se trata con 852 mg (12.4 mmol) de nitrito sódico. La mezcla se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. Se agrega hidróxido de sodio acuoso a la mezcla de reacción para alcanzar un valor de pH neutro. Luego la mezcla se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora para dar 5-cloro-3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina como un sólido marrón; HPLC/MS (A): 1.89 min, [M+H] 262;

15

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 9.82 (s, 1H), 7.93 (d, J=9.1, 2H), 7.26 (d, J=9.1, 2H), 3.88 (s, 3H).

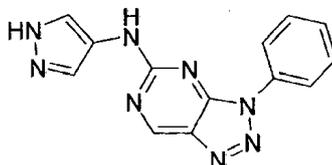
Una solución de 262 mg (1.00 mmol) de 5-cloro-3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y 183 mg (1.00 mmol) éster tert-butilico del ácido 4-amino-pirazol-1-carboxílico en 2.5 ml de 2-metoxi-etanol se agita durante 3 horas a 100°C. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se agrega agua. El precipitado resultante se filtra, se lava con agua y se seca. El producto bruto se recristaliza en isopropanol dando "A3" como cristal marrón; HPLC/MS (A): 1.6 min, [M+H] 309;

20

¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ = 12.54 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 7.98 (d, J=9.0, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.23 (d, J=8.8, 2H), 3.88 (s, 3H).

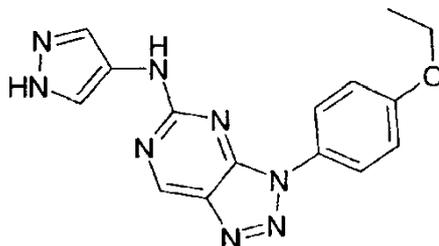
Los siguientes compuestos se preparan de forma análoga

25 (3-fenil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)-(1H-pirazol-4-il)-amina ("A4")



HPLC/MS (B): 1.78 min, [M+H] 279;

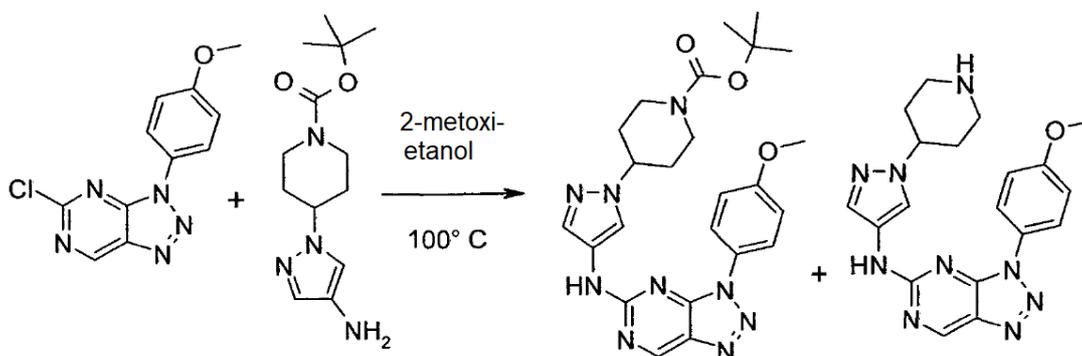
[3-(4-etoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)-(1H-pirazol-4-il)-amina ("A5")



HPLC/MS (C): 2.31 min, [M+H] 323.

5 Ejemplo 3

Síntesis de [3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-amina ("A6")



Una solución de 183 mg (0.70 mmol) de 5-cloro-3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (del ejemplo 2) y 186 mg (0.70 mmol) tert-butil éster del ácido 4-(4-amino-pirazol-1-il)-piperidina-1-carboxílico en 1.8 ml de 2-metoxi-etanol se agita durante 4 horas a 100°C. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se concentra al vacío y el residuo se somete a cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente dando dos productos:

Éster tert-butilico del ácido 4-{4-[3-(4-Metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-pirazol-1-il}-piperidina-1-carboxílico como un sólido amarillo;

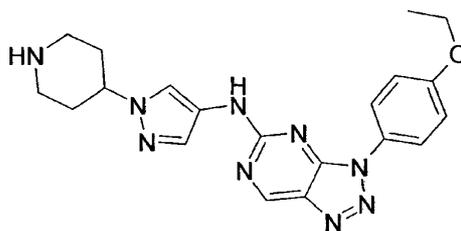
15 HPLC/MS (B): 2.00 min, [M+H] 492;

[3-(4-Metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-amina ("A6") como cristales grises; HPLC/MS (B): 1,35 min, [M+H] 392;

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 10.41 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.01 (d, $J=8.7$, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.30 (d, $J=8.0$, 2H), 4.45 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.3 (m, 2H), 3.03 (t, $J=11.5$, 2H), 2.15 (m, 4H).

20 El siguiente compuesto se prepara de forma análoga

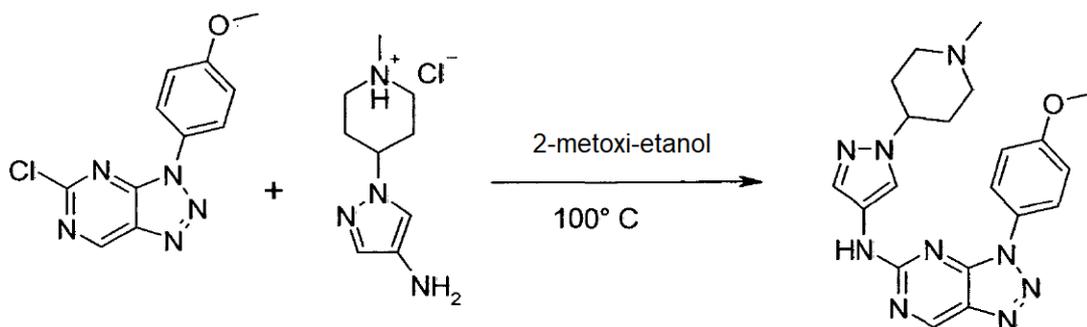
[3-(4-Etoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-amina ("A7")



HPLC/MS (C): 2.31 min, [M+H] 323.

Ejemplo 4

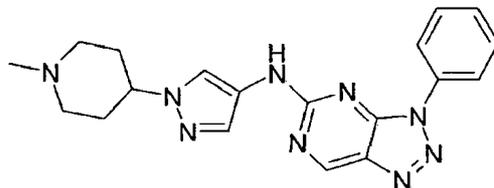
Síntesis de [3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-amina ("A8")



- 5 Una solución de 105 mg (0.40 mmol) de 5-cloro-3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (del ejemplo 2) y 86.7 mg (0.40 mmol) de hidrocloreto de 1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-ilamina en 1.0 ml de 2-metoxi-etanol se agita durante 4 horas a 100°C. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se concentra a vacío y el residuo se somete a cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente, dando "A8" en forma de cristales amarillos; HPLC/MS (A): 1.35 min, [M+H] 492;
- 10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 10.40 (bs, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.01 (d, J=8.7, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.29 (d, J=7.9, 2H), 4.37 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.31 (m, 2H), 2.96 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.22 (m, 4H).

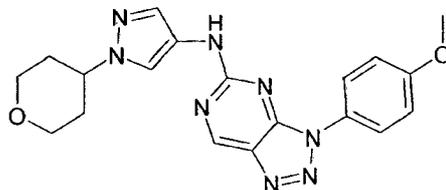
Los siguientes compuestos se preparan de forma análoga:

[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-(3-fenil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)-amina ("A11")



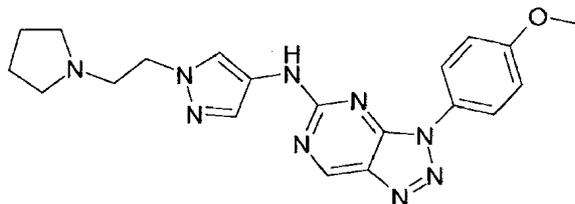
- 15 HPLC/MS (A): 1.34 min, [M+H] 376;

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



HPLC/MS (B): 2.02 min, [M+H] 393;

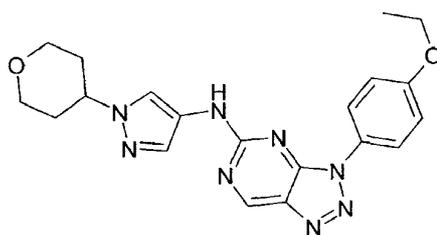
[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-[1-(2-pirrolidin-1-il-etilo)-1H-pirazol-4-il]-amina ("A14")



20

HPLC/MS (A): 1.37 min, [M+H] 406;

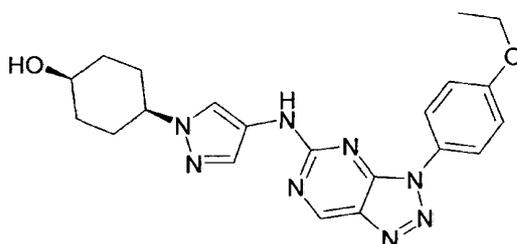
[3-(4-etoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-[1-(tetrahidropiran-4-il)-1H-pirazol-4-il]-amina ("A15")



HPLC/MS (A): 2.55 min;

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 10.36 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.99 (d, $J=8.7$, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.22 (d, $J=8.6$, 2H), 4.37 (m, 1H), 4.15 (q, $J=6.9$, 2H), 3.97 (m, 2H), 3.49 (t, $J=11.4$, 2H), 2.03 (d, $J=11.7$, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.39 (t, $J=7.0$, 3H);

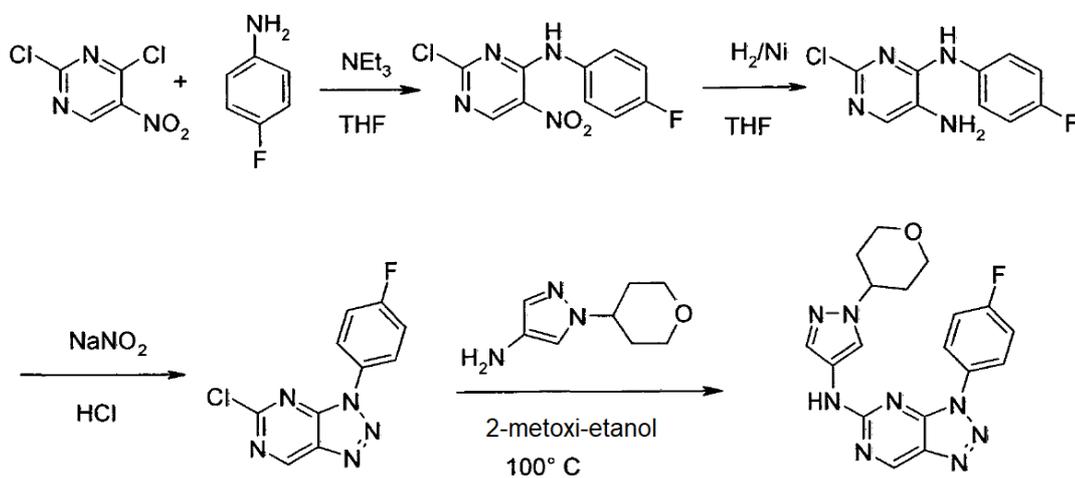
4-{4-[3-(4-etoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-pirazol-1-il}-ciclohexanol ("A19")



HPLC/MS (C): 2.46 min, [M+H] 421.

Ejemplo 5

10 Síntesis de [3-(4-fluoro-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-[1-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il]-amina ("A20")



15 Bajo enfriamiento externo con hielo, se añaden gota a gota 2.22 g (20.0 mmol) de 4-fluoroanilina a una solución de 4.46 g (23.0 mmol) de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina en 20 ml de THF. Luego se agrega lentamente una solución de 2.77 ml (20.0 mmol) de trietilamina en 5 ml de THF bajo enfriamiento externo con hielo. La mezcla de reacción se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. El precipitado se filtra y se lava con THF. El filtrado se evapora y se cristaliza en tert-butil-metiléter dando (2-cloro-5-nitro-pirimidin-4-il)-(4-fluoro-fenil)-amina como cristales amarillos; HPLC/MS (B): 2.26 min, [M+H] 269;

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 10.44 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 7.55 (dd, $J=8.9$, 5.0, 2H), 7.28 (t, $J=8.8$, 2H).

20 Una solución de 3.46 g (12.89 mmol) (2-cloro-5-nitro-pirimidin-4-il)-(4-fluorofenil)-amina en 40 ml de THF se hidrogena con 2.0 g de esponja níquel como catalizador a temperatura ambiente y bajo presión atmosférica. El catalizador se filtra y el filtrado se evapora para dar 2-cloro- N^4 -(4-fluoro-fenil)-pirimidina-4,5-diamina en forma de un aceite oscuro;

HPLC/MS (B): 1.88 min, [M+H] 239.

A una solución de 2.34 g (9.81 mmol) de 2-cloro-N⁴-(4-fluoro-fenil)-pirimidina-4,5-diamina en 40 ml de ácido clorhídrico acuoso al 37% 1.49 g (21.6 mmol) de nitrito de sodio se agregan en porciones. La mezcla se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. El precipitado se filtra, se lava con agua y se seca al vacío dando 5-cloro-3-(4-fluoro-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina en forma de cristales grises. Del licor madre se obtiene una segunda cosecha de producto. HPLC/MS (B): 2.25 min, [M+H] 250;

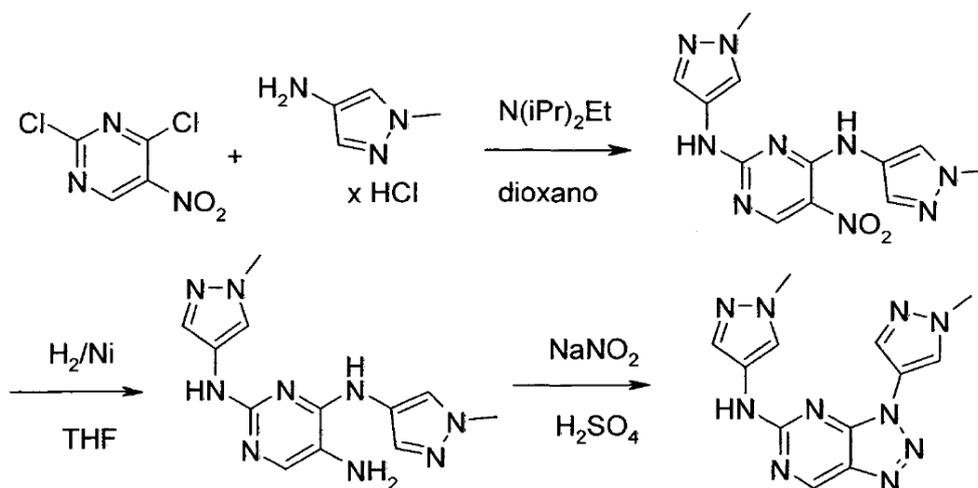
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 9.85 (s, 1H), 8.11 (dd, J=8.9, 4.8, 2H), 7.59 (t, J=8.8, 2H).

Una solución de 74.9 mg (0.30 mmol) de 5-cloro-3-(4-fluoro-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y 60.2 mg (0.36 mmol) 1-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-pirazol-4-ilamina en 0.5 ml de 2-metoxi-etanol se agita durante 4 horas a 90°C. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente. El disolvente se elimina parcialmente al vacío y el residuo se purifica por HPLC preparativa produciendo "A20" como un sólido amorfo marrón; HPLC/MS (B): 2.1 min, [M+H] 381;

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 10.42 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.18 (dd, J=9.0, 4.8, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.56 (t, J=8.7, 2H), 4.39 (m, 1H), 3.99 (m, 2H), 3.50 (t, J=11.4, 2H), 2.03 (m, 2H), 1.91 (m, 2H).

Ejemplo 5a

Síntesis de (1-metil)-1H-pirazol-4-il)-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-amina ("A21"; ejemplo de referencia)



Se añaden lentamente 2.17 g (16.8 mmol) de diisopropililamina a una suspensión de 776 mg (4.00 mmol) de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina y 1.07 g (17.3 mmol) de 1-metil-1H-pirazol-4-ilamina en 15 ml de dioxano. La mezcla se agita durante 5 horas a temperatura ambiente. Se agrega agua a la mezcla de reacción. El precipitado resultante se filtra, se lava con agua y se seca a vacío dando N²,N⁴-bis(1-metilpirazol-4-il)-5-nitro-pirimidina-2,4-diamina como cristales amarillos; HPLC/MS (B): 1.59 min, [M+H] 316.

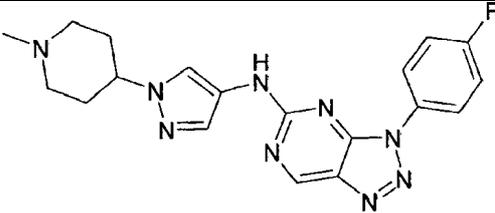
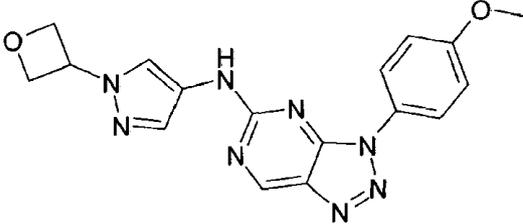
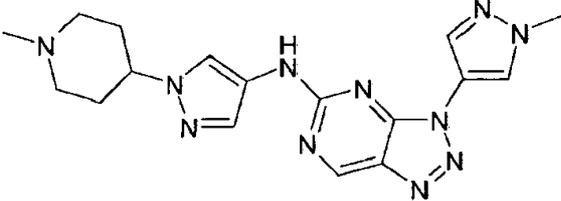
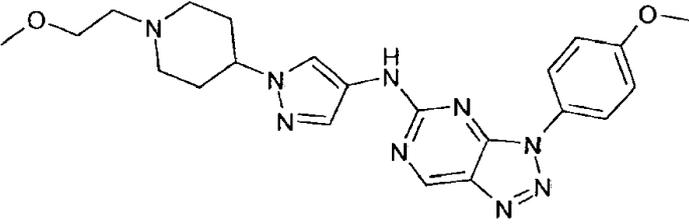
Este material se hidrogena con catalizador de esponja de níquel en THF como se describe en los ejemplos anteriores dando N²,N⁴-bis(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidina-2,4,5-triamina como cristales grises; HPLC/MS (A): 1.03 min, [M+H] 286;

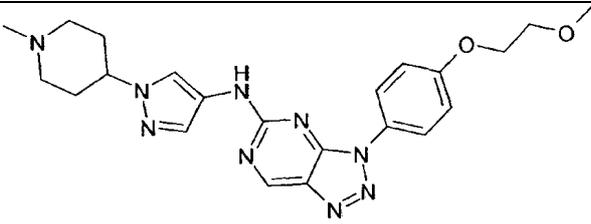
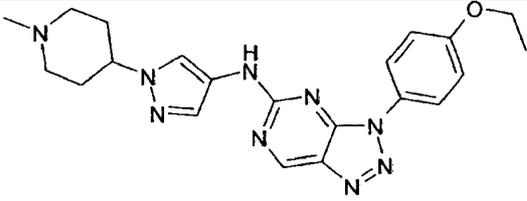
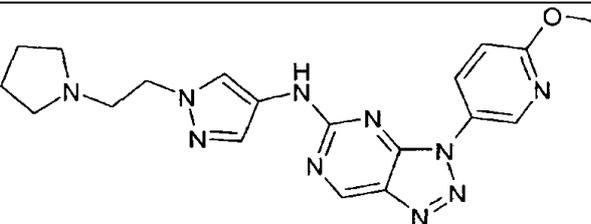
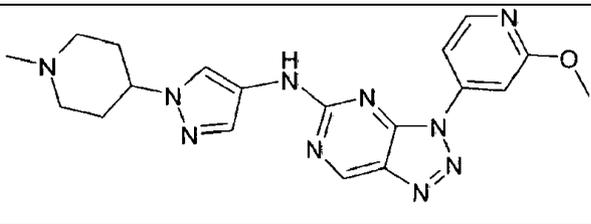
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 8.31 (s, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.76 (s, 3H).

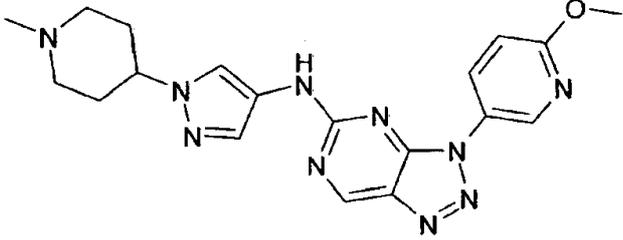
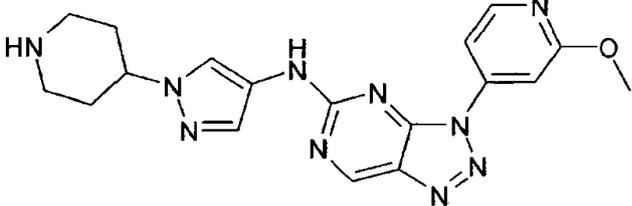
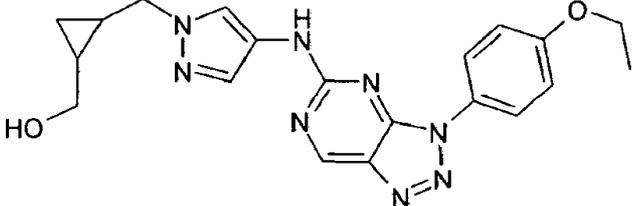
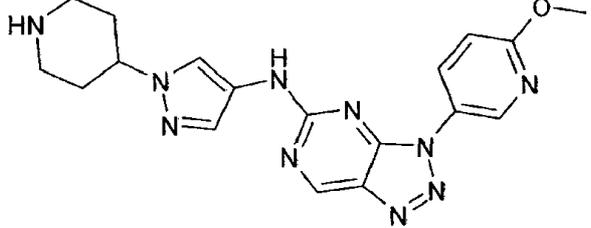
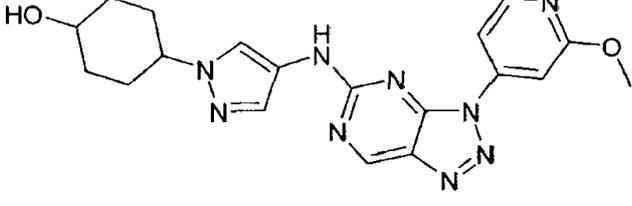
Una suspensión de 80 mg (0.28 mmol) de N²,N⁴-bis(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidina-2,4,5-triamina en 23 ml de agua se trata con 4 ml de ácido sulfúrico concentrado y luego con 39 mg (0.56 mmol) de nitrito de sodio. La mezcla de reacción se agita durante 90 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se reparte 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 metanol/diclorometano como eluyente dando "A21" como cristales blanquecinos; HPLC/MS (A) 1.42 min, [M+H] 297;

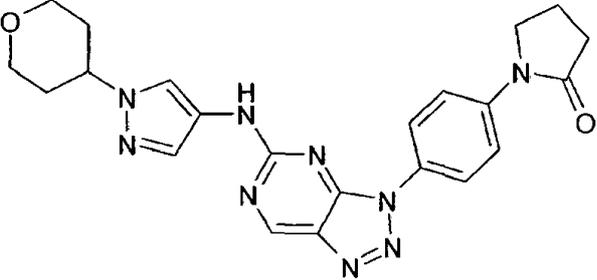
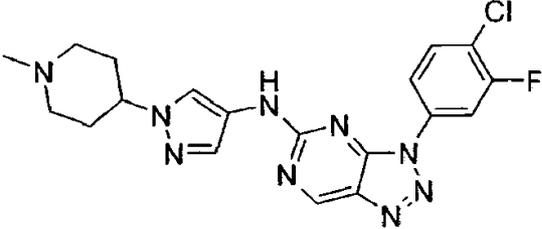
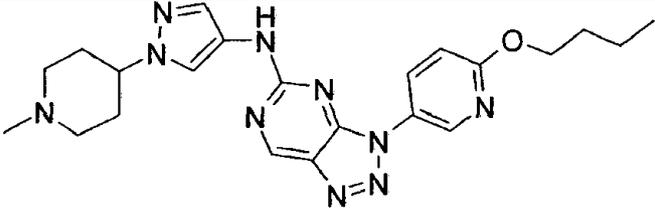
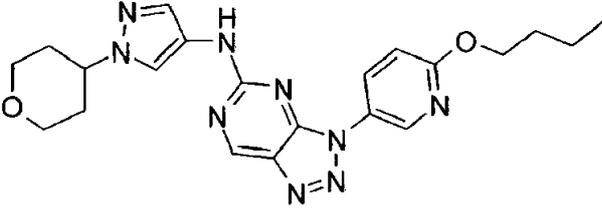
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 10.33 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.85 (s, 3H).

Los siguientes compuestos se preparan de forma análoga:

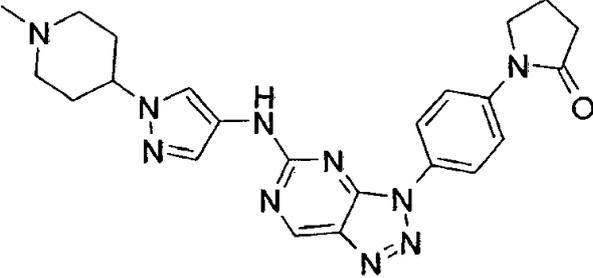
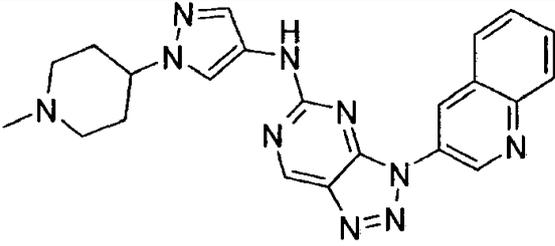
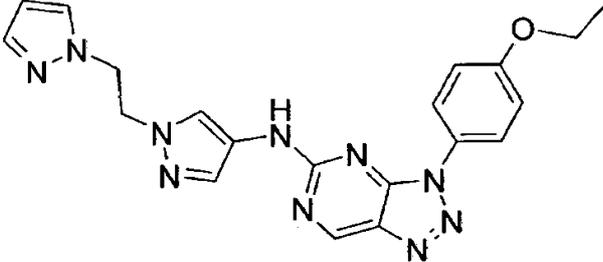
Compuesto No.	Estructura y/o nombre	Ejemplo analógico de prep.
"A22"		5
	3-(4-fluorofenil)-N-[1-(1'-metil-4-piperidil)pirazol-4-il]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina	
"A23"		4
	3-(4-metoxifenil)-N-[1-(oxetan-3-il)pirazol-4-il]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina	
HPLC/MS (B) 1.96 min, [M+H] 365;		
¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] = 10.44 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.03 (d, J=8.0, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.26 (d, J=8.0, 2H), 5.55 (m, 1H), 4.98 (t, J=6.8, 2H), 4.86 (t, J=6.3, 2H), 3.87 (s, 3H)		
"A25"		4
	N-[1-(1'-metil-4-piperidil)pirazol-4-il]-3-(1'-metilpirazol-4-il)triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina	
"A26"		4
	N-[1-[1-(2-metoxietil)-4-piperidil]pirazol-4-il]-3-(4-metoxifenil)triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina	
HPLC/MS (A) 1.39 min, [M+H] 450;		
¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] = 10.38 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.02 (d, J=8.6, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.25 (d, J=8.4, 2H), 4.15 (bs, 1H), 3.50 (bs, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.04 (bs, 2H), 2.08 (m, 8H)		

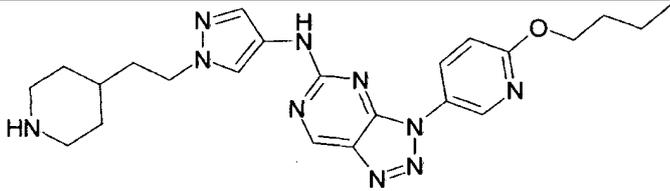
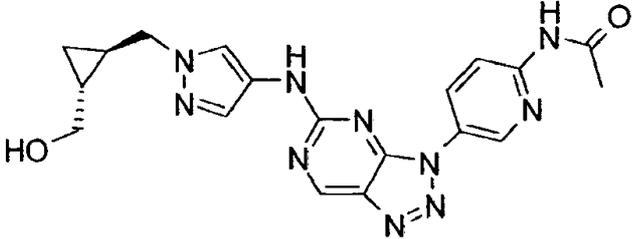
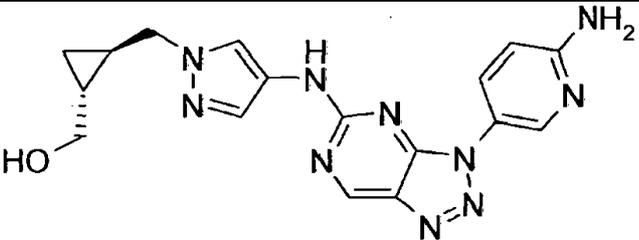
Compuesto No.	Estructura y/o nombre	Ejemplo analógico de prep.
"A27"		4
	3-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-N-[1-(1-metil-4-piperidil)pirazol-4-il]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina	
HPLC/MS (C) 1.79 min, [M+H] 450;		
¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] = 10.38 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.01 (d, J=8.6, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.26 (d, J=8.6, 2H), 4.26-4.16 (m, 4H), 3.76 - 3.68 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.05 (s, 2H), 2.40 (s, 4H), 2.11 - 2.07 (m, 2H), 1.99 (s, 2H)		
"A28"		4
	3-(4-etoxifenil)-N-[1-(1-metil-4-piperidil)pirazol-4-il] triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina	
HPLC/MS (B) 1.84 min, [M+H] 420;		
¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] = 10.39 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.75 (br, 1H), 8.02 (m, 3H), 7.70 (s, 1H), 7.25 (d, J=8.5, 2H), 4.40 (m, 1H), 4.17 (q, J=6.9, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.23 (m, 4H), 1.39 (t, J=7.0, 3H)		
"A29"		4
	3-(6-metoxi-3-piridil)-N-[1-(2-pirrolidin-1-iletíl)pirazol-4-il]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina	
"A30"		4
	3-(2-metoxi-4-piridil)-N-[1-(1-metil-4-piperidil)pirazol-4-il]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina	
HPLC/MS (C) 1.49 min, [M+H] 407;		
¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] = 10.54 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.48 (d, J=5.6, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.87 (d, J=5.4, 1H), 7.72 (s, 2H), 4.51 - 4.42 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.61 - 3.54 (m, 2H), 3.21 - 3.13 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.37 - 2.30 (m, 2H), 2.27 - 2.23 (m, 2H)		

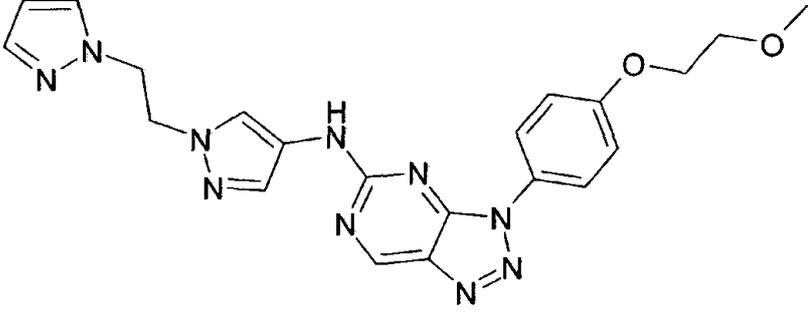
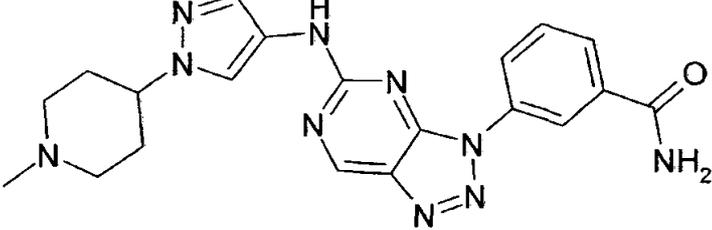
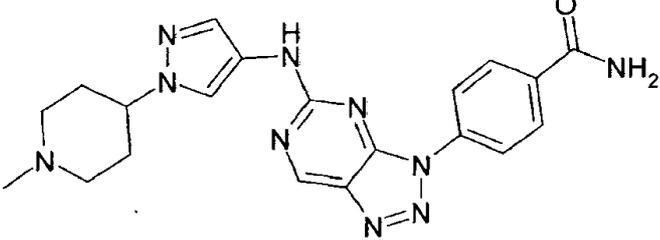
Compuesto No.	Estructura y/o nombre	Ejemplo analógico de prep.
"A32"		4
	3-(6-metoxi-3-piridil)-N-[1-(1-metil-4-piperidil)pirazol-4-il]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina	
"A33"		3
	3-(2-metoxi-4-piridil)-N-[1-(4-piperidil)pirazol-4-il]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina	
"A34"		4
	[2-[[4-[[3-(4-etoxifenil)triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]amino]pirazol-1-il]metil]ciclopropil]metanol	
"A35"		3
	3-(6-metoxi-3-piridil)-N-[1-(4-piperidil)pirazol-4-il]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina	
"A36"		4
	4-[4-[[3-(2-metoxi-4-piridil)triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]amino]pirazol-1-il]ciclohexanol	

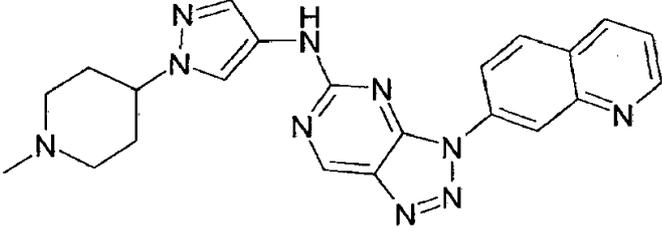
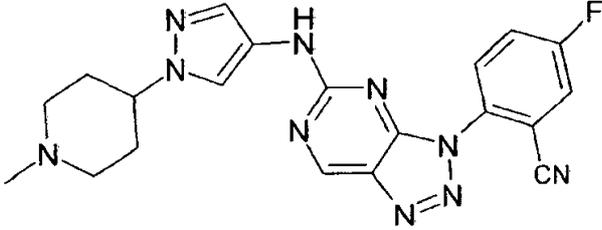
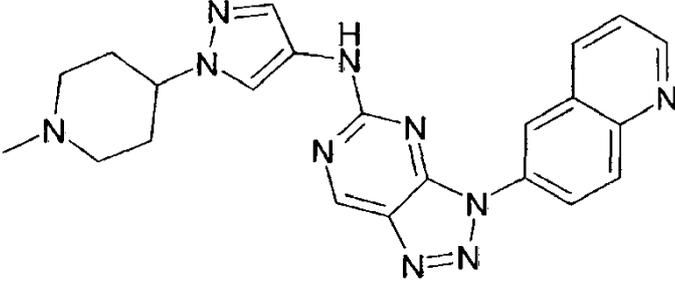
Compuesto No.	Estructura y/o nombre	Ejemplo análogo de prep.
"A43"		4
<p>1-[4-[5-[(1-tetrahidropiran-4-il)pirazol-4-il]amino]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]fenil]pirrolidin-2-ona</p>		
<p>HPLC/MS (C) 1.88 min, [M+H] 446;</p>		
<p>¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 10.40 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.19-8.10 (m, 3H), 8.03 - 7.96 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 4.42 - 4.33 (m, 1H), 4.04 - 3.97 (m, 2H), 3.94 (t, J=7.0, 2H), 3.53 - 3.45 (m, 2H), 2.57 (t, J=8.1, 2H), 2.17 - 2.09 (m, 2H), 2.09 - 2.02 (m, 2H), 1.97 - 1.84 (m, 2H)</p>		
"A44"		4
<p>[3-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-amina</p>		
<p>HPLC/MS (B) 1.94 min, [M+H] 428;</p>		
<p>¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 10.51 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.28 (d, J=9.8, 1H), 8.05 (m, 3H), 7.73 (s, 1H), 4.46 (m, 1H), 3.51 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.29 (m, 4H)</p>		
"A45"		4
<p>[3-(6-butoxi-piridin-3-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-amina</p>		
<p>HPLC/MS (B) 2.02 min, [M+H] 449;</p>		
<p>¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 10.41 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.91 - 8.86 (m, 1H), 8.38 - 8.32 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.13 (d, J=8.8, 1H), 4.41 - 4.33 (m, 3H), 4.25 - 4.14 (m, 1H), 3.08 (s, 1H), 2.44 (s, 4H), 2.16 - 2.09 (m, 2H), 2.08 - 2.00 (m, 2H), 1.82 - 1.71 (m, 2H), 1.54 - 1.40 (m, 2H), 1.27 - 1.16 (m, 1H), 1.00 - 0.92 (m, 3H)</p>		
"A47"		4

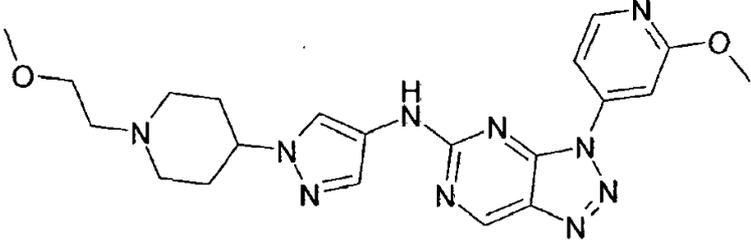
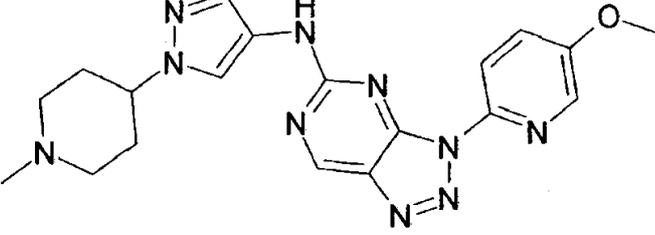
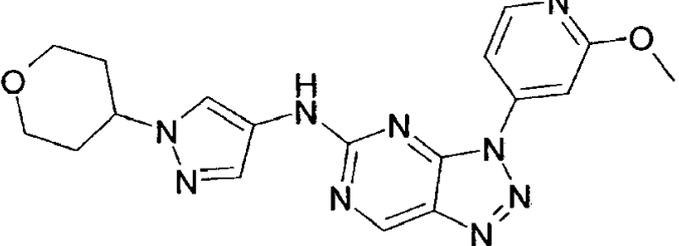
ES 2 655 264 T3

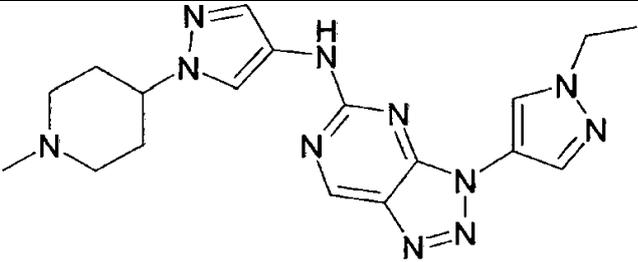
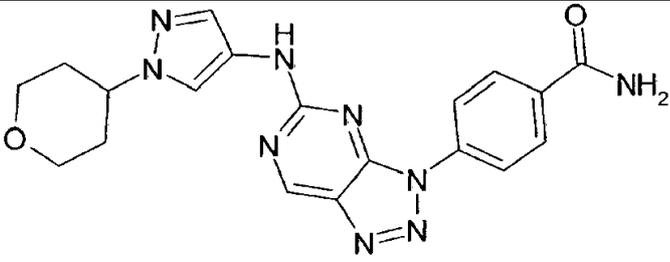
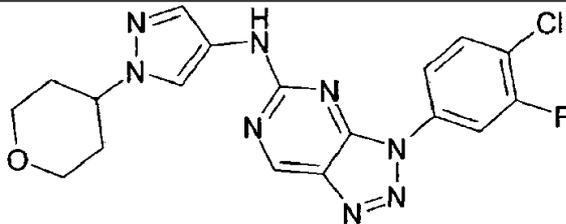
Compuesto No.	Estructura y/o nombre	Ejemplo analógico de prep.
	[3-(6-butoxi-piridin-3-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-[1-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il]-amina	
HPLC/MS (B) 2.45 min, [M+H] 436;		
¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] = 10.41 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.95 - 8.86 (m, 1H), 8.34 (dd, J=8.9, 2.8, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.11 (d, J=8.9, 1H), 4.41 - 4.34 (m, 3H), 3.99 - 3.92 (m, 2H), 3.54 - 3.44 (m, 2H), 2.09 - 1.99 (m, 2H), 1.96 - 1.85 (m, 2H), 1.81 - 1.71 (m, 2H), 1.52 - 1.40 (m, 2H), 0.96 (t, J=7.4, 3H)		
"A48"		4
1-(4-(5-[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-ilamino]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-fenil)-pirrolidin-2-ona		
HPLC/MS (A) 1.33 min, [M+H] 459;		
¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] = 10.40 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.15 (m, 3H), 8.00 (d, J=8.5, 3H), 7.59 (s, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.95 (t, J=7.0, 2H), 2.89 (d, J=11.0, 2H), 2.57 (t, J=8.0, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.13 (dt, J=15.1, 7.6, 2H), 2.05 (m, 4H), 1.89 (m, 2H)		
"A52"		4
[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazo[4-il]-[3-quinolin-3-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-amina		
HPLC/MS (B) 1.77 min, [M+H] 427;		
¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] = 10.49 (s, 1H), 9.66 (d, J=2.6, 1H), 9.45 (s, 1H), 9.13 (d, J=2.8, 1H), 8.27 - 8.16 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.97 - 7.87 (m, 1H), 7.85 - 7.74 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 4.18 - 4.10 (m, 1H), 2.97 (s, 2H), 2.48 - 2.33 (m, 4H), 2.32 - 2.18 (m, 1H), 2.10 - 1.89 (m, 3H), 1.27 - 1.11 (m, 1H)		
"A54"		4

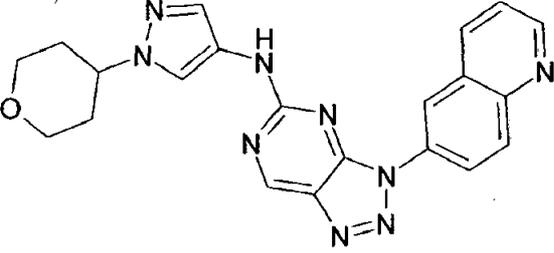
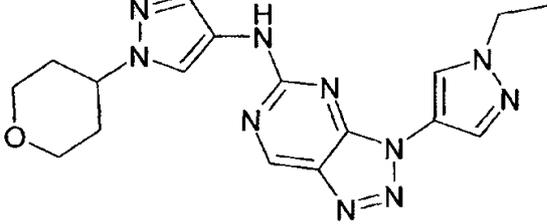
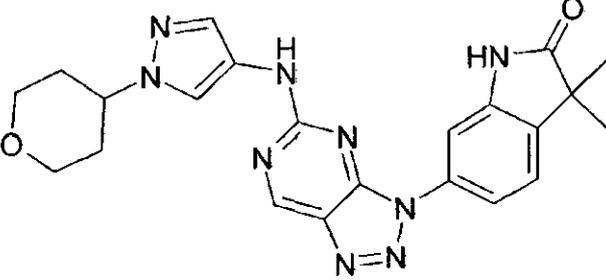
Compuesto No.	Estructura y/o nombre	Ejemplo analógico de prep.
	[3-(4-etoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-[1-(2-pirazol-1-il-etilo)-1H-pirazol-4-il]-amina	
HPLC/MS (B) 2.47 min, [M+H] 417;		
¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] = 10.33 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 7.99 - 7.92 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.45 - 7.37 (m, 2H), 7.29 - 7.22 (m, 2H), 6.11 (s, 1H), 4.57 - 4.48 (m, 4H), 4.17 (q, J=6.9, 2H), 1.41 (t, J=6.9, 3H)		
"A55"		3
	[3-(6-butoxi-piridin-3-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-[1-(2-piperidin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-amina	
HPLC/MS (B) 1.78 min, [M+H] 463;		
¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] = 10.40 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.91 - 8.79 (m, 1H), 8.34 (dd, J=8.8, 2.7, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.12 (d, J=8.9, 1H), 4.38 (t, J=6.7, 2H), 4.10 (t, J=7.2, 2H), 2.88 (d, J=12.1, 2H), 2.41-2.31 (m, 1H), 1.81 - 1.71 (m, 2H), 1.69 (q, J=7.0, 2H), 1.59 (d, J=12.3, 2H), 1.53 - 1.41 (m, 2H), 1.24 (s, 2H), 1.11 - 0.98 (m, 2H), 0.97 (t, J=7.4, 3H)		
"A59"		4
	N-(5-{5-[1-((trans)-2-hidroximetil)-ciclopropilmetil]-1H-pirazol-4-ilamino]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina-3-il}-piridin-2-il)-acetamida	
HPLC/MS (B) 1.60 min, [M+H]421;		
¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] = 10.81 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 9.05 (d, J=2.6, 1H), 8.50 - 8.33 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.46 (t, J=5.4, 1H), 4.10 - 4.03 (m, 1H), 3.93 - 3.85 (m, 1H), 3.28 - 3.23 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.14 - 0.98 (m, 2H), 0.53 - 0.42 (m, 2H)		
"A60"		4
	((trans)-2-{4-[3-(6-amino-piridin-3-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-pirazol-1-ilmetil}-ciclopropil)-metanol	
HPLC/MS (C) 1.52 min, [M+H] 379		

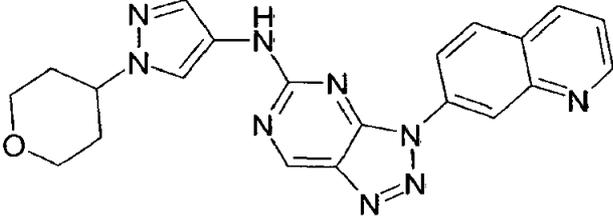
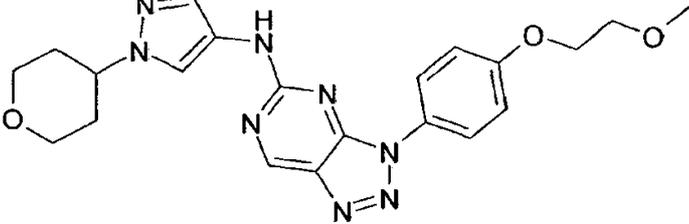
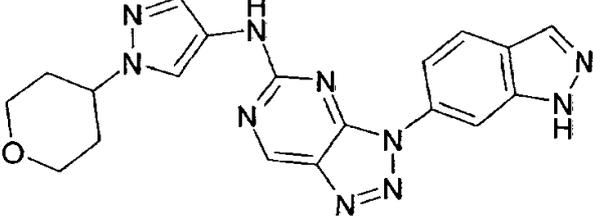
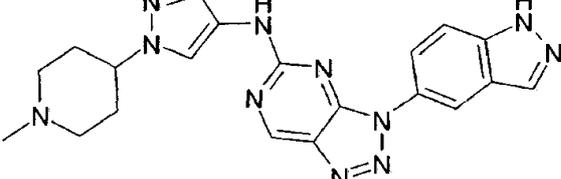
Compuesto No.	Estructura y/o nombre	Ejemplo analógico de prep.
"A65"		4
{3-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)-[1-(2-pirazol-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-amina		
HPLC/MS (C) 2.32 min, [M+H] 447;		
¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] = 10.33 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.01 - 7.92 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.45 - 7.37 (m, 2H), 7.29 (d, J=8.5, 2H), 6.11 (s, 1H), 4.57 - 4.49 (m, 4H), 4.27 - 4.20 (m, 2H), 3.77 - 3.70 (m, 2H), 3.35 (s, 3H)		
"A67"		4
3-[5-[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-ilamino]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-benzamida		
HPLC/MS (C) 1.38 min, [M+H] 419;		
¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] = 10.46 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.30 - 8.13 (m, 4H), 8.06 (d, J=7.6, 1H), 7.78 (t, J=7.9, 1H), 7.58 (s, 2H), 4.19 (m, 1H), 2.90 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.17 (m, 2H), 1.97 (m, 4H)		
"A69"		4
4-[5-[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-ilamino]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-benzamida		
HPLC/MS (C) 1.33 min, [M+H] 419;		
¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] = 10.45 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.27 (d, J=8.5, 2H), 8.19 (d, J=8.5, 2H), 8.13 (d, J=9.5, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 4.13 (m, 1H), 2.93 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.18 (m, 2H), 2.12 - 1.87 (m, 4H)		

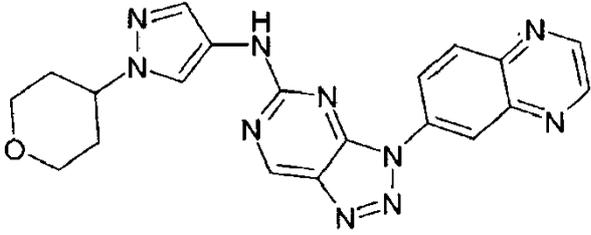
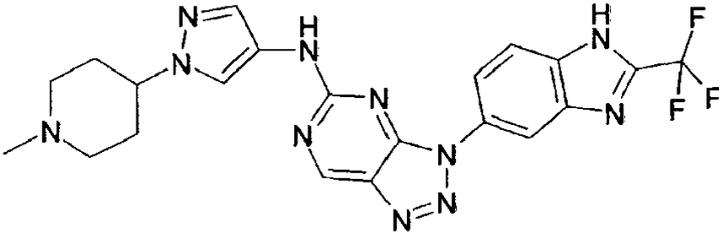
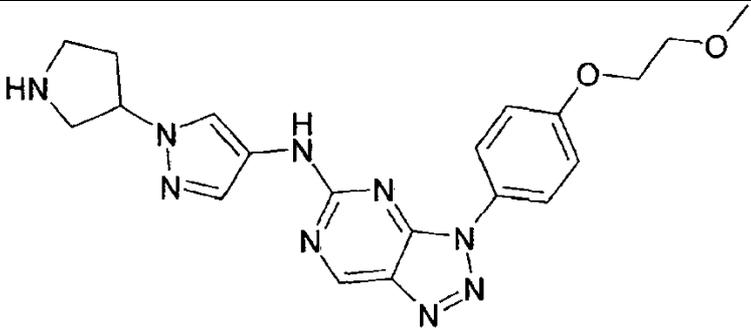
Compuesto No.	Estructura y/o nombre	Ejemplo analógico de prep.
"A73"		4
[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-(3-quinolin-7-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)-amina		
HPLC/MS (C) 1.49 min, [M+H] 463;		
¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] = 10.51 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 9.06 (d, J=2.9, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.51 (d, J=5.2, 1H), 8.43 (d, J=8.8, 1H), 8.34 - 8.25 (m, 2H), 7.67 (dd, J=8.2, 4.1, 1H), 7.61 (s, 1H), 4.18 - 4.09 (m, 1H), 2.86 (d, J=11.3, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.11 - 1.92 (m, 6H)		
"A74"		4
sal de formiato de 5-fluoro-2-{5-[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-ilamino]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il}-benzonitrilo		
HPLC/MS (C) 1.47 min, [M+H] 419		
"A75"		4
[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-(3-quinolin-6-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)-amina		
HPLC/MS (C) 1.47 min, [M+H] 427;		
¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] = 10.48 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 9.07 - 9.01 (m, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.61 (d, J=8.4, 1H), 8.57 - 8.51 (m, 1H), 8.33 (d, J=9.1, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.69 (dd, J=8.3, 4.2, 1H), 7.66 (s, 1H), 4.18 - 4.10		
(m, 1H), 2.97 - 2.91 (m, 2H), 234 (s, 3H), 2.28 - 2.23 (m, 2H), 2.08 - 2.01 (m, 2H), 2.01 - 1.89 (m, 2H)		

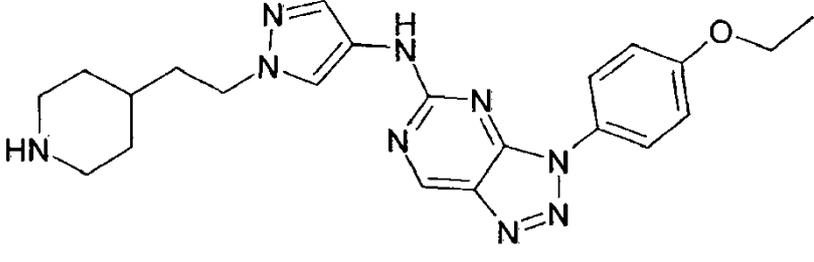
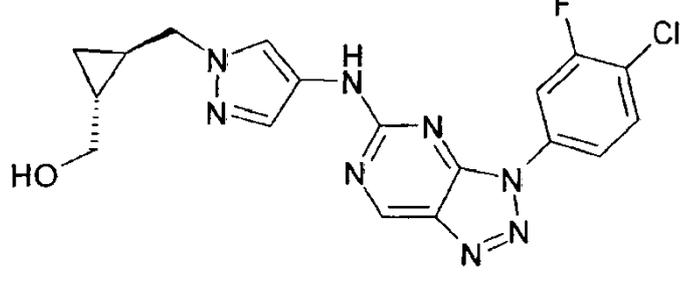
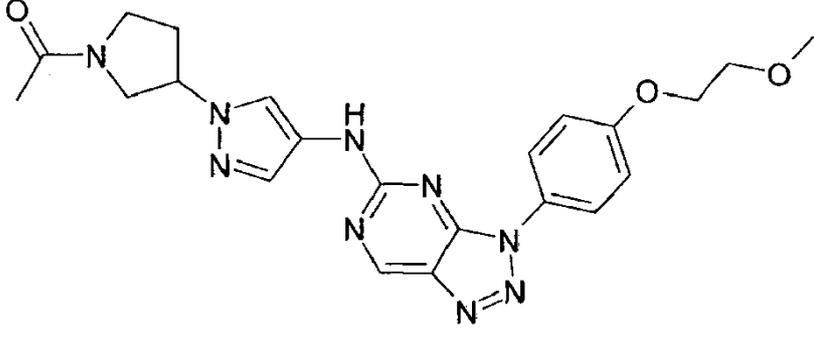
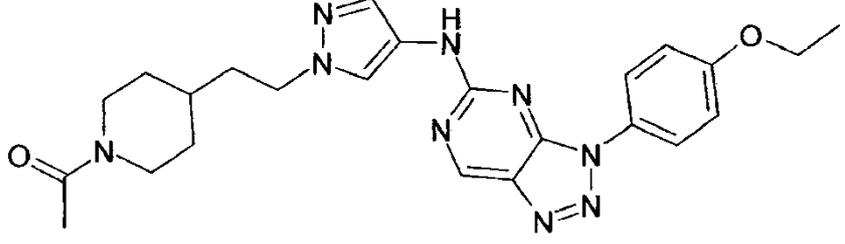
Compuesto No.	Estructura y/o nombre	Ejemplo analógico de prep.
"A76"		4
<p>{1-[1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-il}-[3-(2-metoxi-piridin-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-amina</p>		
<p>HPLC/MS (C) 1.55 min, [M+H] 401;</p>		
<p>¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 10.52 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.43 (d, J=5.7, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.86 - 7.81 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.18 - 4.08 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.48 (t, J=5.7, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.04 (d, J=11.0, 2H), 2.57 (t, J=5.6, 2H), 2.21 (t, J=11.7, 2H), 2.10 - 2.03 (m, 2H), 2.02 - 1.92 (m, 2H)</p>		
"A77"		4
<p>[3-(5-metoxi-piridin-2-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-amina</p>		
<p>HPLC/MS (C) 1.36 min, [M+H] 407;</p>		
<p>¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 9.39 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 - 7.96 (m, 2H), 7.90 - 7.83 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 4.48 - 4.38 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.56 - 3.50 (m, 2H), 3.21 - 3.10 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.32 - 2.21 (m, 4H)</p>		
"A78"		4
<p>[3-(2-metoxi-piridin-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-[1-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il]-amina</p>		
<p>HPLC/MS (C) 2.01 min, [M+H] 394;</p>		
<p>¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 10.52 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.43 (d, J=5.7, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.85 - 7.80 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 4.46 - 4.36 (m, 1H), 4.05 - 3.99 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.56 - 3.45 (m, 2H), 2.09 - 1.91 (m, 4H)</p>		

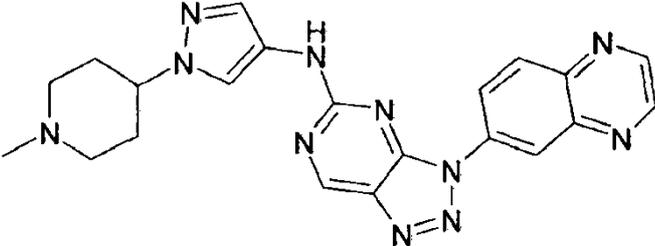
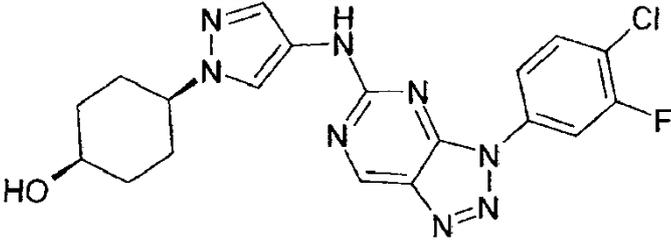
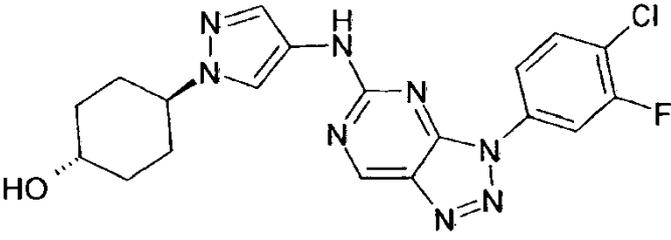
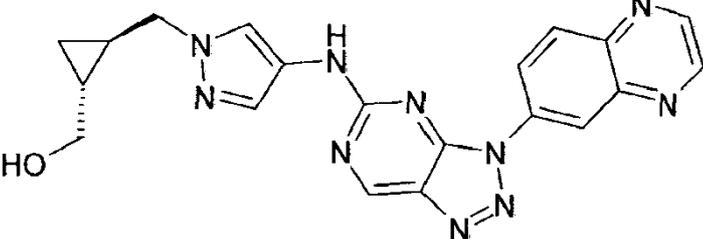
Compuesto No.	Estructura y/o nombre	Ejemplo analógico de prep.
"A79"		4
<p>[3-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-[1-(1-metil-piperidina)-4-il]-1H-pirazol-4-il]-amina</p>		
<p>HPLC/MS (C) 1.36 min, [M+H] 394;</p>		
<p>¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 10.36 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.11 - 7.99 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 4.34 - 4.22 (m, 3H), 3.32 - 3.14 (m, 4H), 2.51 (s, 3H), 2.19 - 2.02 (m, 4H), 1.48 (t, J=7.3, 3H)</p>		
"A80"		4
<p>4-{5-[1-(tetrahydro-piran-4-il)-1H-pirazol-4-ilamino]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il}-benzamida</p>		
<p>HPLC/MS (C) 1.63 min, [M+H] 406;</p>		
<p>¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 10.44 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.30 - 8.16 (m, 4H), 8.16 - 8.08 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.43 - 4.35 (m, 1H), 4.03 - 3.95 (m, 2H), 3.54 - 3.44 (m, 2H), 2.09 - 2.00 (m, 2H), 1.97-1.86 (m, 2H)</p>		
"A81"		4
<p>[3-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-[1-(tetrahydro-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il]-amina</p>		
<p>HPLC/MS (C) 2.73 min, [M+H] 415;</p>		
<p>¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 10.48 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.32 (d, J=9.9, 1H), 8.16 - 8.04 (m, 2H), 7.94 (t, J=8.4, 1H), 7.66 (s, 0H), 4.44 - 4.36 (m, 1H), 4.02 - 3.95 (m, 3H), 3.55 - 3.44 (m, 3H), 2.07 - 1.87 (m, 5H)</p>		

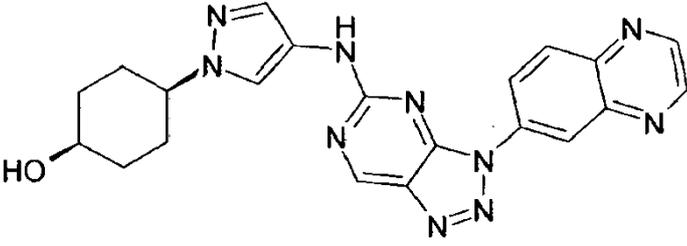
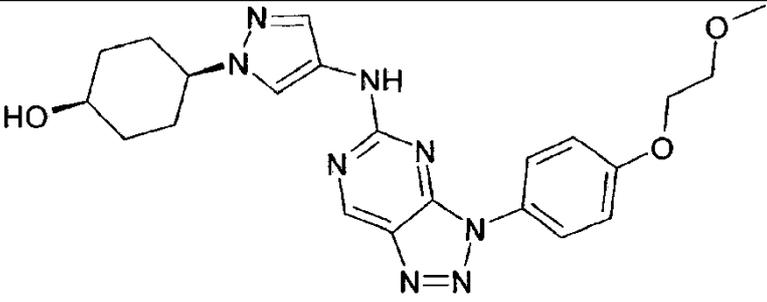
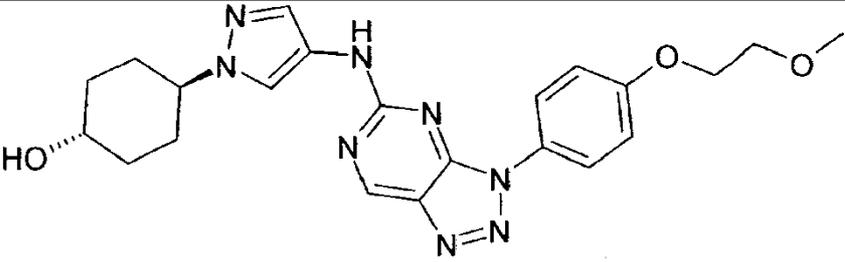
Compuesto No.	Estructura y/o nombre	Ejemplo analógico de prep.
"A82"		4
(3-quinolin-6-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)-[1-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il]-amina		
HPLC/MS (C) 2.11 min, [M+H] 414		
"A83"		4
[3-(1-etil-1H-pirazo[4-il]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)-[1-(tetrahidro-pirano)-4-il]-1H-pirazol-4-il]-amina		
HPLC/MS (C) 1.73 min, [M+H] 381;		
¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] = 10.34 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.14 - 8.05 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 4.44 - 4.34 (m, 1H), 4.29 (q, J=7.3, 2H), 4.01 - 3.93 (m, 2H), 3.53 - 3.43 (m, 2H), 2.06 - 1.86 (m, 4H), 1.48 (t, J=7.3, 3H)		
"A85"		4
3,3-dimetil-6-{5-[1-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-pirazol-4-ilamino]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina-3-il}-1,3-dihidro-indol-2-ona		
HPLC/MS (C) 1.87 min, [M+H] 446;		
¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] = 10.63 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.70 (dd, J=7.9, 1.9, 1H), 7.59 (d, J=8.0, 2H), 7.51 (s, 1H), 4.41 - 4.31 (m, 1H), 4.00 - 3.90 (m, 2H), 3.46 (td, J=11.8, 2.0, 2H), 2.11 - 1.99 (m, 2H), 1.93 - 1.78 (m, 2H), 1.34 (s, 6H)		

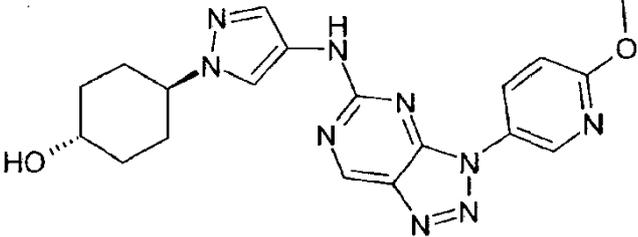
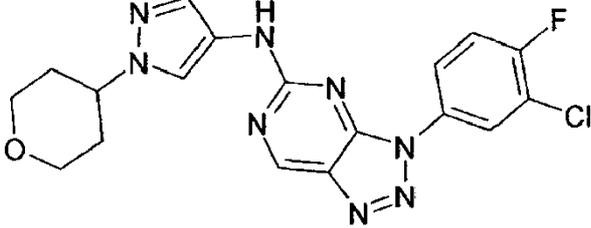
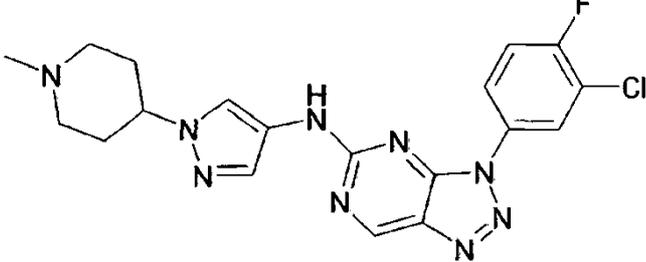
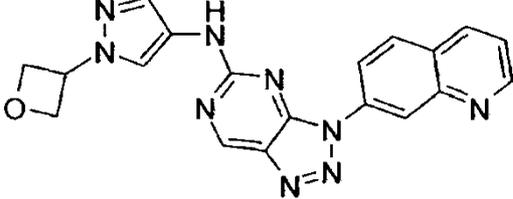
Compuesto No.	Estructura y/o nombre	Ejemplo analógico de prep.
"A86"		4
<p>(3-quinolin-7-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)-[1-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il]-amina</p>		
<p>HPLC/MS (C) 2.25 min, [M+H] 414;</p>		
<p>¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 10.53 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 9.08 - 9.00 (m, 2H), 8.55 - 8.51 (m, 1H), 8.46 - 8.40 (m, 1H), 8.34 - 8.27 (m, 2H), 7.67 (dd, J=8.3, 4.2, 1H), 7.62 (s, 1H), 4.47 - 4.38 (m, 1H), 4.01 - 3.94 (m, 2H), 3.55 - 3.45 (m, 2H), 2.08 - 1.94 (m, 4H)</p>		
"A87"		4
<p>{3-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)-[1-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il]-amina</p>		
<p>HPLC/MS (C) 2.34 min, [M+H] 437;</p>		
<p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 10.37 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.00 (d, J=8.9, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.25 (d, J=8.6, 2H), 4.43 - 4.33 (m, 1H), 4.25 - 4.18 (m, 2H), 4.01 - 3.93 (m, 2H), 3.75 - 3.69 (m, 2H), 3.55 - 3.44 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.08 - 1.98 (m, 2H), 1.96 - 1.82 (m, 2H)</p>		
"A92"		4
<p>[3-(1H-indazol-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)-[1-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il]-amina</p>		
<p>HPLC/MS (C) 1.74 min, [M+H] 403;</p>		
<p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 13.42 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.47 (d, J=1.4, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.04 (d, J=8.9, 1H), 7.84 (d, J=8.9, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.01 - 3.85 (m, 3H), 3.46 (td, J=11.7, 2.0, 2H), 2.04 - 1.95 (m, 2H), 1.87 - 1.79 (m, 2H)</p>		
"A93"		4

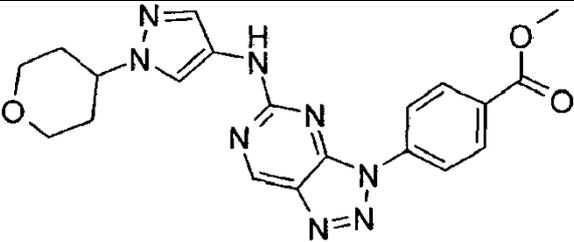
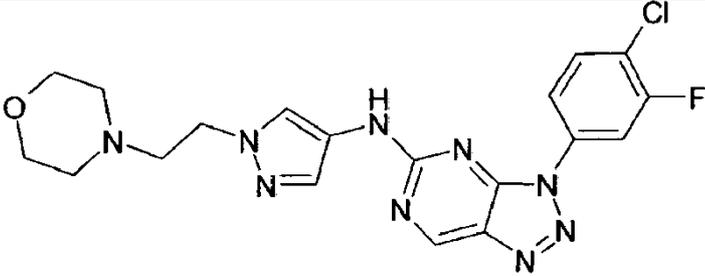
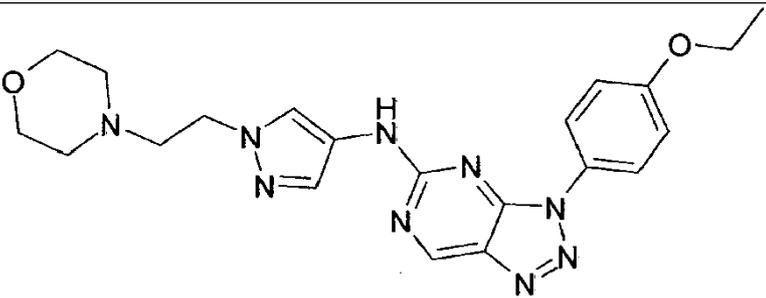
Compuesto No.	Estructura y/o nombre	Ejemplo analógico de prep.
	[3-(1H-indazol-5-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-amina	
HPLC/MS (C) 1.40 min, [M+H] 416		
"A94"		4
	(3-quinoxalin-6-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)-[1-(tetrahydro-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il]-amina	
HPLC/MS (C) 2.24 min, [M+H] 415;		
¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] = 10.55 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 9.10 - 9.00 (m, 3H), 8.73 - 8.64 (m, 1H), 8.40 (d, J=9.1, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 4.47 - 4.35 (m, 1H), 4.01 - 3.95 (m, 2H), 3.57 - 3.43 (m, 2H), 2.06 - 1.97 (m, 4H)		
"A95"		4
	[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-[3-(2-trifluorometil-1H-benzimidazol-5-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-amina	
HPLC/MS (C) 1.52 min, [M+H] 484;		
¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] = 10.42 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.45 (d, J=1.5, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.07 (dd, J=8.8, 2.0, 1H), 7.98 (d, J=8.8, 1H), 7.63 (s, 1H), 4.25 - 4.11 (m, 1H), 3.03 (d, J=10.9, 2H), 2.43 - 2.33 (m, 5H), 2.16 - 2.06 (m, 2H), 2.03 - 1.92 (m, 2H)		
"A96"		3
	{3-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il}-[1-pirrolidin-3-il-1H-pirazol-4-il]-amina	
HPLC/MS (C) 1.78 min, [M+H] 422;		
¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] = 10.43 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 9.14 (s, 2H), 8.10 (s, 1H), 8.00 (d, J=8.4, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.27 (d, J=7.8, 2H), 5.19 - 5.11 (m, 1H), 4.26 - 4.17 (m, 2H), 3.76 - 3.69 (m, 2H), 3.62 (dd, J=12.4, 7.2, 1H), 3.51 (dd, J=12.4, 4.0, 1H), 3.44 - 3.26 (m, 4H), 2.46 - 2.35 (m, 1H), 2.30 - 2.20 (m, 1H)		

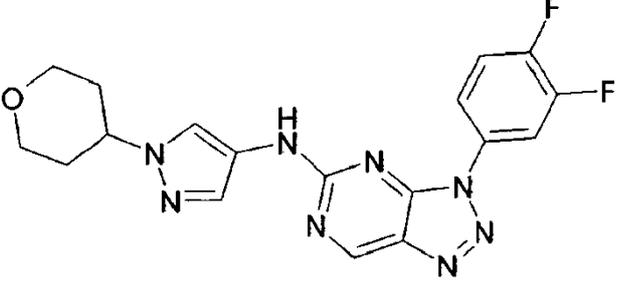
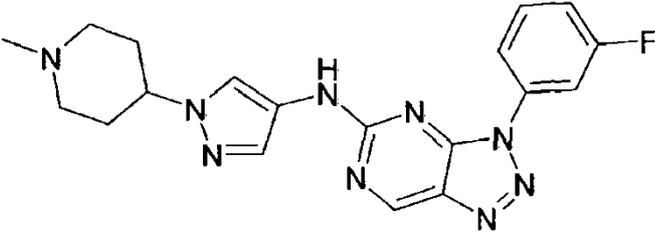
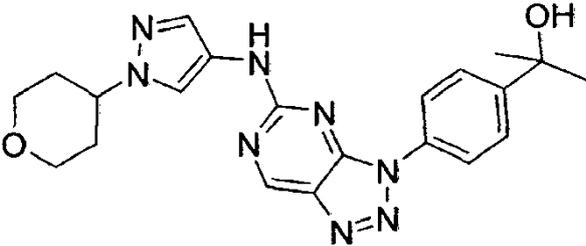
Compuesto No.	Estructura y/o nombre	Ejemplo analógico de prep.
"A97"		3
<p>[3-(4-etoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-[1-(2-piperidin-4-il-etilo)-1H-pirazol-4-il]-amina</p>		
<p>HPLC/MS (C) 1.93 min, [M+H] 434;</p>		
<p>¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 10.38 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.50 (br, 2H), 8.00 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.23 (d, J=8.1, 2H), 4.15 (q, J=6.4, 4H), 3.19 (d, J=12.0, 2H), 2.76 (t, J=11.7, 2H), 1.83 - 1.71 (m, 4H), 1.49 - 1.27 (m, 7H)</p>		
"A98"		4
<p>((trans)-2-{4-[3-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il-amino]-pirazol-1-il-metil}-ciclopropil)-metanol</p>		
<p>HPLC/MS (C) 2.13 min, [M+H] 415</p>		
"A99"		4
<p>1-[3-(4-{3-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il-amino]-pirazol-1-il)-pirrolidin-1-il]-etanona</p>		
<p>HPLC/MS (C) 2.16 min, [M+H] 464</p>		
"A100"		4

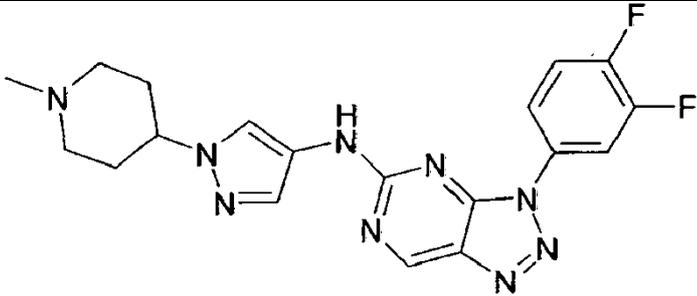
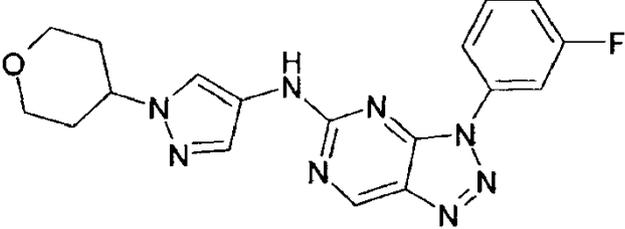
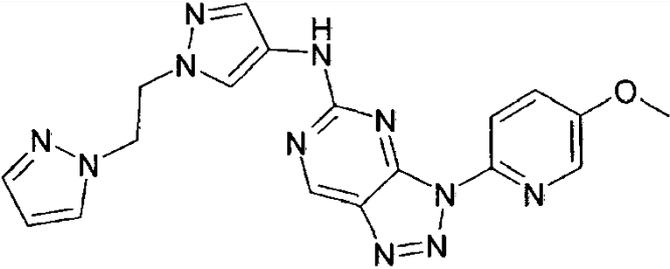
Compuesto No.	Estructura y/o nombre	Ejemplo analógico de prep.
	1-[4-(2-{4-[3-(4-etoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-pirazol-1-il}-etil)-piperidin-1-il]-etanona	
HPLC/MS (C) 2.45 min, [M+H] 476		
"A101"		4
	[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-(3-quinoxalin-6-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)-amina	
HPLC/MS (C) 1.49 min, [M+H] 428;		
¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] = 10.53 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 9.11 - 9.02 (m, 3H), 8.68 (dd, J=9.3, 2.4, 1H), 8.40 (d, J=9.1, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.62 (d, J=0.5, 1H), 4.20-4.07 (m, 1H), 2.89 (d, J=11.1, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.16 - 1.92 (m, 6H)		
"A102"		4
	4-(4-[3-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-pirazol-1-il]-ciclohexanol	
HPLC/MS (C) 2.62 min, [M+H] 429		
"A103"		4
	4-(4-[3-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-pirazol-1-il]-ciclohexanol	
HPLC/MS (C) 2.49 min, [M+H] 429		
"A104"		4

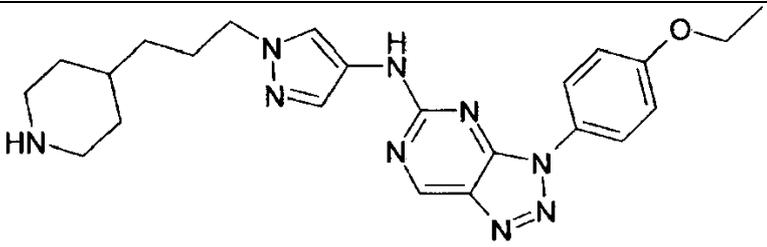
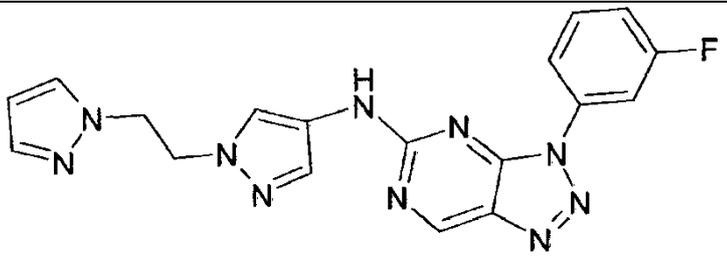
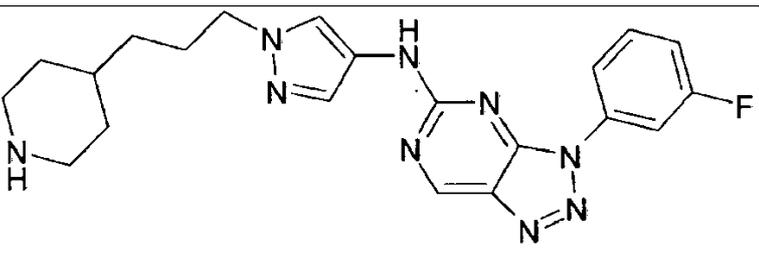
Compuesto No.	Estructura y/o nombre	Ejemplo analógico de prep.
	<chem>{(trans)-2-[4-(3-quinoxalin-6-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-pirazol-1-ilmetil]-ciclopropilo}-metanol</chem>	
HPLC/MS (C) 1.78 min, [M+H] 417		
"A105"		4
	4-[4-(3-quinoxalin-6-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-pirazol-1-il]-ciclohexanol	
HPLC/MS (C) 1.85 min, [M+H] 429		
"A107"		4
	4-(4-{3-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-pirazol-1-il)-ciclohexanol	
HPLC/MS (C) 2.29 min, [M+H] 451;		
¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] = 10.37 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.03 (d, J=8.4, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.27 (d, J=8.3, 2H), 4.49 (s, 1H), 4.25 - 4.21 (m, 2H), 4.16 - 4.09 (m, 1H), 3.86 (s, 1H), 3.74 - 3.70 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.14 - 2.06 (m, 2H), 1.85 - 1.71 (m, 4H), 1.66 - 1.58 (m, 2H)		
"A108"		4
	4-(4-{3-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-pirazol-1-il)-ciclohexanol	
HPLC/MS (C) 2.20 min, [M+H] 451;		
¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] = 10.34 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.06 - 7.96 (m, 3H), 7.59 (s, 1H), 7.24 (d, J=8.8, 2H), 4.64 (d, J=4.2, 1H), 4.24 - 4.20 (m, 2H), 4.12 - 4.04 (m, 1H), 3.74 - 3.71 (m, 1H), 3.54 - 3.46 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.09 - 1.90 (m, 4H), 1.71 (dd, J=23.2, 11.4, 2H), 1.37 (q, J=10.7, 2H)		

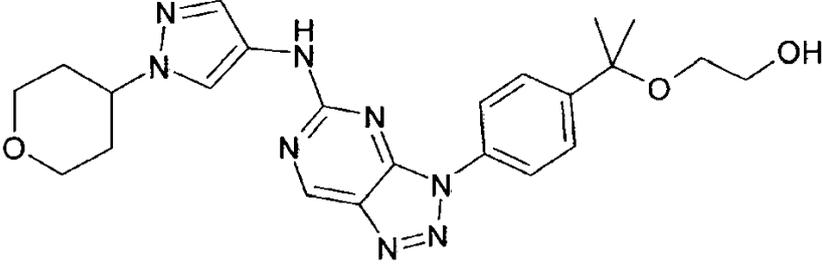
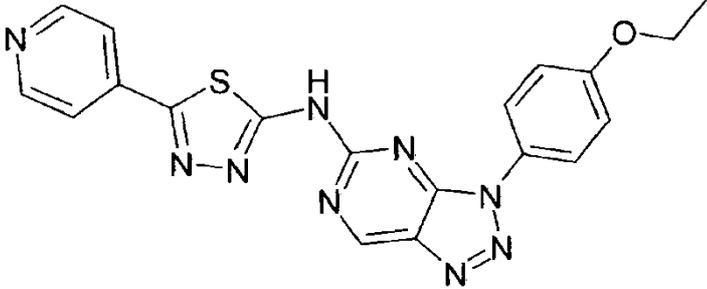
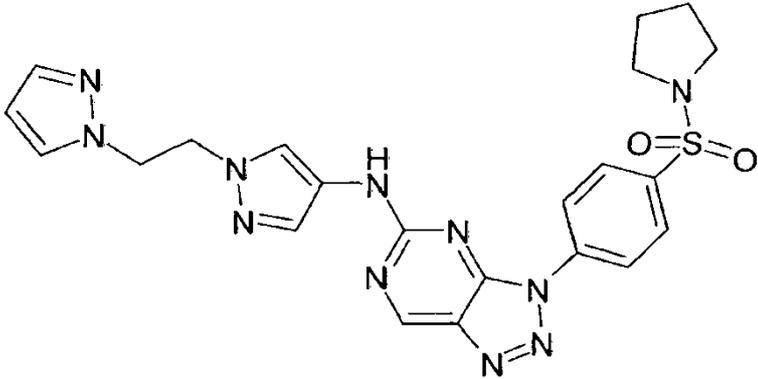
Compuesto No.	Estructura y/o nombre	Ejemplo analógico de prep.
"A109"		4
4-{4-[3-(6-metoxi-piridin-3-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-pirazol-1-il}-ciclohexanol		
HPLC/MS (C) 2.15 min, [M+H] 408		
"A110"		4
[3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-[1-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il]-amina		
HPLC/MS (C) 2.69 min, [M+H] 415		
"A111"		4
[3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-amina		
HPLC/MS (C) 1.92 min, [M+H] 428		
"A112"		4
(1-oxetan-3-il-1H-pirazol-4-il)-(3-quinolin-7-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)-amina		
HPLC/MS (B) 1.81 min, [M+H] 386;		
¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] = 10.60 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.99 (d, J=1.4, 1H), 8.54 (d, J=8.2, 1H), 8.47 (dd, J=8.8, 2.1, 1H), 8.34, m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.68 (dd, J=8.1, 4.1, 1H), 5.61 (m, 1H), 4.96 (m, 4H)		

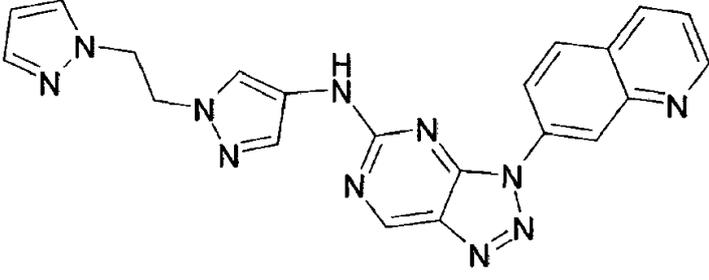
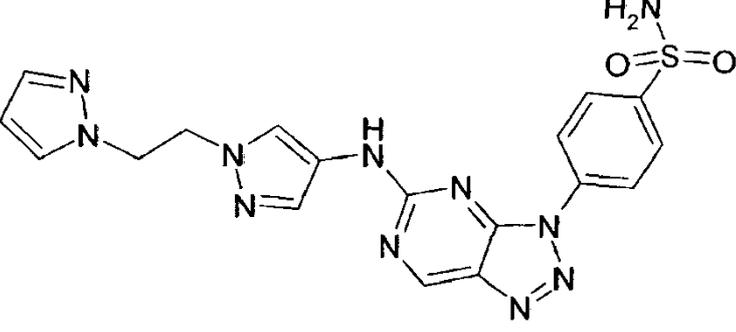
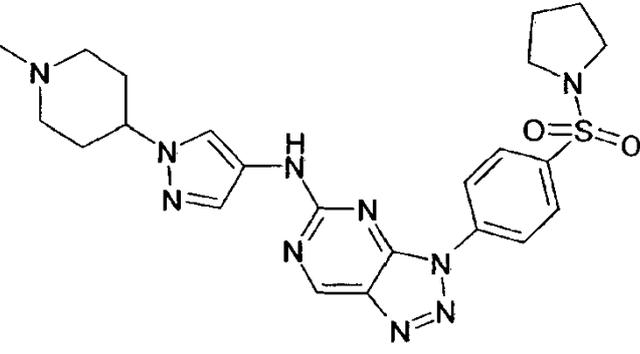
Compuesto No.	Estructura y/o nombre	Ejemplo analógico de prep.
"A113"		4
metil éster del ácido 4-{5-[1-(tetrahydro-piran-4-il)-1H-pirazol-4-ilamino]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il}-benzoico		
HPLC/MS (B) 2.10 min, [M+H] 421;		
¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] = 10.49 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.37 (d, J=8.4, 2H), 8.27 (d, J=8.3, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 4.41 (m, 1H), 4.00 (dd, J=11.1, 3.1, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.52 (t, J=11.2, 2H), 2.08 (d, J=11.7, 2H), 1.93 (qd, J=12.1, 4.3, 2H)		
"A114"		4
[3-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-[1-(2-morfolin-4-il)-etil]-1H-pirazol-4-il-amina		
HPLC/MS (B) 1.70 min, [M+H] 444;		
¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] = 10.46 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.29 (d, J=10.5, 1H), 8.17 - 8.00 (m, 2H), 7.95 (t, J=8.4, 1H), 7.64 (s, 1H), 4.23 (t, J=6.6, 2H), 3.63 - 3.41 (m, 4H), 2.71 (t, J=6.6, 2H), 2.45 - 2.35 (m, 4H)		
"A115"		4
[3-(4-etoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-[1-(2-morfolin-4-il)-etil]-1H-pirazol-4-il-amina		
HPLC/MS (C) 1.61 min, [M+H] 436;		
¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] = 10.34 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.01 - 7.94 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.24 (d, J=8.5, 2H), 4.22 (t, J=6.5, 2H), 4.15 (q, J=7.0, 2H), 3.58 - 3.53 (m, 4H), 2.69 (t, J=6.7, 2H), 2.42 - 2.36 (m, 4H), 1.39 (t, J=7.0, 3H)		

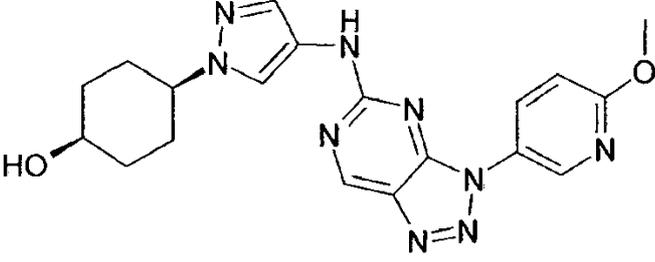
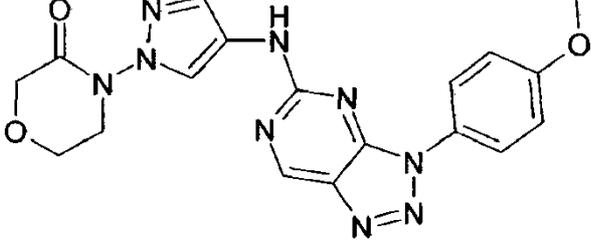
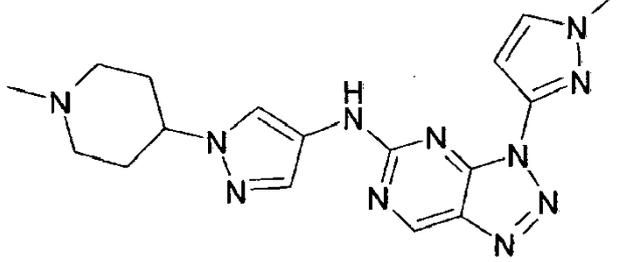
Compuesto No.	Estructura y/o nombre	Ejemplo analógico de prep.
"A116"		4
	[3-(3,4-difluoro-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-[1-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il]-amina	
HPLC/MS (C) 2.57 min, [M+H] 399;		
¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] = 10.45 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.34 - 8.28 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.05 - 7.99 (m, 1H), 7.83 - 7.75 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 4.43 - 4.34 (m, 1H), 4.01 - 3.94 (m, 2H), 3.53 - 3.45 (m, 2H), 2.06 - 1.98 (m, 2H), 1.97 - 1.86 (m, 2H)		
"A118"		4
	[3-(3-fluoro-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-amina	
HPLC/MS (C) 1.79 min, [M+H] 394;		
¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] = 10.44 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.14 - 8.07 (m, 2H), 8.07 - 8.02 (m, 1H), 7.77 - 7.70 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 1H), 4.13 - 4.04 (m, 1H), 2.91 - 2.84 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.12 - 2.00 (m, 4H), 1.98 - 1.87 (m, 2H)		
"A119"		6
	2-(4-{5-[1-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il-amino]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il}-fenil)-propan-2-ol	
HPLC/MS (B) 1.87 min, [M+H] 421;		
¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] = 10.41 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.05 (d, J=8.3, 2H), 7.78 (d, J=8.3, 2H), 7.62 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.38 (m, 1H), 3.99 (dd, J=11.2, 3.1, 2H), 3.49 (t, J=11.3, 2H), 2.06 (d, J=1.1.7, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.51 (s, 6H)		

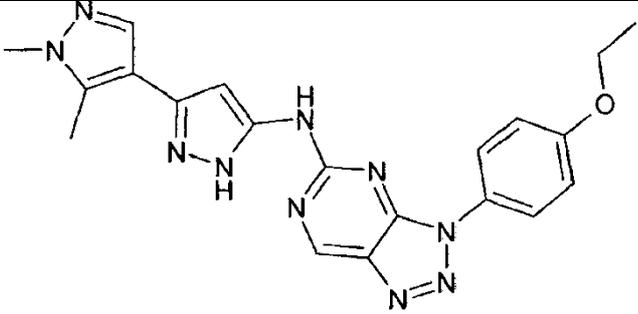
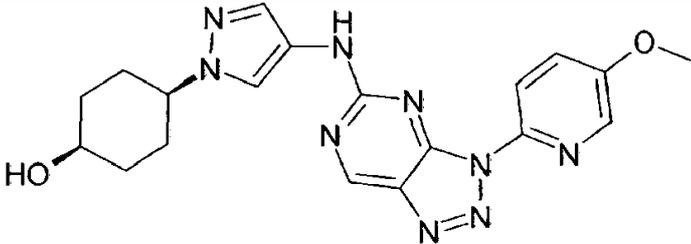
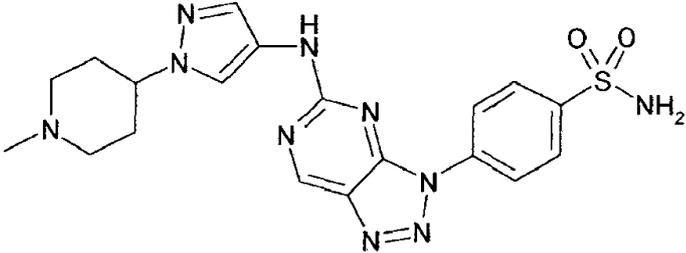
Compuesto No.	Estructura y/o nombre	Ejemplo analógico de prep.
"A120"		4
[3-(3,4-difluoro-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-amina		
HPLC/MS (C) 1.61 min, [M+H] 412		
"A122"		4
[3-(3-fluoro-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-[1-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il]-amina		
HPLC/MS (B) 2.11 min, [M+H] 381;		
¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] = 10.45 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.18 - 8.02 (m, 3H), 7.78 - 7.70 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.42 (t, J=8.4, 1H), 4.44 - 4.34 (m, 1H), 4.02 - 3.94 (m, 2H), 3.56 - 3.43 (m, 2H), 2.09 - 1.99 (m, 2H),		
1.92 (qd, J=11.9, 4.4, 2H)		
"A124"		4
[3-(5-metoxi-piridin-2-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-[1-(2-pirazol-1-il)-etil]-1H-pirazol-4-il]-amina		
HPLC/MS (C) 2.07 min, [M+H] 404;		
¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] = 10.35 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.99 (d, J=8.8, 1H), 7.87 - 7.77 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.52 (s, 4H), 3.99 (s, 3H)		

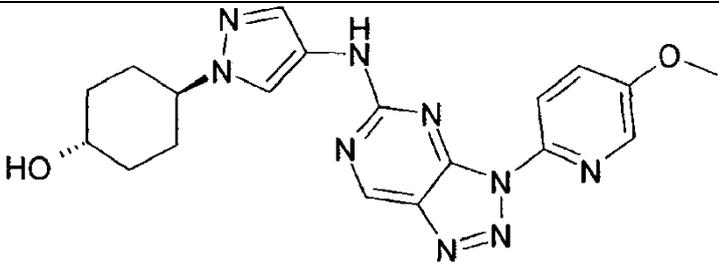
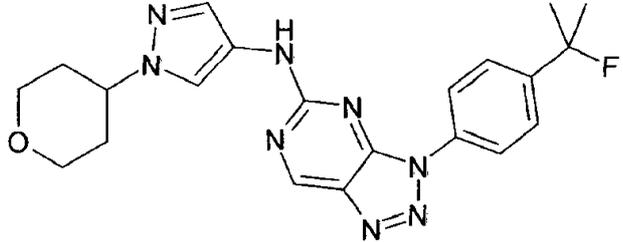
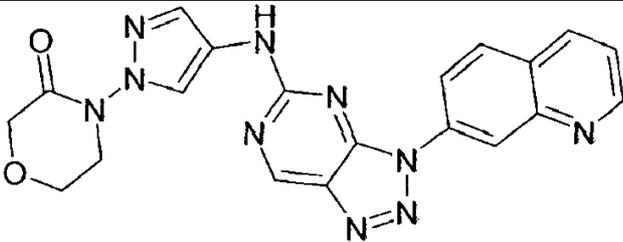
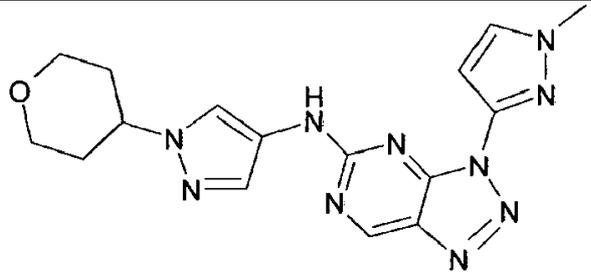
Compuesto No.	Estructura y/o nombre	Ejemplo analógico de prep.
"A125"		3
<p>[3-(4-etoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-[1-(3-piperidin-4-il-propilo)-1H-pirazol-4-il]-amina</p>		
<p>HPLC/MS (C) 1.96 min, [M+H] 448;</p>		
<p>¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 10.37 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.12 (d, J=6.6, 1H), 8.03 - 7.96 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.24 (d, J=8.2, 2H), 4.17 (q, J=6.9, 2H), 4.10 (t, J=6.8, 2H), 3.23 (d, J=12.2, 2H), 2.80 (dd, J=22.4, 11.1, 2H), 1.83 - 1.73 (m, 4H), 1.55 - 1.46 (m, 1H), 1.41 (t, J=7.0, 3H), 1.23 - 1.15 (m, 4H)</p>		
"A126"		4
<p>[3-(3-fluoro-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-[1-(2-pirazol-1-il-etilo)-1H-pirazol-4-il]-amina</p>		
<p>HPLC/MS (B) 2.04 min, [M+H] 391;</p>		
<p>¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 10.42 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.06 - 8.00 (m, 2H), 7.81 - 7.68 (m, 3H), 7.40 (d, J=34.4, 4H), 4.56 - 4.50 (m, 4H)</p>		
"A129"		3
<p>[3-(3-fluoro-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-[1-(3-piperidin-4-il-propilo)-1H-pirazol-4-il]-amina</p>		
<p>HPLC/MS (C) 1.93 min, [M+H] 422;</p>		
<p>¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 10.47 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.14 - 8.09 (m, 1H), 8.07 - 8.00 (m, 2H), 7.76 (dd, J=14.8, 7.7, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.41 (t, J=7.7, 1H), 4.10 (t, J=6.9, 2H), 3.23 (d, J=12.4, 2H), 2.80 (q, J=11.9, 2H), 1.84 - 1.71 (m, 4H), 1.55 - 1.46 (m, 1H), 1.25 - 1.15 (m, 4H)</p>		

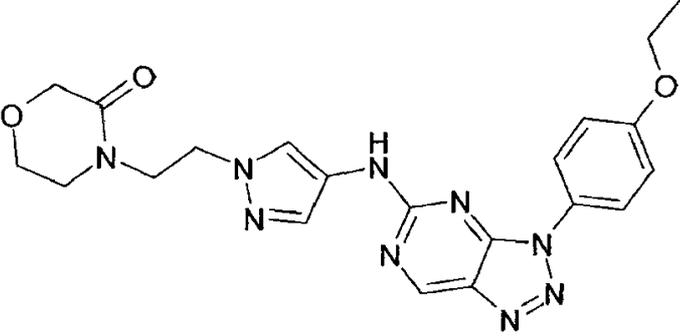
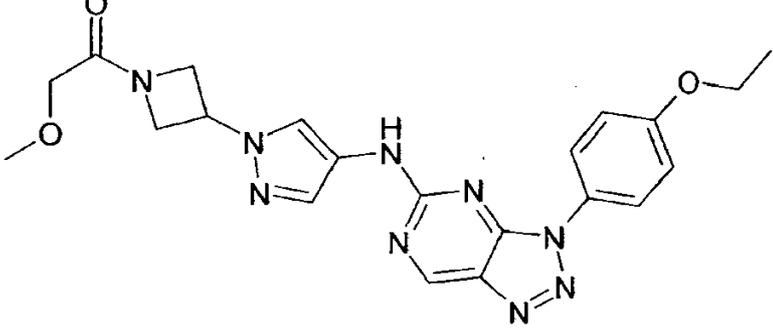
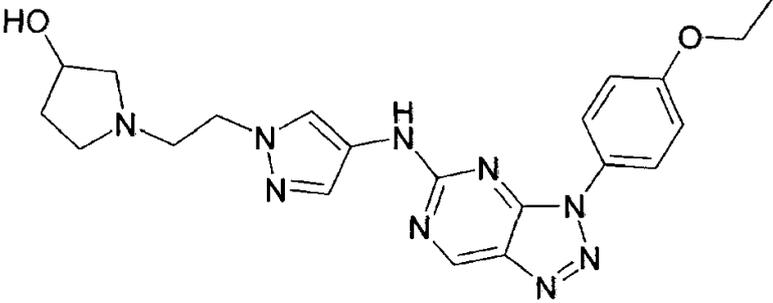
Compuesto No.	Estructura y/o nombre	Ejemplo analógico de prep.
"A130"		7
<p>2-[1-metil-1-(4-{5-[1-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-pirazol-4-ilamino]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-fenil]-etoxi]-etanol</p>		
<p>HPLC/MS (A) 1.66 min, [M+H] 465;</p>		
<p>¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 10.42 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.11 (d, J=8.2, 2H), 7.75 (d, J=8.2, 2H), 7.60 (s, 1H), 4.56 (t, J=5.5, 1H), 4.39 (m, 1H), 3.98 (dd, J=11.0, 3.0, 2H), 3.51 (m, 4H), 3.24 (t, J=5.6, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.55 (s, 6H)</p>		
"A132"		4
<p>[3-(4-etoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-(5-piridin-4-il-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina</p>		
<p>HPLC/MS (A) 1.43 min, [M+H] 418;</p>		
<p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 10.26 (s, 1H), 10.03 - 9.98 (m, 2H), 8.65 (s, 2H), 8.60 - 8.55 (m, 2H), 8.12 - 8.07 (m, 2H), 7.33 - 7.26 (m, 2H), 4.19 (q, J=6.9, 2H), 1.41 (t, J=6.9, 3H)</p>		
"A133"		4
<p>[1-(2-pirazol-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-[3-[4-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-amina</p>		
<p>HPLC/MS (C) 2.47 min, [M+H] 506;</p>		
<p>¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 10.48 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.44 (d, J=8.4, 3H), 8.19 (d, J=8.2, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.56 (s, 4H), 3.27 - 3.23 (m, 4H), 1.71 (t, J=6.7, 4H)</p>		

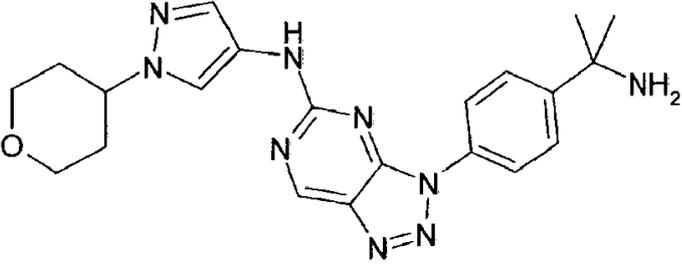
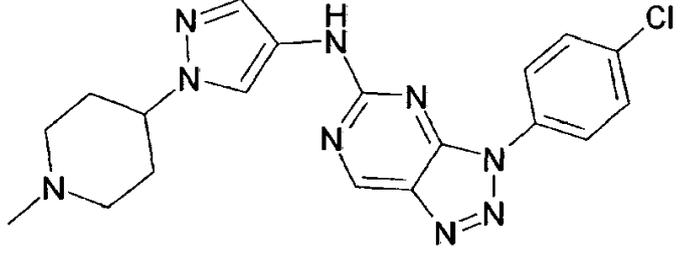
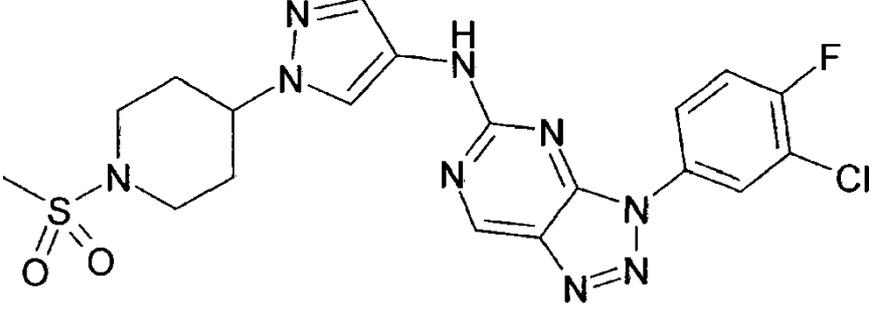
Compuesto No.	Estructura y/o nombre	Ejemplo analógico de prep.
"A134"		4
<p>[1-(2-pirazol-1-yl-ethyl)-1H-pirazol-4-yl]-[3-(quinolin-7-yl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-5-yl)-amino</p>		
<p>HPLC/MS (B) 1.84 min, [M+H] 424;</p>		
<p>¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 10.50 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 9.04 (dd, J=4.2, 1.7, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.55 (d, J=8.1, 1H), 8.44 (d, J=8.6, 1H), 8.35 (d, J=8.7, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.67 (dd, J=8.2, 4.2, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 4.61 (dd, J=15.6, 4.7, 4H)</p>		
"A135"		4
<p>4-{5-[1-(2-pirazol-1-yl-ethyl)-1H-pirazol-4-ylamino]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl}-benzenosulfonamida</p>		
<p>HPLC/MS (C) 2.04 min, [M+H] 452;</p>		
<p>¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 10.44 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.34 (d, J=9.3, 2H), 8.17 (d, J=9.3, 2H), 7.72 (d, J=13.6, 3H), 7.55 (s, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 4.55(s, 4H)</p>		
"A136"		4
<p>[1-(1-metil-piperidin-4-yl)-1H-pirazol-4-yl]-[3-[4-(pirrolidin-1-sulfonyl)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-yl)-amino</p>		
<p>HPLC/MS (B) 1.65 min, [M+H] 509</p>		

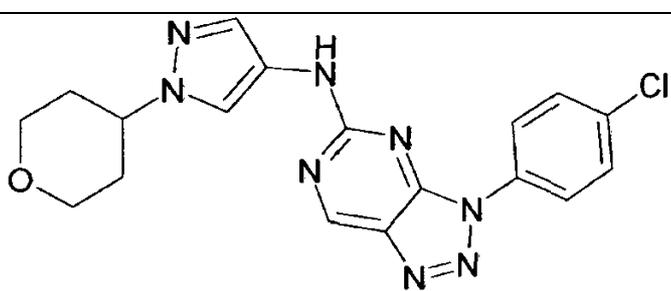
Compuesto No.	Estructura y/o nombre	Ejemplo analógico de prep.
"A137"		4
<p>4-{4-[3-(6-metoxi-piridin-3-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-pirazol-1-il}-ciclohexanol</p>		
<p>HPLC/MS (C) 2.24 min, [M+H] 408;</p>		
<p>¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 10.40 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.40 (d, J=8.6, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.18 (d, J=8.8, 1H), 4.46 (d, J=3.3, 1H), 4.14 - 4.07 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.84 (d, J=3.0, 1H), 2.10 (qd, J=12.4, 3.5, 2H), 1.86 - 1.53 (m, 6H)</p>		
"A138"		9
<p>4-{4-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-pirazol-1-il}-morfolin-3-ona</p>		
<p>HPLC/MS (B) 1.66 min, [M+H] 408;</p>		
<p>¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 10.46 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.01 (d, J=8.0, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.21 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.09 (t, J=5.1, 2H), 3.88 (m, 5H)</p>		
"A139"		4
<p>[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-[3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-amina</p>		
<p>HPLC/MS (C) 1.46 min, [M+H] 380</p>		

Compuesto No.	Estructura y/o nombre	Ejemplo analógico de prep.
"A140"		4
<p>(1',5'-dimetil-1H,1'H-[3,4']bipirazolil-5-il)-[3-(4-etoxifenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-amina</p>		
<p>HPLC/MS (A) 1.76 min, [M+H] 417;</p>		
<p>¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 12.43 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.01 - 7.96 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.20 - 7.16 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 4.16 (q, J=6.9, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.40 (t, J=6.9, 3H)</p>		
"A141"		4
<p>4-{4-[3-(5-metoxi-piridin-2-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-pirazol-1-il}-ciclohexanol</p>		
<p>HPLC/MS (C) 2.07 min, [M+H] 408;</p>		
<p>¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 10.40 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.07 (d, J=8.8, 1H), 7.81 (dd, J=8.7, 2.3, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.18 - 4.08 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.91 - 3.84 (m, 1H), 2.10 (qd, J=12.3, 3.3, 2H), 1.85 - 1.70 (m, 4H), 1.66 - 1.55 (m, 2H)</p>		
"A142"		4
<p>4-{5-[1-(1-metil)-piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-ilamino]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il}-bencenosulfonamida</p>		
<p>HPLC/MS (C) 1.59 min, [M+H] 455</p>		

Compuesto No.	Estructura y/o nombre	Ejemplo analógico de prep.
"A143"		4
4-{4-[3-(5-metoxi-piridin-2-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-pirazol-1-il}-ciclohexanol		
HPLC/MS (C) 1.99 min, [M+H] 408		
"A144"		8
{3-[4-(1-fluoro-1-metil-etil)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il}-[1-(tetrahidro)piran-4-il]-1H-pirazol-4-il]-amina		
HPLC/MS (A) 1.91 min, [M+H] 423		
"A145"		9
4-[4-(3-quinolin-7-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-pirazol-1-il]-morfolin-3-ona		
HPLC/MS (A) 1.56 min, [M+H] 429		
"A147"		4
[3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-[1-(tetrahidro)piran-4-il]-1H-pirazol-4-il]-amina		
HPLC/MS (C) 1.95 min, [M+H] 367		

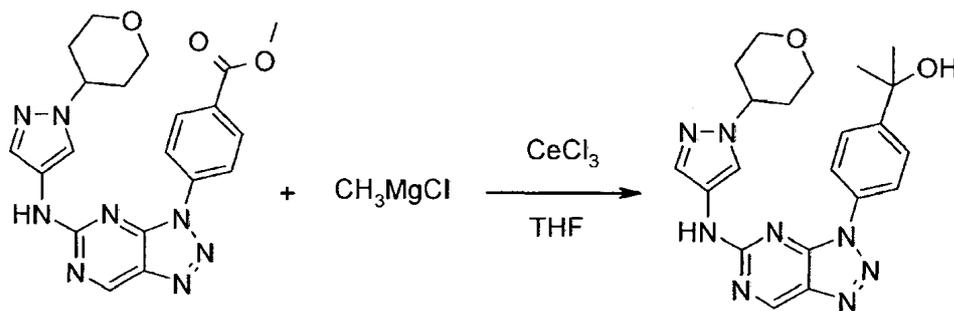
Compuesto No.	Estructura y/o nombre	Ejemplo analógico de prep.
"A149"		4
<p>4-(2-(4-[3-(4-etoxy-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-pirazol-1-il)-etil)-morfolin-3-ona</p>		
<p>HPLC/MS (A) 1.69 min, [M+H] 450;</p>		
<p>¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 10.40 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.06 - 7.96 (m, 3H), 7.66 (s, 1H), 7.26 (d, J=9.1, 2H), 4.29 (t, J=6.1, 2H), 4.16 (q, J=6.9, 2H), 3.94 - 3.88 (m, 2H), 3.66 (t, J=6.1, 2H), 3.63 - 3.58 (m, 2H), 3.01 - 2.93 (m, 2H), 1.39 (t, J=7.0, 3H)</p>		
"A150"		4
<p>1-(3-(4-[3-(4-etoxy-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)amino]-pirazol-1-il)-azetidín-1-il)-2-metoxi-etanona</p>		
<p>HPLC/MS (A) 1.73 min, [M+H] 450;</p>		
<p>¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 10.43 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.06 - 7.94 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.28 - 7.18 (m, 2H), 5.32 - 5.25 (m, 1H), 4.64 (t, J=8.9, 1H), 4.46 - 4.34 (m, 2H), 4.20 - 4.12 (m, 3H), 3.96 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 1.39 (t, J=6.9, 3H)</p>		
"A151"		4
<p>1-(2-(4-[3-(4-etoxy-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-pirazol-1-il)-etil)-pirrolidín-3-ol</p>		
<p>HPLC/MS (A) 1.41 min, [M+H] 436;</p>		

Compuesto No.	Estructura y/o nombre	Ejemplo analógico de prep.
¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] = 10.34 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.03 - 7.94 (m, 3H), 7.62 (s, 1H), 7.23 (d, J=8.6, 2H), 4.67 - 4.60 (m, 1H), 4.21 - 4.09 (m, 5H), 2.79 (t, J=6.6, 2H), 2.72 (dd, J=9.6, 6.3, 1H), 2.57 (q, J=7.7, 1H), 2.48 - 2.43 (m, 1H), 2.30 (dd, J=9.7, 3.8, 1H), 1.93 - 1.84 (m, 1H), 1.54 - 1.44 (m, 1H), 1.39 (t, J=6.9, 3H)		
"A152"		10
sal de formiato de {3-[4-(1-amino-1-metil-etil)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il}-[1-(tetrahidro)-piran-4-il]-1H-pirazol-4-il]-amina		
HPLC/MS (A) 1.33 min, [M+H] 403 [M-NH ₂]		
¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] = 10.42 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.08 (d, J=8.3, 2H), 7.86 (d, J=8.2, 2H), 7.63 (s, 1H), 4.38 (tt, J=11.4, 4.2, 1H), 3.99 (dd, J=11.1, 3.1, 2H), 3.50 (t, J=11.4, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.51 (s, 6H)		
"A153"		4
[3-(4-cloro-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-amina		
HPLC/MS (C) 1.91 min, [M+H] 410		
"A154"		4
[3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-[1-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-amina		
HPLC/MS (C) 2.64 min, [M+H] 492		

Compuesto No.	Estructura y/o nombre	Ejemplo analógico de prep.
"A155"		4
	[3-(4-cloro-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-[1-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il]-amina	
HPLC/MS (C) 2.66 min, [M+H] 397		

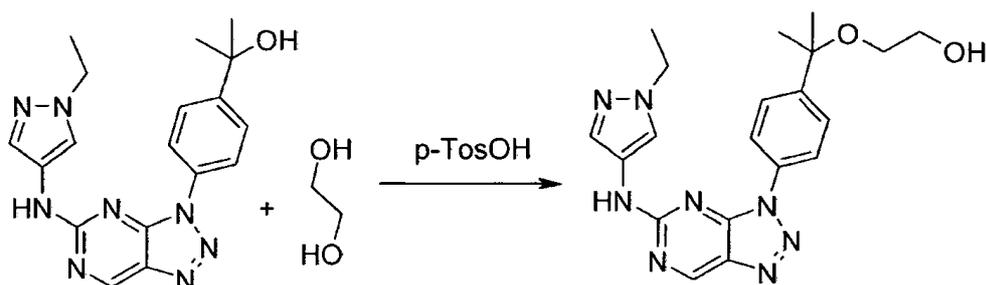
Ejemplo 6

Síntesis de "A119"



5 A una suspensión de 1.06 g (2.52 mmol) de metil éster del ácido 4-{5-[1-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-pirazol-4-ilamino]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il}-benzoico en 30 ml de THF se añaden 835 mg (3.39 mmol) de cloruro de cerio (III) (1.33 g, 5.38 mmol). La mezcla se lava con nitrógeno y se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego se agrega cloruro de metilmagnesio (solución al 20% en THF, 4.75 ml, 13.07 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante otra hora. La mezcla de reacción se diluye con THF y se agrega cuidadosamente una solución saturada de cloruro de sodio. La mezcla se agita a fondo y se filtra con succión. 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 metanol/diclorometano como eluyente para proporcionar 2-(4-{5-[1-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-pirazol-4-ilamino]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il}-fenil)-propan-2-ol ("A119") como un sólido amarillo; HPLC/MS 1.87 min (B), [M+H] 421;

15 ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 10.41 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.05 (d, $J=8.3$, 2H), 7.78 (d, $J=8.3$, 2H), 7.62 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.38 (m, 1H), 3.99 (dd, $J=11.2$, 3.1, 2H), 3.49 (t, $J=11.3$, 2H), 2.06 (d, $J=11.7$, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.51 (s, 6H).

Ejemplo 7 (ejemplo de referencia) Síntesis de "A127"

A una suspensión de 2-{4-[5-(1-etil-1H-pirazol-4-ilamino)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-ilo]-fenil}-propan-2-ol (138 mg, 0.38 mmol) en etano-1,2-diol (1 ml) se agrega monohidrato de ácido tolueno-4-sulfónico (89 mg, 0.42 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla luego se calienta a 80°C y la solución transparente resultante se agita a esta temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se agrega agua. El precipitado resultante se filtra y se lava con agua. El residuo se somete a cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente para proporcionar 2-(1-{4-[5-(1-etil-1H-pirazol-4-ilamino)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-fenil}-1-metil-etoxi)-etanol ("A127") como un polvo amarillo; HPLC/MS 1.67 min (A), [M+H] 409;

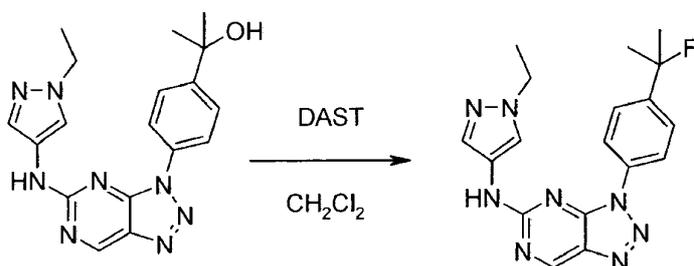
5

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 10.39 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.10 (d, $J=8.2$, 3H), 8.02 (s, 1H), 7.75 (d, $J=7.9$, 3H), 7.63 (s, 1H), 4.13 (q, $J=7.3$, 2H), 3.53 (t, $J=5.6$, 2H), 3.24 (t, $J=5.5$, 2H), 1.55 (s, 6H), 1.39 (t, $J=7.3$, 3H).

10

Ejemplo 8 (ejemplo de referencia)

Síntesis de "A128"



Una suspensión de 2-{4-[5-(1-etil-1H-pirazol-4-ilamino)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-fenil}-propan-2-ol (138 mg, 0.38 mmol) en diclorometano (3 ml) se enfría a -78°C. Se agrega trifluoruro de dietilaminosulfuro (201 μl , 1.52 mmol). La mezcla de reacción se deja alcanzar la temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se evapora y el residuo se trata con agua y una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Los sólidos se separan por filtración y se cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente para proporcionar (1-etil-1H-pirazol-4-il)-{3-[4-(1-fluoro-1-metil-etilo)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)-amina ("A128") como un polvo amarillo; HPLC/MS 1.93 min (A), [M+H] 367;

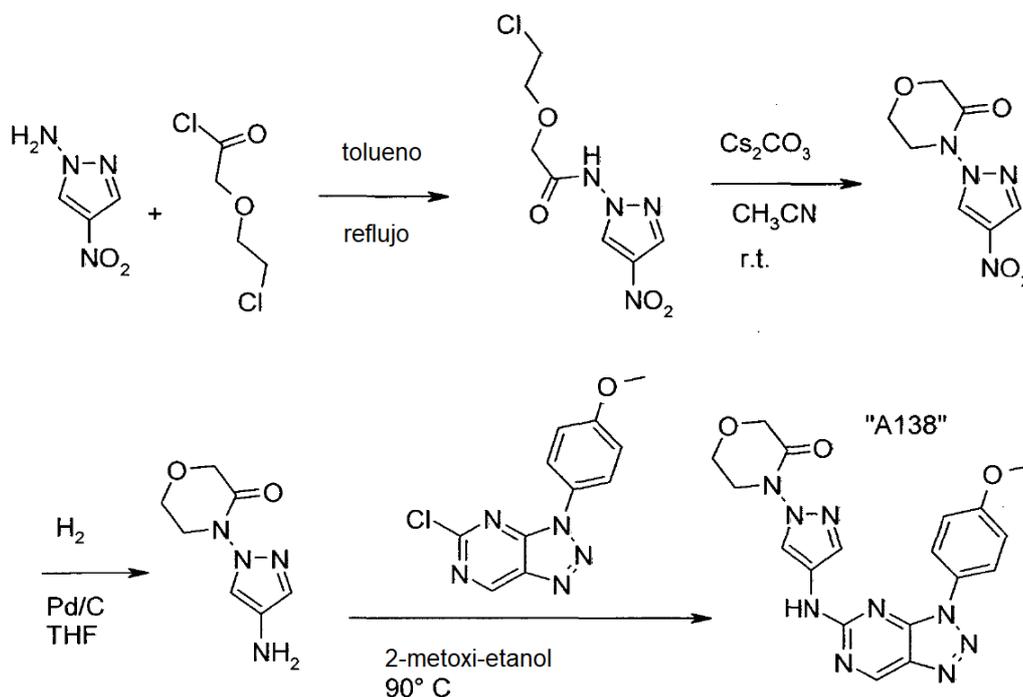
15

20

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 10.40 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.16 (d, $J=8.2$, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.75 (d, $J=8.0$, 2H), 7.66 (s, 1H), 4.14 (q, $J=7.3$, 2H), 1.75 (d, $J=22.2$, 6H), 1.40 (t, $J=7.3$, 3H).

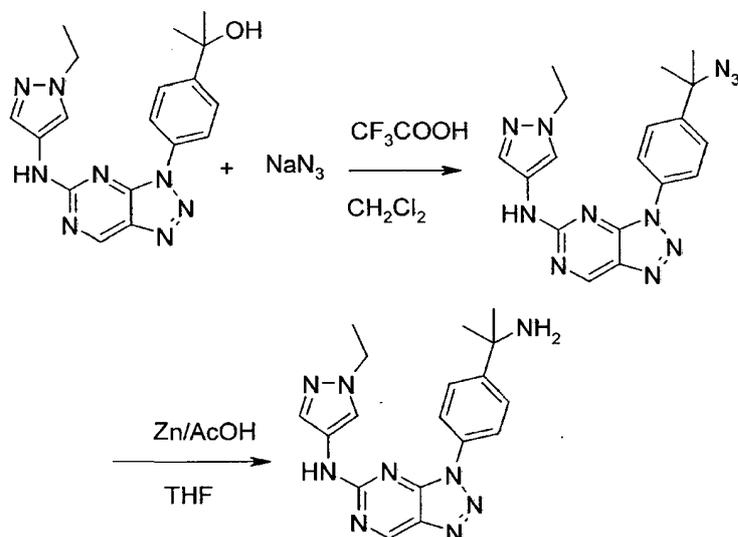
Ejemplo 9

Síntesis de "A138"



Ejemplo 10 (ejemplo de referencia)

Síntesis de "A148"



- 5 A una suspensión de 2-{4-[5-(1-etil-1H-pirazol-4-ilamino)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-fenil}-propan-2-ol (237 mg, 0.65 mmol) y azida sódica (186 mg, 2.86 mmol) en diclorometano (2.5 ml) se agrega gota a gota bajo enfriamiento externo una solución de ácido trifluoroacético (822 μ l, 10.7 mmol) en diclorometano (2.5 ml)). La mezcla de reacción se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se reparte entre diclorometano y amoníaco acuoso diluido. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora para proporcionar 3-[4-(1-azido-1-metil-etil)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-amina como un polvo amarillo-verde; HPLC/MS 2.01 min (A), [M+H] 390.

- 10 A una suspensión de 3-[4-(1-azido-1-metil-etil)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-amina (171 mg, 0.44 mmol) y polvo de zinc (117 mg, 1.79 mmol) en THF (5 ml) se agrega ácido acético (230 μ l, 4.0 mmol) y la mezcla se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. La suspensión se inactiva con THF/diclorometano/acetato de etilo. La mezcla se filtra con succión y el residuo se lava con metanol. El filtrado se evapora y el residuo se purifica por HPLC preparativa para proporcionar 3-[4-(1-amino-1-metil-etil)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-amina ("A148") sal de formiato como un polvo blanco;

ES 2 655 264 T3

HPLC/MS 1.32 min (A), [M+H] 364;

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 10.39 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.09 (d, J=8.2, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.86 (d, J=8.1, 2H), 7.68 (s, 1H), 4.13 (q, J=7.3, 2H), 1.53 (s, 6H), 1.40 (t, J=7.2, 3H).

Datos farmacológicos

5 Tabla 2 Inhibición de GCN2 de la fórmula I según la reivindicación 1 de algunos compuestos representativos

Compuesto No.	IC ₅₀ GCN2 (ensayo enzimático)	IC ₅₀ GCN2 (ensayo celular)	Compuesto No.	IC ₅₀ GCN2 (ensayo enzimático)	IC ₅₀ GCN2 (ensayo celular)
			"A76"	A	C
			"A77"	A	B
			"A78"	A	
			"A79"	A	B
			"A80"	B	A
"A6"	A	B	"A81"	A	B
"A7"	A		"A82"	B	B
"A8"	A	B	"A83"	A	C
			"A85"	A	B
"A11"	B	B	"A86"	A	
			"A87"	A	B
"A13"	A				
"A14"	A				
"A15"	A				
			"A92"	A	A
"A 19"	A		"A93"	A	C
"A20"	A		"A94"	A	
			"A95"	A	C
"A23"	A	B			
"A26"	A	B	"A96"	A	B
"A27"	A	B	"A97"	A	B

ES 2 655 264 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)
"A28"	A	B	"A98"	A	B
"A30"	A	B	"A99"	A	C
			"A100"	A	C
"A43"	A		"A101"	A	C
"A44"	A	B	"A102"	B	
"A45"	B		"A103"	A	A
			"A104"	A	
"A47"	B		"A105"	A	
"A48"	A	B			
			"A107"	A	B
			"A108"	A	C
			"A109"	B	
"A52"	A		"A110"	B	
			"A111"	B	C
"A54"	A	B	"A112"	B	
"A55"	B		"A113"	A	
			"A114"	B	
			"A115"	A	C
			"A116"	B	
"A59"	B				
"A60"	B		"A118"	A	B
			"A119"	A	B
			"A120"	B	C
			"A122"	A	B

ES 2 655 264 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)
"A65"	A	B	"A124"	A	C
			"A125"	A	A
"A67"	A	C	"A126"	A	C
"A69"	A	B			
			"A129"	A	
			"A130"	A	B
			"A133"	A	
"A73"	A	C	"A134"	B	
"A74"	B		"A135"	A	
"A75"	A	B	"A136"	B	
"A137"	B		"A143"	A	
"A138"	A		"A144"	A	
"A139"	B		"A145"	B	
"A140"	B		"A147"	B	
"A141"	A				
"A142"	A		"A149"	A	
"A150"	A		"A151"	A	
"A152"	A		"A153"	A	
"A154"	B				

IC₅₀: <0.3 μM = A 0.3 - 3 μM = B 3-50 μM = C

Los compuestos que se muestran en la Tabla 1 son compuestos particularmente preferidos de acuerdo con la invención.

Los siguientes ejemplos se refieren a medicamentos:

5 Ejemplo A: Viales de inyección

Una solución de 100 g de un ingrediente activo de la fórmula I según la reivindicación 1 y 5 g de hidrogenofosfato disódico en 3 l de agua bidestilada, se ajusta a pH 6.5 usando ácido clorhídrico 2 N, se filtra en condiciones estériles, se transfiere a viales de inyección, se liofiliza en condiciones estériles y se sella en condiciones estériles. Cada vial de

inyección contiene 5 mg de ingrediente activo.

Ejemplo B: Supositorios

5 Una mezcla de 20 g de un ingrediente activo de la fórmula I según la reivindicación 1 con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de manteca de cacao se funde, se vierte en moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg de ingrediente activo.

Ejemplo C: Solución

10 Se prepara una solución a partir de 1 g de un ingrediente activo de la fórmula I según la reivindicación 1, 9.38 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28.48 g de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ 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 usar en forma de gotas para los ojos.

Ejemplo D: Ungüento

Se mezclan 500 mg de un ingrediente activo de la fórmula I según la reivindicación 1 con 99.5 g de vaselina en condiciones asépticas.

Ejemplo E: Tabletas

15 Una mezcla de 1 kg de ingrediente activo de la fórmula I según 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 manera convencional para dar tabletas de tal manera que cada tableta contenga 10 mg de ingrediente activo.

Ejemplo F: Grageas

20 Los comprimidos se presan de forma análoga al Ejemplo E y posteriormente se recubren de 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 contenga 20 mg del ingrediente activo.

Ejemplo H: Ampollas

25 Una solución de 1 kg de ingrediente activo de la fórmula I según la reivindicación 1 en 60 l de agua bidestilada se filtra en condiciones estériles, se transfiere a 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
"A6"	[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il],(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-amina
"A7"	[3-(4-etoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-amina
"A8"	[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-amina
"A11"	[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-(3-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]-[1-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il]-amina
"A14"	[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-[1-(2-pirrolidin-1-il-etilo)-1H-pirazol-4-il]-amina
"A15"	[3-(4-etoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-[1-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il]-amina
"A19"	4-[4-[3-(4-etoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-pirazol-1-il]-ciclohexanol
"A20"	[3-(4-fluoro-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-[1-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il]-amina
"A22"	3-(4-fluorofenil)-N-[1-(1'-metil-4-piperidil)pirazol-4-il]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina
"A23"	3-(4-metoxifenil)-N-[1-(oxetan-3-il)pirazol-4-il]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina
"A25"	N-[1-(1-metil-4-piperidil)pirazol-4-il]-3-(1-metilpirazol-4-il)triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina
"A26"	N-[1-[1-(2-metoxietil)-4-piperidil]pirazol-4-il]-3-(4-metoxifenil)triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina
"A27"	3-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-N-[1-(1-metil-4-piperidil)pirazol-4-il]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina
"A28"	3-(4-etoxifenil)-N-[1-(1-metil-4-piperidil)pirazol-4-il]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina
"A29"	3-(6-metoxi-3-piridil)-N-[1-(2-pirrolidin-1-iletal)pirazol-4-il]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina
"A30"	3-(2-metoxi-4-piridil)-N-[1-(1-metil-4-piperidil)pirazol-4-il]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina
"A32"	3-(6-metoxi-3-piridil)-N-[1-(1-metil-4-piperidil)pirazol-4-il]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina
"A33"	3-(2-metoxi-4-piridil)-N-[1-(4-piperidil)pirazol-4-il]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina
"A34"	[2-[[4-[[3-(4-etoxifenil)triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]amino]pirazol-1-il]metil]ciclopropil]metanol
"A35"	3-(6-metoxi-3-piridil)-N-[1-(4-piperidil)pirazol-4-il]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina
"A36"	4-[4-[[3-(2-metoxi-4-piridil)triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]amino]pirazol-1-il]ciclohexanol
"A43"	1-[4-[5-[(1-tetrahidropiran-4-ilpirazol-4-il)amino]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]fenil]pirrolidin-2-ona

ES 2 655 264 T3

No.	Nombre
"A44"	[3-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-amina
"A45"	[3-(6-butoxi-piridin-3-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-amina
"A47"	[3-(6-butoxi-piridin-3-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-[1-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il]-amina
"A48"	1-(4-{5-[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-ilamino]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il}-fenil)-pirrolidin-2-ona
"A52"	[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazo[-4-il]-(3-quinolin-3-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)-amina
"A53"	[1-(2-tert-butoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-[3-(4-cloro-3-fluorofenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-amina
"A54"	[3-(4-etoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-[1-(2-pirazol-1-il-etilo)-1H-pirazol-4-il]-amina
"A55"	[3-(6-butoxi-piridin-3-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-[1-(2-piperidin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-amina
"A59"	N-(5-{5-[1-((trans)-2-hidroximetil-ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-ilamino]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina-3-il}-piridin-2-il)-acetamida
"A60"	((trans)-2-{4-[3-(6-amino-piridin-3-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-pirazol-1-ilmetil}-ciclopropil)-metanol
"A65"	{3-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-[1-(2-pirazol-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-amina
"A67"	3-{5-[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-ilamino]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il}-benzamida
"A69"	4-{5-[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-ilamino]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il}-benzamida
"A73"	[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-(3-quinolin-7-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)-amina
"A74"	5-fluoro-2-{5-[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-ilamino]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il}-benzonnitrilo
"A75"	[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-(3-quinolin-6-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)-amina
"A76"	{1-[1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-il]-[3-(2-metoxi-piridin-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-amina
"A77"	[3-(5-metoxi-piridin-2-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-amina
"A78"	[3-(2-metoxi-piridin-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-[1-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il]-amina
"A79"	[3-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-[1-(1-metil-piperidina-4-il)-1H-pirazol-4-il]-amina
"A80"	4-{5-[1-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-pirazol-4-ilamino]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il}-benzamida

ES 2 655 264 T3

No.	Nombre
"A81"	[3-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-[1-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il]-amina
"A82"	(3-quinolin-6-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)-[1-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il]-amina
"A83"	[3-(1-etil-1H-pirazo[4-il]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)-[1-(tetrahidro-pirano-4-il)-1H-pirazol-4-il]-amina
"A85"	3,3-dimetil-6-{5-[1-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-pirazol-4-ilamino]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina-3-il}-1,3-dihidro-indol-2-ona
"A86"	(3-quinolin-7-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)-[1-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il]-amina
"A87"	{3-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)-[1-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il]-amina
"A92"	[3-(1H-indazol-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-[1-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il]-amina
"A93"	[3-(1H-indazol-5-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-amina
"A94"	(3-quinoxalin-6-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)-[1-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il]-amine
"A95"	[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-[3-(2-trifluorometil-1H-benzimidazol-5-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-amina
"A96"	{3-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)-(1-pirrolidin-3-il-1H-pirazol-4-il)-amina
"A97"	[3-(4-etoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-[1-(2-piperidin-4-il-etilo)-1H-pirazol-4-il]-amina
"A98"	((trans)-2-{4-[3-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-pirazol-1-ilmetil}-ciclopropil)-metanol
"A99"	1-[3-(4-{3-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-pirazol-1-il)-pirrolidin-1-il]-etanona
"A100"	1-[4-(2-{4-[3-(4-etoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-pirazol-1-il)-etil}-piperidin-1-il]-etanona
"A101"	[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-[3-quinoxalin-6-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-amina
"A102"	4-{4-[3-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-pirazol-1-il}-ciclohexanol
"A103"	4-{4-[3-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-pirazol-1-il}-ciclohexanol
"A104"	{(trans)-2-[4-(3-quinoxalin-6-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-pirazol-1-ilmetil]-ciclopropilo}-metanol
"A105"	4-[4-(3-quinoxafin-6-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-pirazol-1-il]-ciclohexanol

ES 2 655 264 T3

No.	Nombre
"A107"	4-(4-{3-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino}-pirazol-1-il)-ciclohexanol
"A108"	4-(4-{3-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino}-pirazol-1-il)-ciclohexanol
"A109"	4-{4-[3-(6-metoxi-piridin-3-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-pirazol-1-il)-ciclohexanol
"A110"	[3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-[1-(tetrahydro-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il]-amina
"A111"	[3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-amina
"A112"	(1-oxetan-3-il-1H-pirazol-4-il)-(3-quinolin-7-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)-amina
"A113"	éster metílico del ácido 4-{5-[1-(tetrahydro-piran-4-il)-1H-pirazol-4-ilamino]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il}-benzoico
"A114"	[3-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-[1-(2-morfolin-4-il)-etil]-1H-pirazol-4-il]-amina
"A115"	[3-(4-etoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-[1-(2-morfolin-4-il)-etil]-1H-pirazol-4-il]-amina
"A116"	[3-(3,4-difluoro-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-[1-(tetrahydro-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il]-amina
"A118"	[3-(3-fluoro-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-amina
"A119"	2-(4-{5-[1-(tetrahydro-piran-4-il)-1H-pirazol-4-ilamino]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il}-fenil)-propan-2-ol
"A120"	[3-(3,4-difluoro-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-amina
"A122"	[3-(3-fluoro-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-[1-(tetrahydro-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il]-amina
"A124"	[3-(5-metoxi-piridin-2-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-[1-(2-pirazol-1-il)-etil]-1H-pirazol-4-il]-amina
"A125"	[3-(4-etoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-[1-(3-piperidin-4-il)-propilo]-1H-pirazol-4-il]-amina
"A126"	[3-(3-fluoro-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-[1-(2-pirazol-1-il)-etilo]-1H-pirazol-4-il]-amina
"A129"	[3-(3-fluoro-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-[1-(3-piperidin-4-il)-propilo]-1H-pirazol-4-il]-amina
"A130"	2-[1-metil-1-(4-{5-[1-(tetrahydro-piran-4-il)-1H-pirazol-4-ilamino]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il}-fenil)-etoxi]-etanol
"A132"	[3-(4-etoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-[5-piridin-4-il-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina
"A133"	[1-(2-pirazol-1-il)-etil]-1H-pirazol-4-il]-[3-[4-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-amina
"A134"	[1-(2-pirazol-1-il)-etil]-1H-pirazol-4-il]-[3-quinolin-7-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-amina

No.	Nombre
"A135"	4-{5-[1-(2-pirazol-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il-amino]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il}-bencenosulfonamida
"A136"	[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-{3-[4-(pirrolidin-1-sulfonil)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il}-amina
"A137"	4-{4-[3-(6-metoxi-piridin-3-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il-amino]-pirazol-1-il}-ciclohexanol
"A138"	4-{4-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il-amino]-pirazol-1-il}-morfolin-3-ona
"A139"	[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-[3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-amina
"A140"	(1',5'-dimetil-1H,1'H-[3,4']bipirazolil-5-il)-[3-(4-etoxifenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-amina
"A141"	4-{4-[3-(5-metoxi-piridin-2-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il-amino]-pirazol-1-il}-ciclohexanol
"A142"	4-{5-[1-(1-metil)-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il-amino]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il}-bencenosulfonamida
"A143"	4-{4-[3-(5-metoxi-piridin-2-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il-amino]-pirazol-1-il}-ciclohexanol
"A144"	{3-[4-(1-fluoro-1-metil-etil)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il}-[1-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il]-amina
"A145"	4-[4-(3-quinolin-7-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il-amino)-pirazol-1-il]-morfolin-3-ona
"A147"	[3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-[1-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il]-amina
"A149"	4-(2-{4-[3-(4-etoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il-amino]-pirazol-1-il}-etil)-morfolin-3-ona
"A150"	1-(3-{4-[3-(4-etoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il-amino]-pirazol-1-il}-azetidín-1-il)-2-metoxi-etanona
"A151"	1-(2-{4-[3-(4-etoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il-amino]-pirazol-1-il}-etil)-pirrolidin-3-ol
"A152"	{3-[4-(1-amino-1-metil-etil)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il}-[1-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il]-amina
"A153"	[3-(4-cloro-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-amina
"A154"	[3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-[1-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-amina
"A155"	[3-(4-cloro-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-[1-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il]-amina

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

- 5 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 portador, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

3. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 y sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, para el uso para el tratamiento y/o prevención de condiciones inflamatorias, condiciones inmunológicas, condiciones autoinmunes, condiciones alérgicas, condiciones reumáticas, condiciones trombóticas, cáncer, infecciones, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades neuroinflamatorias, enfermedades cardiovasculares y condiciones metabólicas, comprendiendo los métodos la administración a un sujeto que lo necesita de una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.
- 5 4. Compuestos para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en los que el uso es el tratamiento y/o prevención del cáncer, donde el cáncer por tratar es un tumor sólido o un tumor de la sangre y el sistema inmune.
- 10 5. Compuestos para su uso según la reivindicación 4, en los que el tumor sólido se origina en el grupo de tumores de epitelio, vejiga, estómago, riñones, cabeza y cuello, esófago, cuello uterino, tiroides, intestino, hígado, cerebro, próstata, tracto urogenital, sistema linfático, estómago, laringe, huesos, incluidos el condrosarcoma y el sarcoma de Ewing, células germinales, incluidos los tumores del tejido embrionario, y/o pulmón, del grupo de leucemia monocítica, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastomas, neurofibroma, angiosarcoma, carcinoma de mama y/o melanoma maligno.
- 15 6. Compuestos para su uso según la reivindicación 3 en los que el uso es 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.
- 20 7. Compuestos para su uso según la reivindicación 3 en los que el uso es el tratamiento y/o prevención de enfermedades seleccionadas del grupo de 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.
- 25 8. Compuestos para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en los que el uso es el tratamiento y/o prevención de enfermedades seleccionadas del grupo de leishmania, micobacterias, incluyendo *M. leprae*, *M. tuberculosis* y/o *M. avium*, leishmania, plasmodium, virus de inmunodeficiencia humana, virus de Epstein Barr, virus de Herpes simplex, virus de la hepatitis C.
- 30 9. 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 de medicamento adicional.
10. Conjunto (kit) que consiste en paquetes separados de
- (a) una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sales, solvatos, sales y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones,
- 35 y
- (b) una cantidad efectiva de un ingrediente activo de medicamento adicional.