

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 688 194**

(51) Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- (86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.09.2015 PCT/US2015/049095**
(87) Fecha y número de publicación internacional: **17.03.2016 WO16040419**
(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.09.2015 E 15767392 (2)**
(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.08.2018 EP 3191486**

(54) Título: **Inhibidores de mieloperoxidasa de triazolopirimidina y triazolopiridina de tioéter**

(30) Prioridad:

11.09.2014 US 201462048857 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
31.10.2018

(73) Titular/es:

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
Route 206 and Province Line Road
Princeton, NJ 08543, US

(72) Inventor/es:

VIET, ANDREW QUOC y
WURTZ, NICHOLAS R.

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 688 194 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de mieloperoxidasa de triazolopirimidina y triazolopiridina de tioéter

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos novedosos de triazolopirimidina y triazolopiridina de tioéter, que son inhibidores de mieloperoxidasa (MPO) y/o inhibidores de eosinofíl peroxidasa (EPX), composiciones que los contienen y el uso de dichos compuestos en métodos, por ejemplo, para el tratamiento de aterosclerosis, insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y enfermedades relacionadas.

Antecedentes de la invención

15 La enfermedad cardiovascular es el principal riesgo de salud en el mundo industrializado. La aterosclerosis, las más prevalente de las enfermedades cardiovasculares, es la principal causa de infarto de miocardio y apoplejía, y con ello la principal causa de muerte en Estados Unidos. La ateroesclerosis es una enfermedad compleja que implica muchos tipos celulares y factores moleculares (para una revisión detallada, véase Weber et al., *Nature Med.*, 17(11): 1410-1422 (2011)).

20 Se ha sugerido que los inhibidores de MPO reducen el riesgo ateroesclerótico y/o la vulnerabilidad de las lesiones ateroescleróticas existentes y, con ello, disminuyen el riesgo de infarto agudo de miocardio, angina inestable o apoplejía, y reducen la lesión de reperfusión-isquemia durante el síndrome coronario agudo y los episodios cerebrovasculares isquémicos. Diversas líneas de datos corroboran el papel de MPO en ateroesclerosis. MPO se expresa en las regiones del hombre y el núcleo necrótico de las lesiones ateroescleróticas en humanos y se ha aislado la enzima activa a partir de muestras de ensayo de autopsia de lesiones humanas (Daugherty, A. et al., *J. Clin. Invest.*, 94(1):437-444 (1994)). Además, se han detectado lipoproteínas con HOCl modificado en lesiones ateroescleróticas avanzadas en humanos (Hazell, L.J. et al., *J. Clin. Invest.*, 97:1535-1544 (1996)). En lesiones en humanos erosionadas y con ruptura, en comparación con las estrías grasas, se ha demostrado un número creciente de macrófagos que expresan MPO, lo que sugiere un papel particular de MPO en los síndromes coronarios agudos (Sugiyama, S. et al., *Am. J. Pathol.* 158(3):879-891 (2001); Tavora, F.R., *BMC Cardiovasc. Disord.*, 9:27 (Jun. 23, 2009)).

35 Los datos acumulados durante los últimos quince años indican que las acciones pro-aterogénicas de MPO incluyen oxidación de lipoproteínas, inducción de disfunción endotelial por medio de consumo de óxido nítrico y desestabilización de lesiones ateroescleróticas mediante activación de proteasas (Nicholls, S.J. et al., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 25(6): 1102-1111 (2005); Nicholls, S.J. et al., *JLR*, S346-S351 (2009)). Diversos estudios se han centrado en las modificaciones de nitro- y clorotirosina de lipoproteínas de HDL y LDL. Dado que las modificaciones de clorotirosinas *in vivo* se generan por medio de ácido hipocloroso producido por MPO, se hace referencia a estas modificaciones como marcadores específicos de la actividad de MPO (Hazen, S. et al., *J. Clin. Invest.*, 99(9):2075-2081 (1997)).

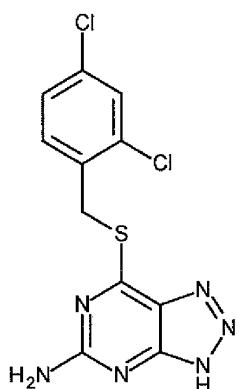
40 ApoA-I aislado a partir de lesiones ateroescleróticas se modifica por medio de cloro reactivo y especies de nitrógeno así como también por medio de carbonilos reactivos (Pennathur, S. et al., *J. Biol. Chem.*, 279: 42977-42983 (2004); Shao, B. et al., *J. Biol. Chem.*, 279: 7856-7866 (2004); Zheng, L. et al., *J. Clin. Invest.*, 114(4):529-541 (2004); Shao, B. et al., *JBC* en impresión (2012)). La modificación de clorotirosina de apoA1, la principal apolipoproteína de colesterol HDL, se ha asociado a la función impidiida del aceptor de colesterol (Bergt, C.S. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 101(35): 13032-13037 (2004); Zheng, L. et al., *J. Clin. Invest.*, 114(4):529-541 (2004)). Por lo tanto, la oxidación de residuos de amino ácido apoA-I por parte del sistema MPO-H₂O₂-Cl⁻ constituye un mecanismo para la pérdida de sus actividades biológicas.

50 50 El contenido de lípidos y proteínas de LDL también constituye un objetivo para la oxidación de MPO y se ha comprobado la presencia de clorotirosina en LDL sometido a extracción a partir de tejidos ateroescleróticos humanos (Hazen, S. et al., *J. Clin. Invest.*, 2075-2081 (1997)). Las partículas de LDL expuestas a MPO *in vitro* experimentaron agregación, lo cual facilita la captación vía receptores de neutralización de macrófagos y la formación de células espumosas (Hazell, L.J. et al., *Biochem. J.*, 290(Pt. 1): 165-172 (1993); Podrez, E.A. et al., *J. Clin. Invest.* 105:1095-1108 (2000)). Por lo tanto, Parece que MPO juega un papel en la generación de LDL oxidado, lo cual contribuye al desarrollo de placa de ateroesclerosis.

60 Una evidencia adicional que implica MPO en la patofisiología de la ateroesclerosis procede del estudio de ratones transgénicos hMPO cruzados con ratones LDL-R KO (Castelini L.W. et al., *J. Lipid Res.*, 47:1366-1377 (2006)). Estos ratones expresaron MPO en lesiones y desarrollaron lesiones aórticas significativamente más grandes que los ratones de control LDL-R KO.

65 Muchos estudios clínicos han implicado MPO en enfermedades cardiovasculares en pacientes humanos. Los pacientes con enfermedad arterial coronaria establecida tienen niveles más elevados de MPO en plasma y leucocitos que los controles sanos (Zhang, R. et al., *JAMA*, 286(17):2136-2142 (2001)). Además, en tres grandes

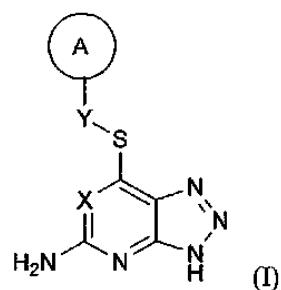
- estudios prospectivos, los niveles de plasma de MPO contribuyeron a predecir el riesgo de episodios coronarios futuros o revascularización (Baldus, S. et al., *Circulation*, 108(12): 1440-1445 (2003); Brennan, M. et al., *N. Engl. J. Med.*, 349(17): 1595-1604 (2003); Kohli, P. et al., *Circulation*, 122:A13175 (2010)). En dos estudios recientes grandes prospectivos de casos control anidados, los estudios EPIC-Norfolk y MONICA-/KORA Augsburg, los niveles 5 de MPO de línea base en estas poblaciones inicialmente sanas se convirtieron en un excelente indicador de predicción del riesgo futuro de CAD y CHD, respectivamente, lo cual muestra que este marcador inflamatorio precede a la presentación de síntomas clínicos de CVD (Meuwese, M.C. et al., *J. Am. Coll. Cardiol.*, 50: 159-165 (2007); Karakas et al., *J. Int. Med.*, 271:43-50 (2011)). De manera interesante, los humanos con deficiencia en MPO 10 se ven menos afectados por enfermedad cardiovascular que los controles con niveles normales de MPO (Kutter, D. et al., *Acta Haematol.*, 104:10-15 (2000)). Un polimorfismo en el promotor de MPO afecta a la expresión lo que conduce a individuos con expresión elevada y baja de MPO. En tres estudios diferentes, el genotipo de expresión elevada se ha asociado a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (Nikpoor, B. et al., *Am. Heart J.*, 142(2):336-339 (2001); Makela, R. et al., *Lab. Invest.* 83(7):919-925 (2003); Asselbergs, F.W. et al., *Am. J. Med.*, 116(6):429-430 (2004)).
- 15 Cabe esperar que los inhibidores de MPO protejan la función cardíaca y reduzcan el peligro de insuficiencia cardíaca en los pacientes. En ratones con MPO completo, se ha observado la protección de la función ventricular izquierda (LV) tanto en un modelo de ligadura de arteria coronaria (Askari, A.T. et al., *J. Exp. Med.*, 197:615-624 (2003)) como en un modelo de reperfusión de isquemia (Vasilyev, N. et al., *Circulation*, 112:2812-2820 (2005)), lo que sugiere que 20 MPO puede proporcionar un nexo de mecanismo entre la inflamación, el estrés oxidante y la remodelación cardíaca deficiente. También se ha constatado en pacientes un vínculo entre los niveles elevados circulantes de MPO y la insuficiencia cardíaca crónica. MPO sistémico aumentó en pacientes con HF sistólica crónica establecida y presentó correlación con la disfunción diastólica independiente de la edad y el péptido natriurético de tipo B (Tang, W.H. et al., *Am. J. Cardiol.*, 98:796-799 (2006)). Los estudios también han mostrado que MPO sistémico en sujetos con infarto 25 de miocardio (MI) (Mocatta, T.J. et al., *J. Am. Coll. Cardiol.*, 49:1993-2000 (2007)) o HF sistólica crónica (Tang, W.H. et al., *J. Am. Coll. Cardiol.*, 49:2364-2370 (2007)) puede predecir episodios clínicos adversos a largo plazo.
- 30 Los inhibidores de MPO o EPX se pueden usar para tratar otras enfermedades neuroinflamatorias, incluyendo esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, atrofia del sistema múltiple y apoplejía así como también otras enfermedades inflamatorias o afecciones de tipo asma, COPD, fibrosis quística, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad renal crónica, lesión glomerular renal y artritis reumatoide.
- 35 En estas enfermedades crónicas inflamatorias, se ha sugerido el papel de MPO en el desarrollo de la lesión tisular. En tejidos lesionados de pacientes con enfermedad de Alzheimer, se detectó la proteína MPO junto con niveles elevados de clorotirosina (Green, P.S. et al., *J. Neurochem.*, 90:724-733 (2004)). En un modelo de enfermedad de 40 Parkinson en animales, se han constatado niveles mayores de clorotirosina y proteínas modificadas por HOCl en tejidos cerebrales (Choi, D.K. et al., *J. Neuroscience*, 25(28):6394-6600 (2005)). En pacientes asmáticos el nivel de bromotirosina, una huella molecular de oxidación catalizada por eosinófilos, se asoció a la gravedad de los síntomas (Wedes, S.H. et al., *J. Pediatr.*, 248-255 (2011)). En ensayos de tolerancia a alérgenos, un modelo que provoca principalmente una fuerte respuesta de eosinófilos, los segmentos de pulmón de sujetos asmáticos exhiben un aumento de > 10 veces de lavado bronquioalveolar de 3-bromotirosina, un indicador de actividad de eosinófilo, vs un aumento de 3 veces de 3-clorotirosina, característica de actividad de MPO (Wu, W. et al., *JCI*, 105:1455-1463 (2000)). La presencia de proteína modificada por HOCl también se detectó en pacientes con glomerulonefritis membranosa (Grone et al., *Lab. Invest.*, 82:5-14 (2002)). Los niveles elevados de MPO circulante también se han 45 asociado al desarrollo de enfermedad renal crónica y enfermedad cardiovascular en pacientes de hemodiálisis (Honda, H. et al., *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 142-151 (2009)). Además, la actividad de MPO y los niveles de 3-clorotirosina aumentaron durante la hemodiálisis en pacientes con enfermedad renal en estado final (Delporte, C et al., *Talanta*, 99:603-609 (2012)). De forma análoga, existe una acumulación de neutrófilos y eosinófilos junto con 50 MPO y EPX, observada en la mucosa intestinal de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (Kruidenier, L. et al., *J. Pathol.*, 201: 17-27 (2003); Carlson, M. et al., *Am. J. Gastro.*, 94(7): 1876-1883 (1999)) y en fluidos sinoviales de pacientes con artritis reumatoide (Edwards, S.W. et al., *Biochem. J.*, 250: 81-85 (1988); Nucombe, H.L. et al., *Ann. Rheum. Dis.*, 50:237-242 (1991)).
- 55 Por lo tanto, existe una evidencia considerable de que los oxidantes procedentes de MPO y/o EPX contribuyen a la lesión tisular en los trastornos inflamatorios crónicos. Se anticipa que los inhibidores de MPO y/o EPX reducen los niveles de oxidantes y lesión tisular asociada a la evolución de estas enfermedades.
- 60 El documento WO 2007/120098 A1 describe derivados de tioxantina y su uso como inhibidores de MPO. Fulmer et al., *The Journal of Organic Chemistry*, Vol. 26, No. 11, Noviembre 1961, describen triazolo pirimidinas y su síntesis. Robins, *Journal of Medicinal Chemistry*, American Chemical Society, US, Vol. 7, No. 2, Enero, 1964, describe derivados de purina y compuestos relacionados y su actividad antitumoral frente a neoplasmas en animales experimentales. En particular, Robins describe el siguiente compuesto 15:

**Sumario de la invención**

- 5 La presente divulgación proporciona compuestos de triazolopirimidina y triazolopiridina de tioéter, incluidos estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, polimorfos o solvatos de los mismos, que son útiles como inhibidores de MPO y/o inhibidores de EPX.
- 10 La presente invención también proporciona procesos e intermedios para fabricar los compuestos de la presente invención.
- La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un transportador farmacéuticamente aceptable y al menos uno de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, polimorfos o solvatos de los mismos.
- 15 Los compuestos de la invención se pueden usar en el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados a la actividad de MPO y/o EPX.
- 20 Los compuestos de la invención pueden usarse en terapia.
- Los compuestos de la invención se pueden usar para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados a la actividad de MPO y/o EPX.
- 25 Los ejemplos de enfermedades o trastornos asociados a la actividad de MPO y/o EPX incluyen, pero sin limitación, atherosclerosis, enfermedad de la arteria coronaria, síndrome coronario agudo, dislipidemias y secuelas de las mismas, insuficiencia cardíaca, enfermedades pulmonares incluyendo asma, COPD y fibrosis quística y neuroenfermedades inflamatorias, incluyendo esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, atrofia de sistema múltiple y apoplejía, así como otras enfermedades inflamatorias crónicas tales como enfermedad inflamatoria intestinal, lesión glomerular renal y artritis reumatoide.
- 30 Los compuestos de la invención pueden usarse solos, en combinación con otros compuestos de la presente invención o en combinación con uno o más, preferentemente uno a dos de otro(s) agente(s).
- Otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y de las reivindicaciones.

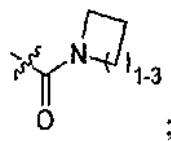
Descripción detallada de la invención**I. COMPUESTOS DE LA INVENCION**

En un primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I):

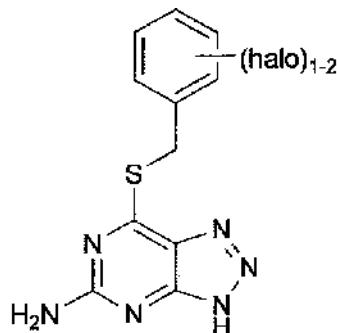


o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un polimorfo o un solvato del mismo, en la que:

- 5 el anillo A está independientemente sustituido con 0-1 R² y 0-4 R³, o (un heteroarilo de 5- a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^a, O y S(O)_p, en la que dicho heterociclo está sustituido con 0-1 R² y 0-3 R³);
X es independientemente CH o N;
- 10 Y está seleccionado independientemente entre: un enlazador de hidrocarburo sustituido con 0-1 R¹, o un enlazador de hidrocarburo-heteroátomo sustituido con 0-1 R¹; en el que dicho enlazador de hidrocarburo tiene de uno a seis átomos de carbono y puede ser lineal o ramificado; y dicho enlazador de hidrocarburo-heteroátomo tiene de uno a cuatro átomos de carbono y un grupo seleccionado entre O, S, NH, N(alquilo C₁₋₄), CONH, y NHCO;
- 15 R¹ está seleccionado independientemente entre: CN, OH, -(alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-1 R¹⁸), haloalquilo C₁₋₄, Ph, Bn, COPh, CH(OH)Ph, CO₂(alquilo C₁₋₄), y CONHBn;
- 20 R² está seleccionado independientemente entre: -CH(NH₂)CF₃, -(CH₂)_nOH, -O(CH₂)₂₋₃N(alquilo C₁₋₄)₂, -(CH₂)_nR⁴, y -(CH₂)_n(X₁)_n(CH₂)_nR⁵;
X₁ está seleccionado independientemente entre: C(Me)₂, O, S, CO y SO₂;
- 25 R³ está, en cada caso, seleccionado independientemente entre: halógeno, CN, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, NO₂, CONH₂, y SO₂(alquilo C₁₋₄);
alternativamente, R² y R³, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, se combinan para formar un anillo heterocíclico o carbocíclico de 5 a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 0-3 heteroátomos seleccionados entre N, NR^a, O, y S(O)_p; en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R¹⁹;
- 30 R⁴ está seleccionado independientemente entre: halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilitio C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, haloalquilitio C₁₋₄, CN, CO₂(alquilo C₁₋₄), NO₂, NR⁶R⁷, CONR⁶R⁷, COR¹⁰, -CONH(CH₂)₁₋₂NR⁹R¹⁰, SO₂NR⁹R¹⁰, y S(O)_pR⁸;
R⁵ está seleccionado independientemente entre: carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-2 R¹¹, fenilo sustituido con 0-3 R¹¹ y 0-1 R¹², y heterociclo de 5- a 10 miembros que comprende átomos y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^a, O, y S(O)_p; en el que el heterociclo está sustituido con 0-2 R¹¹ y 0-1 R¹³;
- 35 R⁶ está, en cada caso, seleccionado independientemente entre: H, haloalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R¹⁵, -(CH₂)_n-(cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-1 R¹⁴), -(CH₂)_n-(fenilo sustituido con 0-1 R¹⁶), -(CH₂)_n-(a heterociclo de 5- a 10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^a, O y S(O)_p, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-1 R¹⁷);
R⁷ está, en cada caso, seleccionado independientemente entre: H y alquilo C₁₋₄ sustituido con R¹¹;
- 40 alternativamente, R⁶ y R⁷, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se combinan para formar un anillo heterocíclico de 4- a 10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^a, O, y S(O)_p; en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-1 R¹⁷;
- 45 R⁸ está, en cada caso, seleccionado independientemente entre: alquilo C₁₋₄, cicloalquilo -(CH₂)_t-C₃₋₆ y -(CH₂)_t-fenilo;
R⁹ está, en cada caso, seleccionado independientemente entre: H y alquilo C₁₋₄;
- 50 R¹⁰ está, en cada caso, seleccionado independientemente entre: R⁸ y H;
R¹¹ está, en cada caso, seleccionado independientemente entre: OH, halógeno, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄;
R¹² está seleccionado independientemente entre: halógeno, CN, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, alquilitio C₁₋₄, OH, CH₂OH, CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), NH₂, CH₂NH₂, N(alquilo C₁₋₄)₂, CH₂N(alquilo C₁₋₄)₂, CONH₂, CONH(alquilo C₁₋₄), CONHCH₂CH₂(alquilo C₁₋₄)₂, CON(alquilo C₁₋₄)₂, SO₂NH₂, SO₂NH(alquilo C₁₋₄), SO₂N(alquilo C₁₋₄)₂, CONHPh, NHCOPh, -(CH₂)_n-(carbociclo C₃₋₆ sustituido con 0-2 R^c) y (un heterociclo de 5- a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^a, O y S(O)_p, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R⁹);
R¹³ está seleccionado independientemente entre: R¹² y =O;
- 55 R¹⁴ y R¹⁶, en cada caso, seleccionado independientemente entre: halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, OH, CH₂OH, N(alquilo C₁₋₄)₂, CONH(alquilo C₁₋₄), CON(alquilo C₁₋₄)₂, OCH₂CONH₂, NHCO(alquilo C₁₋₄), NHCO₂(alquilo C₁₋₄), SO₂(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)_n-fenilo, -O-(CH₂)_n-fenilo y piridilmetilo;
R¹⁵ está, en cada caso, seleccionado independientemente entre: OH, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, N(alquilo C₁₋₄)₂, CONH₂, CONH(alquilo C₁₋₄), y CON(alquilo C₁₋₄)₂;
- 60 R¹⁷ está seleccionado independientemente entre: R¹⁴ y =O;
R¹⁸ está seleccionado independientemente entre: OH, CN, NH₂, N(alquilo C₁₋₄)₂, NHBr, imidazolilo y morfolinilo;
R¹⁹ está seleccionado independientemente entre: halógeno y CO₂(alquilo C₁₋₄);
R^a es, en cada caso, seleccionado independientemente entre: H, alquilo C₁₋₄, CO(alquilo C₁₋₄), CO₂(alquilo C₁₋₄), SO₂(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_n-(fenilo sustituido con 0-2 R^c), -CO-(CH₂)_n-fenilo, (un heteroarilo de 5- a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^b, O y S(O)_p, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^c);
R^b es, en cada caso, seleccionado independientemente entre: H y alquilo C₁₋₄;
R^c es, en cada caso, seleccionado independientemente entre: OH, CN, alquilo C₁₋₄, halógeno, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, N(alquilo C₁₋₄)₂, -CH₂N(alquilo C₁₋₄)₂, CONHCH₂CH₂N(alquilo C₁₋₄)₂, pirrolidinilo, piperazinilo y



n está, en cada caso, seleccionado independientemente entre: 0, 1 y 2;
p está, en cada caso, seleccionado independientemente entre: 0, 1 y 2; y
t está, en cada caso, seleccionado independientemente entre: 1 y 2;
con la condición de que



10 queda excluido.

En un segundo aspecto, la presente invención incluye un compuesto de Fórmula (I), o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un polimorfo o un solvato del mismo, dentro del alcance del primer aspecto; en la que:

15 X es CH.

En un tercero aspecto, la presente invención incluye un compuesto de Fórmula (I), o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un polimorfo o un solvato del mismo, dentro del alcance del segundo aspecto; en la que:

20 el anillo A es independientemente fenilo sustituido con 0-1 R² y 0-3 R³, o un heteroarilo sustituido con 0-1 R² y 0-2 R³ está seleccionado entre: oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, 1-R^a-pirazolilo, imidazolil 1-R^a-imidazolilo, triazolilo, 1-R^a-triazolilo, piridilo y pirimidinilo; y
25 alternativamente, R² y R³, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, se combinan para formar un anillo heterocíclico o carbocíclico de 5 a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 0-3 heteroátomos seleccionados entre N, NR^a, O, y S(O)_p; en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R¹⁹.

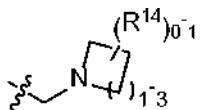
30 En un cuarto aspecto, la presente invención incluye un compuesto de Fórmula (I), o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un polimorfo o un solvato del mismo, dentro del alcance del segundo o tercero aspecto, en la que:

el anillo A es fenilo sustituido con 1 R² y 0-3 R³; y
35 alternativamente, R² y R³, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, se combinan para formar un anillo heterocíclico o carbocíclico de 5 a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 0-3 heteroátomos seleccionados entre N, NR^a, O, y S(O)_p; en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R¹⁹.

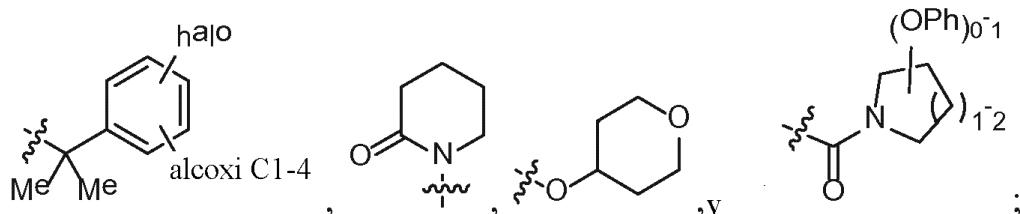
40 En un quinto aspecto, la presente invención incluye un compuesto de Fórmula (I), o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un polimorfo o un solvato del mismo, dentro del alcance de cualquiera de los aspectos anteriores, en la que:

Y está seleccionado independientemente entre: CH₂, CHR¹, -CH₂CH₂-, -CH(alquilo C₁₋₄)CH₂-, -CH₂CH(alquilo C₁₋₄)-, -(CH₂)₁₋₃O(CH₂)₀₋₁-, -CH₂CH₂NH(CH₂)₁₋₃, -CH₂CH₂N(alquilo C₁₋₄)CH₂-, -CH₂CH₂NHCHBn-, -CH₂CH₂NHCH₂CH(alquilo C₁₋₄)-, -CH₂CH₂NHCH(alquilo C₁₋₄)CH₂-, -CH₂CH₂NHCH₂C(OH)(alquilo C₁₋₄)- y -(CH₂)₂CONH-;
45 R¹ está seleccionado independientemente entre: -(alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-1 R¹⁸), haloalquilo C₁₋₄, COPh, CH(OH)Ph, CO₂(alquilo C₁₋₄), y CONHBn;
R² está seleccionado independientemente entre: halógeno, CN, -CH₂CN, CH₂OH, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, -CH(NH₂)CF₃, -CH₂NHCF₃, CO₂(alquilo C₁₋₄), SO₂(alquilo C₁₋₄), SO₂Bn, SO₂NH₂, SO₂NH(alquilo C₁₋₄), -CH₂SO₂Ph, NH₂, -CH₂N(alquilo C₁₋₄)₂, -O(CH₂)₃N(alquilo C₁₋₄)₂, CONH₂, -CONHCH₂CH₂N(alquilo C₁₋₄)₂, CONH(1-alquil C₁₋₄-ciclopropilo), cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-1 CN, -O-cicloalquilo C₃₋₆, fenoxi, benzoxi, -(CH₂)₀₋₄-(fenilo sustituido con 0-2 R¹¹ y 0-1 R¹²), pirrolidinilo, pirrolidinilmetilo,

pirazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, 1 -alquil C₁₋₄-3-haloalquil C₁₋₄-pirazo-5-ilo, morfolinilmetilo, piridilo, -O-piridilo, 2-CN-pirid-4-ilo, 2-CONH₂-pirid-4-ilo, 4-(pirrolidinil)-pirid-3-ilo, 4-(piperazinil)-pirid-3-ilo, pirimidinilo,



5



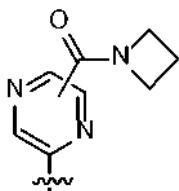
R³ está, en cada caso, seleccionado independientemente entre: halógeno, CN, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄;

alternativamente, R² y R³, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, se combinan para formar un anillo heterocílico o carbocíclico de 5 a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 0-3 heteroátomos seleccionados entre N, NR^a, O, y S(O)_p; en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R¹⁸;

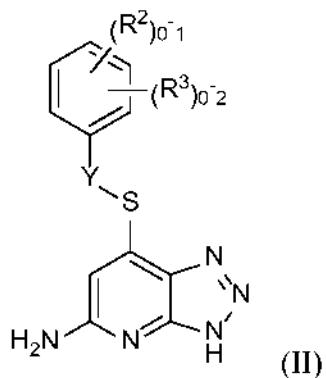
R¹⁸ está seleccionado independientemente entre: OH, CN, N(alquilo C₁₋₄)₂, NHBn, imidazolilo y morfolinilo;

R¹⁹ está seleccionado independientemente entre: halógeno y CO₂(alquilo C₁₋₄); y

R^a es, en cada caso, seleccionado independientemente entre: H, alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_n-(fenilo sustituido con 0-1 R⁹), (piridilo sustituido con 0-1 R⁹), pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo y



En un sexto aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (II),

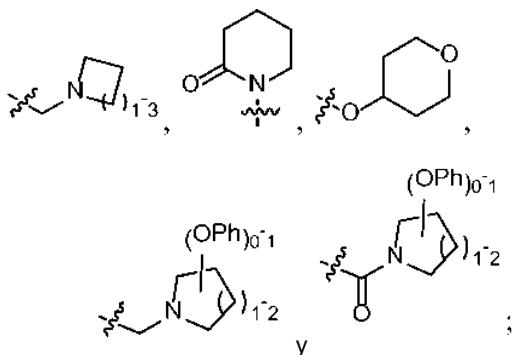


o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un polimorfo o un solvato del mismo, dentro del alcance de cualquiera de los aspectos anteriores; en la que:

Y está seleccionado independientemente entre: CH₂, CHR¹, -CH₂CH₂-, -CH(alquilo C₁₋₄)CH₂-, -CH₂CH(alquilo C₁₋₄)-, -(CH₂)₁₋₃O(CH₂)₀₋₁-, -CH₂CH₂NH(CH₂)₁₋₃-, -CH₂CH₂N(alquilo C₁₋₄)CH₂-, -CH₂CH₂NHBn-, -CH₂CH₂NHCH₂CH(alquilo C₁₋₄)-, -CH₂CH₂NHCH(alquilo C₁₋₄)CH₂-, -CH₂CH₂NHCH₂C(OH)(alquilo C₁₋₄)- y -CH₂CH₂CONH-;

R¹ está seleccionado independientemente entre: -(alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-1 R¹⁸), haloalquilo C₁₋₄, COPh, CH(OH)Ph, CO₂(alquilo C₁₋₄), y CONHBn;

5 R^2 está seleccionado independientemente entre: halógeno, CN, -CH₂CN, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, -CH(NH₂)CF₃, -CH₂NHCF₃, CO₂(alquilo C₁₋₄), SO₂(alquilo C₁₋₄), SO₂Bn, SO₂NH₂, SO₂NH(alquilo C₁₋₄), -CH₂SO₂Ph, -CH₂N(alquilo C₁₋₄)₂, -O(CH₂)₃N(alquilo C₁₋₄)₂, CONH₂, -CONHCH₂CH₂N(alquilo C₁₋₄)₂, CONH(1-alquil C₁₋₄-ciclopropilo), cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-1 CN, -O-cicloalquilo C₃₋₆, 2-(SO₂NH(alquil C₁₋₄)-Ph, Bn, fenoxilo, pirazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, 1-alquil C₁₋₄-3-haloalquil C₁₋₄-pirazo-5-ilo, morfolinilmetilo, piridilo, -O-piridilo, 2-CN-pirid-4-ilo, 2-COH₂-pirid-4-ilo, 4-(pirrolidinil)-pirid-3-ilo, 4-(piperazinil)-pirid-3-ilo, pirimidinilo



10 R^3 está, en cada caso, seleccionado independientemente entre: halógeno, CN, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄; y

15 R^{18} está seleccionado independientemente entre: OH, CN, N(alquilo C₁₋₄)₂, NHBn, imidazolilo y morfolinilo.

En un séptimo aspecto, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado entre los ejemplos mostrados, un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un polimorfo o un solvato del mismo.

20 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado entre cualquier lista de subconjunto de compuestos dentro del alcance del aspecto ocho.

25 En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de IC₅₀ ≤ 10 μM, usando el ensayo de peroxidación de MPO divulgado en la presente memoria, preferentemente, valores de IC₅₀ ≤ 3 μM, más preferentemente, valores de IC₅₀ ≤ 0,3 μM, incluso más preferentemente, valores de IC₅₀ ≤ 0,1 μM.

30 En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de IC₅₀ ≤ 10 μM, usando el ensayo de cloración de MPO divulgado en la presente memoria, preferentemente, valores de IC₅₀ ≤ 3 μM, más preferentemente, valores de IC₅₀ ≤ 0,3 μM, incluso más preferentemente, valores de IC₅₀ ≤ 0,1 μM.

35 II. OTRAS REALIZACIONES DE LA INVENCIÓN

En otra realización, la presente invención proporciona una composición que comprende al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un polimorfo o un solvato del mismo.

40 En otra realización, La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un polimorfo o un solvato del mismo.

45 En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un polimorfo o un solvato del mismo.

50 En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se ha definido anteriormente que además comprende un(unos) agente(s) adiciona(es).

En otra realización, la presente invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de la presente invención.

En otra realización, la presente invención proporciona un intermedio para producir un compuesto de la presente invención.

5 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención, para su uso en terapia, solo u opcionalmente en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

10 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para uso en terapia, para el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados a la actividad de MPO y/o EPX, solo u opcionalmente en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

15 En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados a la actividad de MPO y/o EPX, que comprende administrar a un paciente que precisa dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención, solo u opcionalmente en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

20 En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados a la actividad de MPO y/o EPX, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un primer y segundo agente terapéutico, en el que el primer agente terapéutico es un compuesto de la presente invención y el segundo agente terapéutico es otro tipo de agente terapéutico.

25 En otra realización, la presente invención también proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados a la actividad de MPO y/o EPX, solo u opcionalmente en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

30 En otra realización, la presente invención proporciona una preparación combinada de un compuesto de la presente invención y un(unos) agente(s) terapéutico(s) adicional(es) para el uso simultáneo, por separado o secuencial en terapia.

35 En otra realización, la presente invención proporciona una preparación combinada de un compuesto de la presente invención y un(unos) agente(s) terapéutico(s) adicional(es) para el uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados a la actividad de MPO y/o EPX.

Ejemplos de enfermedades o trastornos asociados a la actividad de MPO y/o EPX que se pueden evitar, modular o tratar de acuerdo con la presente invención incluyen, pero sin limitación, ateroesclerosis, cardiopatía coronaria, enfermedad de la arteria coronaria, enfermedad vascular coronaria, trastornos cerebrovasculares, enfermedad vascular periférica, dislipidemias y secuelas de las mismas, trastornos cardiovasculares, angina, isquemia, isquemia cardíaca, insuficiencia cardíaca, apoplejía, infarto de miocardio, lesión por reperfusión, restenosis angioplásica, hipertensión, complicaciones vasculares de diabetes, obesidad o endotoxemia.

40 En una realización, los ejemplos de enfermedades o trastornos incluyen, pero sin limitación, ateroesclerosis, enfermedad de la arteria coronaria, síndrome coronario agudo, dislipidemias y secuelas de las mismas, insuficiencia cardíaca, enfermedades pulmonares incluyendo asma, COPD y fibrosis quística y neuroenfermedades inflamatorias, incluyendo esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, atrofia de sistema múltiple, ataque isquémico transitorio y apoplejía. En una realización, los ejemplos de enfermedades o trastornos incluyen aterosclerosis, cardiopatía coronaria, trastornos cerebrovasculares y dislipidemias y secuelas de las mismas. En una realización, los ejemplos de enfermedades o trastornos incluyen enfermedad de la arteria coronaria y síndrome coronario agudo. En una realización, los ejemplos de enfermedades o trastornos incluyen dislipidemias las secuelas de las mismas. En una realización, los ejemplos de enfermedades o trastornos incluyen insuficiencia cardíaca. En una realización, los ejemplos de enfermedades o trastornos incluyen enfermedades pulmonares tales como asma, COPD y fibrosis quística. En una realización, los ejemplos de enfermedades o trastornos incluyen neuroenfermedades inflamatorias, incluyendo esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, atrofia de sistema múltiple y apoplejía.

45 Los compuestos de la presente invención se pueden emplear en combinación con agente(s) terapéutico(s) adicional(es) seleccionado(s) entre uno o más, preferentemente de uno a tres, de los siguientes agentes terapéuticos: agentes antiateroscleróticos, agentes anti-dislipidémicos, agentes antidiabéticos, agentes anti-hiperglicémicos, agentes anti-hiperinsulinémicos, agentes anti-trombóticos, agentes anti-retinopáticos, agentes anti-neuropáticos, agentes anti-nefropáticos, agentes anti-isquémicos, agentes anti-hipertensores, diuréticos, antagonistas del receptor mineralocorticoide, agentes de bloqueo de los canales de calcio, agentes antibedesidad, agentes anti-hiperlipidémicos, agentes anti-hipertrigliceridémicos, agentes anti-hipercolesterolémicos, agentes anti-restenóticos, agentes anti-pancreáticos, agentes de disminución de lípidos, agentes anorexígenos, agentes de mejora de la memoria, agentes anti-demencia, agentes que favorecen el conocimiento, supresores del apetito,

agentes para el tratamiento de insuficiencia cardíaca, agentes para el tratamiento de enfermedad arterial periférica, agentes para el tratamiento de tumores malignos y agentes anti-inflamatorios.

- 5 En otra realización, el(los) agente(s) terapéutico(s) adicional(es) usado(s) en composiciones farmacéuticas combinadas o los métodos combinados o los usos combinados, están seleccionados entre uno o más, preferentemente de uno a tres, de los siguientes agentes terapéuticos en el tratamiento de ateroesclerosis: agentes anti-hiperlipidémicos, agentes de elevación de lipoproteína (HDL) de alta densidad en plasma, agentes anti-hipercolesterolémicos, inhibidores de la biosíntesis de colesterol (tales como inhibidores de HMG CoA reductasa), inhibidores de acil-coenzima A:colesterol acitransferasa (ACTA), inhibidores de proteína de transferencia de colesterolíster (CETP), agonistas del receptor X hepático (LXR), anti-probucol, raloxifeno, ácido nicotínico, niacinamida, inhibidores de absorción de colesterol, agentes de neutralización de ácido biliar (tal como resinas de intercambio aniónico o aminas cuaternarias (*por ejemplo, colestiramina o colestipol*)), inductores del receptor de lipoproteínas de baja densidad, clofibrato, fenofibrato, benzofibrato, cipofibrato, gemfibrozol, vitamina B₆, vitamina B₁₂, vitaminas anti-oxidantes, agentes de bloqueo-β, diuréticos, antagonistas del receptor mineralocorticoide, agentes de bloqueo de los canales de calcio, agentes anti-diabetes, antagonistas del receptor de angiotensina II, inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina, inhibidores de la agregación de plaquetas, inhibidores de factor Xa, agentes anti-trombóticos, inhibidores de renina, antagonistas del receptor de fibrinógeno, aspirina y derivados de ácido fíbrico.
- 10 15 20 25
- En otra realización, el(los) agente(s) terapéutico(s) adicional(es) usado(s) en composiciones farmacéuticas combinadas o los métodos combinados o los usos combinados, están seleccionados entre uno o más, preferentemente de uno a tres, de los siguientes agentes terapéuticos en el tratamiento del inhibidor de la biosíntesis de colesterol, particularmente un inhibidor de HMG-CoA reductasa. Ejemplos de inhibidores de HMG-CoA reductasa apropiados incluyen, pero sin limitación, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina y rosuvastatina.

La presente invención se puede realizar en otras formas específicas sin apartarse por ello del espíritu o atributos esenciales de la misma. La presente invención engloba todas las combinaciones de aspectos preferidos de la invención comentados en la presente memoria. Se entiende que cualquiera y todas las realizaciones de la presente invención pueden tomarse junto con cualquier otra realización o realizaciones para describir realizaciones adicionales. También se comprende que cada elemento individual de las realizaciones es su propia realización independiente. Además, se entiende que cualquier elemento de una realización se combina con cualquier otro elemento de cualquier realización para describir una realización adicional.

35 III. QUÍMICA

A lo largo de la presente memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, una fórmula o un nombre químicos concretos abarcan todos los estereoisómeros e isómeros ópticos y los racematos del mismo cuando existan dichos isómeros. El término "estereoisómero(s)" se refiere a un(unos) compuesto(s) que tiene(n) idéntica constitución química, pero se diferencia(n) con respecto a la configuración de los átomos o grupos en el espacio. A menos que se indique lo contrario, todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas están dentro del alcance de la presente invención. El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no superposición de la pareja de imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que pueden superponerse sobre su pareja de imagen especular. La expresión "mezcla racémica" y el término "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, desprovista de actividad óptica.

Muchos isómeros geométricos de dobles enlaces C=C, dobles enlaces C=N, sistemas de anillo y similares también pueden estar presentes en los compuestos, y todos estos isómeros estables están contemplados en la presente invención. Los isómeros geométricos *Cis*- y *trans*- (o *E*- y *Z*-) de los compuestos de la presente invención se describen y se pueden aislar como mezcla de isómeros o como formas isoméricas por separado.

Los presentes compuestos pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Las formas ópticamente activas se pueden preparar por resolución de formas racémicas o por síntesis de materiales de partida ópticamente activos. Se considera que todos los procesos usados para preparar los compuestos de la presente invención y los intermedios preparados a partir de los mismos forman parte de la presente invención. Cuando se preparan productos enantioméricos o diastereoméricos, se pueden separar por métodos convencionales, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccionada.

Dependiendo de las condiciones del proceso, los productos finales de la presente invención se obtienen en forma libre (neutra) o de sal. Tanto la forma libre como las sales de estos productos finales están dentro del alcance de la invención. Si así se desea, se puede convertir una forma de un compuesto en otra forma. Se puede convertir una base o un ácido libres en una sal; se puede convertir una sal en el compuesto libre u otra sal; se puede separar una mezcla de compuestos isoméricos de la presente invención en los isómeros individuales. Los compuestos de la presente invención, la forma libre y las sales de los mismos, pueden existir en múltiples formas tautoméricas, en las que los átomos de hidrógeno se transponen a otras partes de las moléculas y, por consiguiente, se reordenan los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas. Debe entenderse que todas las formas tautoméricas, en la

medida en que puedan existir, están incluidas dentro de la invención.

A menos que se indique lo contrario, se supone que cualquier heteroátomo con valencias no completas tiene átomos de hidrógeno suficientes para completar las valencias.

- 5 Tal como se usa en la presente memoria, se pretende que el término "alquilo" o "alquileno" incluya grupos de hidrocarburo alifáticos saturados de cadena tanto ramificada como lineal que tienen el número de átomos de carbono especificado. Por ejemplo, "alquilo C₁ a C₁₀" o "alquilo C₁₋₁₀" (o alquileno), pretende incluir grupos alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, y C₁₀. Además, por ejemplo, "alquilo C₁ a C₆" o "alquilo C₁₋₆" representa alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. El grupo alquilo puede estar sustituido o sin sustituir con al menos un hidrógeno que está sustituido por otro grupo químico. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo (Me), etilo (Et), propilo (*por ejemplo*, n-propilo e isopropilo), butilo (*por ejemplo*, n-butilo, isobutilo, t-butilo) y pentilo (*por ejemplo*, n-pentilo, isopentilo, neopentilo). Cuando se usa "alquilo C₀" o "alquileno C₀", se pretende indicar un enlace directo.
- 10 15 "Alquenilo" o "alquenileno" pretende incluir cadenas de hidrocarburos tanto de configuración lineal como ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono y uno o más, preferentemente de uno a dos, dobles enlaces carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, "alquenilo C₂ a C₆" o "alquenilo C₂₋₆" (o alquenileno), pretende incluir grupos alquenilo C₂, C₃, C₄, C₅, y C₆. Los ejemplos de alquenilo incluyen, pero sin limitación, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3, pentenilo, 4-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 2-metil-2-propenilo y 4-metil-3-pentenilo.
- 20 25 "Alquinilo" o "alquinileno" pretende incluir cadenas de hidrocarburos tanto de configuración lineal como ramificada que tienen uno o más, preferentemente de uno a tres, triples enlaces carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, "alquinilo C₂ a C₆" o "alquinilo C₂₋₆" (o alquinileno), pretende incluir grupos alquino C₂, C₃, C₄, C₅, y C₆; tales como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo.
- 30 35 El término "alcoxi" o "alquilogoxi" se refiere a un grupo -O-alquilo. "alcoxi C₁ a C₆" o "alcoxi C₁₋₆" (o alquilogoxi), pretende incluir grupos alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, y C₆. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi (*por ejemplo*, n-propoxi e isopropoxi) y t-butoxi. De forma análoga, "alquiltio" o "tioalcoxi" representa un grupo alquilo como se ha definido anteriormente con el número de átomos de carbono indicado unidos a través de un puente de azufre; por ejemplo metil-S- y etil-S-.
- 40 45 "Halo" o "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo. Se pretende que "haloalquilo" incluya grupos de hidrocarburo alifático saturado tanto de cadena ramificada como lineal que tienen el número de átomos de carbono especificado, sustituido con uno o más halógenos. Los ejemplos de haloalquilo incluyen, pero sin limitación, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, pentacloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, heptafluoropropilo y heptacloropropilo. Los ejemplos de haloalquilo también incluyen "fluoroalquilo" que se pretende que incluya grupos de hidrocarburo alifático saturado tanto de cadena ramificada como lineal que tienen el número de átomos de carbono especificado, sustituido con uno o más átomos de flúor.
- 50 "Haloalcoxi" o "haloalquilogoxi" representa un grupo de haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unido a través de un puente de oxígeno. Por ejemplo, "haloalcoxi C₁ a C₆" o "haloalcoxi C₁₋₆", pretende incluir grupos haloalcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, y C₆. Los ejemplos de haloalcoxi incluyen, pero sin limitación, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi y pentafluoroetoxi. De forma análoga, "haloalquiltio" o "tiohaloalcoxi" representa un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de azufre; por ejemplo trifluorometil-S- y pentafluoroetil-S-.
- 55 55 El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo ciclados, incluyendo sistema de anillo mono-, bi- o policíclicos. "cicloalquilo C₃ a C₇" o "cicloalquilo C₃₋₇" pretende incluir grupos cicloalquilo C₃, C₄, C₅, C₆, y C₇. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y norbornilo. Se incluyen en la definición de "cicloalquilo" los grupos cicloalquilo ramificados tales como 1-metilciclopropilo y 2-metilciclopropilo.
- 60 65 Tal como se usa en la presente memoria, "carbociclo", "carbociclico", o "residuo carbocíclico" pretende indicar cualquier anillo monocíclico o bicíclico de 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8 miembros o anillo bicíclico o tricíclico de 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, o 13 miembros, cualquiera de los cuales puede estar saturado, parcialmente insaturado, insaturado o aromático. Los ejemplos de tales carbociclos incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobuteno, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, cicloheptenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, adamantilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, [3.3.0]biciclooctano, [4.3.0]biciclononano, [4.4.0]biciclodecano (decalina), [2.2.2]biciclooctano, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo, antracenilo y tetrahidronaftilo (tetralina). Como se muestra anteriormente, también se incluyen anillos con puente en la definición de carbociclo (*por ejemplo*, [2.2.2]biciclooctano). Los carbociclos preferidos, a menos que se especifique lo contrario, son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, indanilo y tetrahidronaftilo. Cuando se usa el término "carbociclo", se pretende que incluya "arilo". Se produce un anillo de puente cuando uno o más, preferentemente de uno a tres, átomos de

carbono enlazan dos átomos de carbono no adyacentes. Los puentes preferidos son uno a dos átomos de carbono. Nótese que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo tiene puentes, los sustituyentes citados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

- 5 Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "carbociclo bicíclico" o "grupo carbocíclico bicíclico" pretende indicar un sistema de anillo carbocíclico estable de 9 o 10 miembros que contiene dos anillos condensados y consiste en átomos de carbono. De los dos anillos condensados, un anillo es un anillo benzo condensado a un segundo anillo; y el segundo anillo es un anillo de carbono de 5 o 6 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o insaturado. El grupo carbocíclico bicíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier átomo de 10 carbono que dé como resultado una estructura estable. El grupo carbocíclico bicíclico descrito en la presente memoria puede estar sustituido en cualquier carbono si el compuesto resultante es estable. Los ejemplos de un grupo carbocíclico bicíclico son, pero sin limitación, naftilo, 1,2-dihidronaftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo e indanilo.

15 Los grupos "arilo" se refieren a hidrocarburos aromáticos monocíclicos o policíclicos, que incluyen, por ejemplo, fenilo, naftilo y fenantranilo. Los restos arilo son bien conocidos y se describen, por ejemplo, en Lewis, R. J., ed., *Hawley's Condensed Chemical Dictionary*, 15^a edición, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York (2007). "arilo C₆ o C₁₀" o "arilo C₆₋₁₀" se refiere a fenilo y naftilo.

20 El término "bencilo", tal y como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo metilo en el que uno de los átomos de hidrógeno se sustituye por un grupo fenilo.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "heterociclo", "heterociclilo", o la expresión "grupo heterocíclico" pretende indicar un anillo monocíclico o bicíclico estable de 3-, 4-, 5-, 6-, o 7 miembros o un anillo heterocíclico policíclico de 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13-, o 14 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado y que contiene átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S; y que incluye cualquier grupo policíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriormente definidos está condensado con un anillo de benceno. Opcionalmente, los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden oxidarse (es decir, N→O y S(O)_p, en donde p es 0, 1 o 2). El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o no sustituido (es decir, N o NR en la que R es Hu otro sustituyente, si se define). El anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. Los anillos heterocíclicos descritos en el presente documento pueden estar sustituidos en un átomo de carbono o en uno de nitrógeno en caso de que el compuesto resultante sea estable. Un nitrógeno del heterociclo puede estar opcionalmente cuaternizado. Se prefiere que cuando el número total de 30 átomos de S y O en el heterociclo excede de 1, entonces estos heteroátomos no se encuentren adyacentes entre sí. 35 Se prefiere que el número total de átomos de S y O en el heterociclo no sea mayor de 1. Cuando se usa el término "heterociclo", se pretende que incluya heteroarilo.

40 Los ejemplos de heterociclos incluyen, pero sin limitación, acridinilo, acetidinilo, azocinilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzoimidazolinilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, imidazolopiridinilo, indolenilo, indolinilo, indolizinilo, indolilo, 3H-indolilo, isatinoilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolopiridinilo, isoxazolilo, isoxazolopiridinilo, metilenodioxifenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolopiridinilo, oxazolidinilperimidinilo, oxindolilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolopiridinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2-pirrolidonilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrazolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tiazolopiridinilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo. También se incluyen anillos condensados y compuestos espiro que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

55 Los ejemplos de heterociclos de 5 a 10 miembros incluyen, pero sin limitación, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo, triazolilo, benzoimidazolilo, 1H-indazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotetrazolilo, benzotriazolilo, benzoisoxazolilo, benzoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, isatinoilo, isoquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, isoxazolopiridinilo, quinazolinilo, quinolinilo, isotiazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, oxazolopiridinilo, imidazolopiridinilo y pirazolopiridinilo.

65 Los ejemplos de heterociclos de 5 a 6 miembros incluyen, pero sin limitación, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo,

oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo y triazolilo. También se incluyen anillos condensados y compuestos espiro que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

Tal como se usa en la presente memoria, se pretende que la expresión "heterociclo bicíclico" o "grupo heterocíclico bicíclico" signifique un sistema de anillo heterocíclico estable de 9 a 10 miembros que contiene dos anillos condensados y consiste en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S. De los dos anillos condensados, un anillo es un anillo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende un anillo heteroarilo de 5 miembros, un anillo heteroarilo de 6 miembros o un anillo benzo, cada uno condensado a un segundo anillo. El segundo anillo es un anillo monocíclico de 5 o 6 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o insaturado y comprende un heterociclo de 5 miembros, un heterociclo de 6 miembros o un carbociclo (con la condición de que el primer anillo no sea benzo cuando el segundo anillo es un carbociclo).

El grupo heterocíclico bicíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. El grupo heterocíclico bicíclico descrito en el presente documento puede estar sustituido en un átomo de carbono o en uno de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Se prefiere que cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclo excede de 1, entonces estos heteroátomos no se encuentren adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos de S y O en el heterociclo no sea mayor de 1.

Son ejemplos de un grupo heterocíclico bicíclico, pero sin limitación, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, 1H-indazolilo, benzoimidazolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinolinilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo, cromanilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalinilo y 1,2,3,4-tetrahidro-quinazolinilo.

Tal como se usa en la presente memoria, se pretende que la expresión "grupo heterocíclico aromático" o el término "heteroarilo" signifique hidrocarburos aromáticos monocíclicos y policíclicos estables que incluyen al menos un miembro de anillo de heteroátomos tal como azufre, oxígeno o nitrógeno. Los grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirrolilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, purinilo, carbazolilo, benzoimidazolilo, indolinilo, benzodioxolanilo y benzodioxano. Los grupos heteroarilo están sustituidos o sin sustituir. El átomo de nitrógeno está sustituido o sin sustituir (es decir, N o NR en la que R es H u otro sustituyente, si se define). Opcionalmente, los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden oxidarse (es decir, N→O y S(O)_p, en donde p es 0, 1 o 2).

Los ejemplos de heteroarilos de 5 a 6 miembros incluyen, pero sin limitación, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, tetrazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo y triazolilo.

Los anillos con puentes también se incluyen en la definición de heterociclo. Se produce un anillo de puente cuando uno o más, preferentemente de uno a tres, átomos (es decir, C, O, N, o S) enlazan dos átomos de carbono o nitrógeno no adyacentes. Los ejemplos de anillos con puente incluyen, pero sin limitación, un átomo de carbono, dos átomos de carbono, un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno y un grupo de carbono-nitrógeno. Nótese que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo tiene puentes, los sustituyentes citados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

El término "contraión" se usa para representar una especie cargada negativamente tal como cloruro, bromuro, hidróxido, acetato y sulfato o una especie cargada positivamente tal como sodio (Na⁺), potasio (K⁺), amonio (R_nNH_m⁺ en la que n=0-4 y m=0-4) y similares.

Cuando se usa un anillo punteado dentro de una estructura de anillo, esto indica que la estructura de anillo puede estar saturada, parcialmente saturada o insaturada.

Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "grupo protector de amina" significa cualquier grupo conocido en la técnica de síntesis orgánica para la protección de grupos de amina que sea estable frente a un agente reductor de éster, una hidrazina disustituida, R4-M y R7-M, un nucleófilo, un agente reductor de hidrazina, un activador, una base fuerte, una base de amina con impedimento estérico y un agente de ciclado. Dichos grupos protectores de amina cumplen estos criterios incluyendo los listados en Greene, T.W. et al., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 4^a Edición, Wiley (2007) y *The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology*, Vol. 3, Academic Press, Nueva York (1981).

Los ejemplos de grupos protectores de amina incluyen, pero sin limitación, los siguientes: (1) los de tipo acilo, tales como formilo, trifluoroacetilo, ftalilo y p-toluenosulfonilo; (2) los de tipo carbamato aromático, tales como benciloxicarbonilo (Cbz) y benciloxicarbonilo sustituidos, 1-(p-bifenil)-1-metiletoxicarbonilo, and 9-fluorenilmethoxicarbonilo (Fmoc); (3) los de tipo carbamato alifático, tales como *terc*-butiloxicarbonilo (Boc), etoxicarbonilo, diisopropilmethoxicarbonilo y aliloxicarbonilo; (4) los tipo carbamato de alquilo cílicos tales como ciclopentiloxicarbonilo y adamantiloxicarbonilo; (5) los tipo alquilo tales como trifenilmetilo y bencilo; (6) trialquilsilano tal como trimetilsilano; (7) los de tipo que contienen tiol tales como feniltiocarbonilo y ditiasuccinilo; y (8) los de tipo

alquilo, tales como trifenilmetilo, metilo y bencilo; y los de tipo alquilo sustituido, tales como 2,2,2-tricloroetilo, 2-feniletilo y *t*-butilo; y los de tipo trialquilsilano, tales como trimetilsilano.

- 5 Como se cita en la presente memoria, el término "sustituido" significa que al menos un átomo de hidrógeno está sustituido con un grupo distinto de hidrógeno, con la condición de que las valencias normales se mantengan y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Cuando un sustituyente es ceto (es decir, =O), entonces se reemplazan 2 hidrógenos en el átomo. Los sustituyentes ceto no están presentes en restos aromáticos. Cuando se dice que un sistema de anillo (*por ejemplo*, carbocíclico o heterocíclico) está sustituido con a grupo carbonilo o un doble enlace, se pretende que el grupo carbonilo o el enlace doble formen parte (es decir, estén dentro) del anillo.
- 10 10 Los dobles enlaces de anillo, tal y como se usa en la presente memoria, son dobles enlaces que se forman entre dos átomos de anillo adyacentes (*por ejemplo*, C=C, C=N o N=N).

En los casos donde hay átomos de nitrógeno (por ejemplo, aminas) en los compuestos de la presente invención, estos pueden convertirse en N-óxidos por tratamiento con un agente oxidante (*por ejemplo*, mCPBA y/o peróxidos de hidrógeno) para proporcionar otros compuestos de la presente invención. Por lo tanto, se considera que los átomos de nitrógeno mostrados y reivindicados incluyen tanto el nitrógeno mostrado como su derivado de N-óxido (N→O).

20 Cuando aparece cualquier variable más de una vez en cualquier constituyente o fórmula de un compuesto, su definición cada vez que aparece es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Por lo tanto, por ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido con 0-3 grupos R, entonces dicho grupo puede sustituirse opcionalmente con hasta tres grupos R y cada vez que aparece R está seleccionado independientemente a partir de la definición de R.

25 25 Cuando se muestra un enlace a un sustituyente que cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces dicho sustituyente puede unirse a cualquier átomo del anillo. Cuando se enumera un sustituyente sin indicar el átomo en el que se une dicho sustituyente al resto del compuesto de una fórmula dada, entonces dicho sustituyente puede unirse a través de cualquier átomo en dicho sustituyente.

30 30 Solo se permiten las combinaciones de sustituyentes y/o variables en caso de que dichas combinaciones den como resultado compuestos estables.

35 Como la persona experta en la técnica será capaz de comprender, un grupo cetona (-CH-C=O) en la molécula puede experimentar tautomerización hasta su forma de enol (-C=C-OH). Por lo tanto, se pretende que la presente divulgación abarque todos los posibles tautómeros cuando la estructura muestre únicamente uno de ellos.

[00SS] La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en la presente memoria para hacer referencia a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que sean, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica y/u otro problema o complicación, proporcionado con una relación beneficio/riesgo razonable.

40 45 Los compuestos de la presente invención pueden formar sales que están también dentro del alcance de la presente invención. A menos que se indique lo contrario, se entiende que la referencia a un compuesto de la invención incluye la referencia a una o más de sales del mismo. Se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, pueden ser útiles otras sales, por ejemplo, en etapas de aislamiento o purificación que pueden emplearse durante la preparación y, por lo tanto, están incluidas dentro del alcance de la invención.

50 55 Tal como se usa en la presente memoria, las "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a derivados de los compuestos divulgados en donde el compuesto parental se modifica mediante la preparación de sales ácidas o básicas del mismo. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de ácidos minerales u orgánicos de grupos básicos tales como aminas; y sales alcalinas u orgánicas de grupos ácidos tales como ácidos carboxílicos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto parental formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas convencionales incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos, tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etano disulfónico, oxálico e isetiónico.

60 65 Pueden sintetizarse las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención a partir del compuesto parental que contiene un resto básico o ácido por métodos químicos convencionales. En general, dichas sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido adecuado en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de ambos; en general, se prefieren los medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Se encuentran listas de sales adecuadas en Allen, L. V., Jr., ed., *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*,

22^a edición, Pharmaceutical Press, Londres, Reino Unido (2012).

Además, también se divultan formas de profármaco de la presente invención. Cualquier compuesto que se convierta *in vivo* para proporcionar el agente bioactivo (*es decir*, un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II)) es un profármaco. Se conocen bien en la técnica diversas formas de profármaco. Para ejemplos de dichos derivados de profármacos, véanse:

- 5 a) Bundgaard, H., ed., *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985) y Widder, K. et al., eds., *Methods in Enzymology*, 112:309-396, Academic Press (1985);
- 10 b) Bundgaard, H, Capítulo 5, "Design and Application of Prodrugs", *A Textbook of Drug Design and Development*, pp. 113-191, Krosgaard-Larsen, P. et al., eds., Harwood Academic Publishers (1991);
- c) Bundgaard, H., *Adv. DrugDeliv. Rev.*, 8: 1-38 (1992);
- d) Bundgaard, H. et al., *J. Pharm. Sci.*, 77:285 (1988);
- 15 e) Kakeya, N. et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 32:692 (1984); y
- f) Rautio, J., ed., *Prodrugs and Targeted Delivery (Methods and Principles in Medicinal Chemistry)*, Vol. 47, Wiley-VCH (2011).

Los compuestos que contiene un grupo carboxilo pueden formar ésteres fisiológicamente hidrolizables que sirven como profármacos destinados a hidrólisis en el cuerpo para dar lugar a compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II) como tales. Dichos profármacos se administran preferentemente por vía oral, ya que la hidrólisis en muchos casos se producen principalmente bajo la influencia de las enzimas digestivas. Puede usarse administración parenteral cuando el éster es activo por sí mismo o en aquellos casos en los que la hidrólisis se produce en la sangre. Los ejemplos de ésteres fisiológicamente aceptables de Fórmula (I) o Fórmula (II) incluyen alquilo C₁ a C₆, alquilbencílo C₁ a C₆, 4-metoxibencílo, indanilo, ftalilo, metoximetilo, alcanoiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ (*por ejemplo*, acetoximetilo, pivaloiloiximetoilo o propioniloiximetoilo), alcoxicarboniloxi C₁ a C₆-alquilo C₁ a C₆ (*por ejemplo*, metoxicarbonil-oximetilo o etoxicarboniloximetilo, gliciloximetilo, fenilgliciloximetilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)-metilo) y otros ésteres fisiológicamente hidrolizables bien conocidos usados, por ejemplo, en las técnicas de las penicilinas y cefalosporinas. Dichos ésteres pueden prepararse mediante técnicas convencionales conocidas en la técnica.

30 La preparación de profármacos se conoce bien en la técnica y se describe en, por ejemplo, King, F. D., ed., *Medicinal Chemistry: Principles and Practice*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK (2^a Edición, reproducido en 2006); Testa, B. et al., *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology*, VCHA y Wiley-VCH, Zúrich, Suiza (2003); Wermuth, C. G., ed., *The Practice of Medicinal Chemistry*, 3^a edición, Academic Press, San Diego, CA (2008).

35 Se pretende que la presente invención incluya todos los isótopos de los átomos que se encuentran en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero números máscicos diferentes. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. Los isótopos de carbono incluyen ¹³C y ¹⁴C. Los compuestos de la invención marcados isotópicamente pueden 40 prepararse generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o mediante procesos análogos a aquellos descritos en el presente documento, usando un reactivo adecuado marcado isotópicamente en lugar del reactivo no marcado que de otro modo se emplea. Dichos compuestos tienen diversos usos potenciales, *por ejemplo*, como patrones y reactivos para determinar la capacidad de un compuesto farmacéutico potencial para unirse a proteínas o receptores diana o para obtener imágenes de compuestos de la presente invención unidos a 45 receptores biológicos *in vivo* o *in vitro*.

50 "Compuesto estable" y "estructura estable" se pretende que indiquen un compuesto que es lo suficientemente robusto para superar el aislamiento en un cierto grado de pureza a partir de una mezcla de reacción, y una formulación en un agente terapéutico eficaz. Es preferible que los compuestos de la presente invención no contengan un grupo N-halo, S(O)₂H, o S(O)H.

55 El término "solvato" significa una asociación física de un compuesto de la presente invención con una o más moléculas de disolvente, ya sea orgánico o inorgánico. Esta asociación física incluye enlaces de hidrógeno. En ciertos casos el solvato podrá aislar, por ejemplo cuando se incorporan una o más moléculas de disolvente en la estructura cristalina del sólido cristalino. Las moléculas de disolvente en el solvato pueden estar presentes en una configuración regular y/o no ordenada. El solvato puede comprender cualquier cantidad tanto estequiométrica como no estequiométrica de las moléculas de disolvente. "Solvato" abarca solvatos tanto en fase de solución como solvatos aislables. Los solvatos a modo de ejemplo incluyen, pero sin limitación, hidratos, etanolatos, metanolatos e isopropanolatos. Los métodos de solvatación se conocen generalmente en la técnica.

60 Tal como se usa en la presente memoria, "polimorfo(s)" se refiere a la forma(s) cristalina(s) que tiene(n) la misma estructura/composición química pero distinta disposición espacial de las moléculas y/o iones que forman los cristales. Pueden proporcionarse compuestos de la presente invención en forma de sólidos amorfos o sólidos cristalinos. Puede emplearse liofilización para proporcionar los compuestos de la presente invención en forma de un sólido.

Las abreviaturas usadas en la presente memoria, se definen del siguiente modo: "1x" para una vez, "2x" para dos veces, "3x" para tres veces, "°C" para grados Celsius, "aq" para acuoso, "Col" para columna, "eq" para equivalente o equivalentes, "g" para gramo o gramos, "mg" para miligramo o miligramos, "l" para litro o litros, "ml" para mililitro o mililitros, "μl" para microlitro o microlitros, "N" para normal, "M" para molar, "nM" para nanomolar, "mol" para mol o moles, "mmol" para milimol o milimoles, "min" para minuto o minutos, "h" para hora u horas, "ta" para temperatura ambiente, "TR" para tiempo de retención, "ON" para durante una noche, "atm" para atmósfera, "kpa, (psi)" para kilopascal (libras por pulgada cuadrada), "conc." para concentrado, "aq" para acuoso, "sat" o "sat'd" para saturado, "PM" para peso molecular, "mw" o "μwave" para microondas, "pf" para punto de fusión, "Wt" para peso, "EM" o "Espec. Masa" para espectrometría de masas, "IEN" para espectroscopia de masas con ionización por electronebulización, "HR" para alta resolución, "HRMS" para espectrometría de masas de alta resolución, "LCMS" para cromatografía líquida y espectrometría de masas, "HPLC" para cromatografía líquida de alta presión, "RP HPLC" para HPLC de fase inversa, "TLC" o "tlc" para cromatografía en capa fina, "RMN" para espectroscopia de resonancia magnética nuclear, "nOe" para espectroscopía nuclear de efecto Overhauser, "¹H" para protón, "δ" para delta, "s" para singlete, "d" para duplete, "t" para triplete, "c" para cuadruplete, "m" para multiplete, "a" para ancho, "Hz" para hercio y "α", "β", "R", "S", "E" y "Z" son denominaciones estereoquímicas familiares para un experto en la materia.

	Ac: Acético (AcOH: ácido acético, EtOAc: acetato de etilo)
	ACN (o MeCN): acetonitrilo
20	APF: aminofenilo fluoresceína
	BINAP: 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
	Bn: bencilo
	Boc: <i>terc</i> -butil carbonilo
25	Boc ₂ O: dicarbonato de di- <i>terc</i> -butilo Bu: butilo
	dba: dibencilidenoacetona (por ejemplo, Pd ₂ (dba) ₃):
	DCM: dclorometano
	DEAD: azodicarboxilato de dietilo
	DIEA: diisopropiletilamina
30	DMAP: 4-dimetilaminopiridina
	DME: dimetoxietano
	DMF: dimetilformamida
	DMSO: dimetilsulfóxido
	dppf (PdCl ₂ (dppf)): 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
35	Et: etilo (EtOH: etanol, EtOAc: acetato de etilo)
	HATU: hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
	hex: hexanos
	HBTU: hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
	<i>i</i> -Bu: isobutilo
40	<i>i</i> -Pr: isopropilo
	Me: metilo (MeOH: metanol, MeCN: acetonitrilo)
	NMP: N-Metilpirrolidona
	Ph: fenilo
	Pr: propilo
	ta: temperatura ambiente
45	<i>t</i> -Bu: <i>terc</i> -butilo
	TCA: ácido tricloroacético
	TFA: ácido trifluoroacético
	THF: tetrahidrofurano
	Trt: tritilo
50	Ts: tosilo

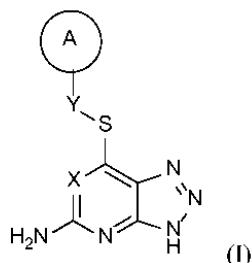
SÍNTESIS

- Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de varias formas conocidas por un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse usando los métodos descritos más adelante, junto con métodos de síntesis conocidos en la técnica de química orgánica sintética o por variaciones de los mismos según apreciarán los expertos en la técnica. Los métodos preferidos incluyen, pero sin limitación, los descritos a continuación. Las reacciones se realizan en un disolvente o una mezcla de disolvente adecuada para los reactivos y materiales empleados y adecuada para que las transformaciones se lleven a cabo.
- Los expertos en la técnica de síntesis orgánica entenderán que la funcionalidad presente en la molécula debe ser coherente con las transformaciones propuestas. Esto requerirá en ocasiones una valoración para modificar el orden de las etapas de síntesis o para seleccionar un esquema de proceso concreto frente a otro para obtener un compuesto deseado de la presente invención.
- Un compendio particularmente útil de métodos de síntesis que se pueden aplicar a la preparación de compuestos de la presente invención puede encontrarse en Larock, R. C., *Comprehensive Organic Transformations*, VCH

Publishers, Inc., Nueva York, NY (1999). Los métodos preferidos incluyen, pero sin limitación, los descritos a continuación.

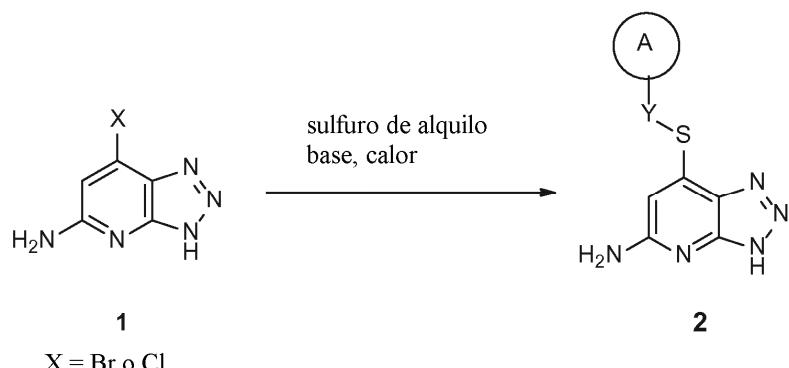
5 También se reconocerá que otra consideración principal en la planificación de cualquier ruta de síntesis en este campo es la elección con criterio del grupo protector usado para la protección de los grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en la presente invención. Una referencia autorizada que describe muchas alternativas al facultativo experto es Greene, T.W. et al., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 4^a Edición, Wiley (2007). Los grupos protectores incorporados en la preparación de los compuestos de triazolopiridina y triazolopirimidina de la presente invención, tales como el grupo protector de tritilo, puede mostrarse como un
10 regiosómero pero también puede existir como mezcla de regiosómeros.

Los compuestos que tienen la Fórmula general (I):



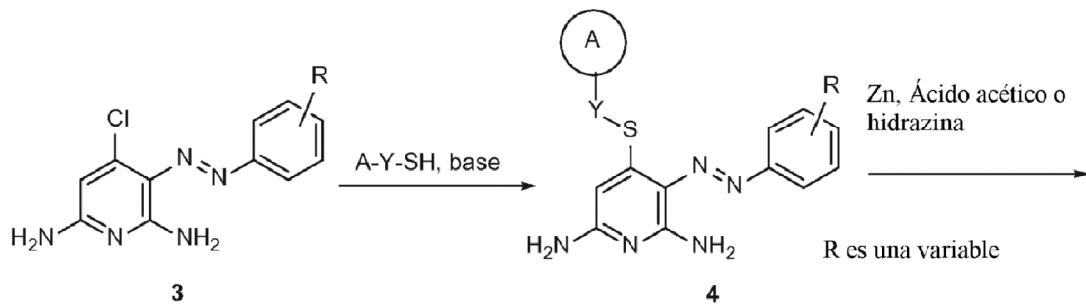
15 en la que A e Y son como se ha definido anteriormente, se pueden preparar por medio de uno o más Esquemas de síntesis siguientes.

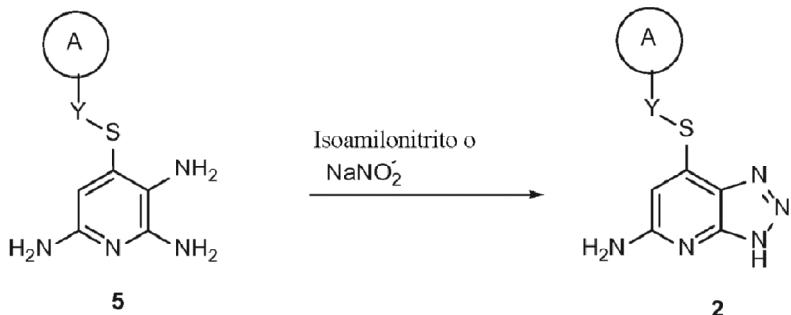
Esquema 1



Una mezcla de cloro o bromotriazolopiridina **1** con una base tal como hidruro sódico o carbonato de cesio y un sulfuro de alquilo se puede calentar en un disolvente apropiado tal como DMSO para proporcionar la tirazolopiridina apropiada. La síntesis de cloro o bromotriazolopiridina **1** se proporciona en los métodos siguientes como intermedio 2. También se pueden preparar muchos sulfuros que se encuentra comercialmente disponibles por medio de los métodos conocidos en la técnica.

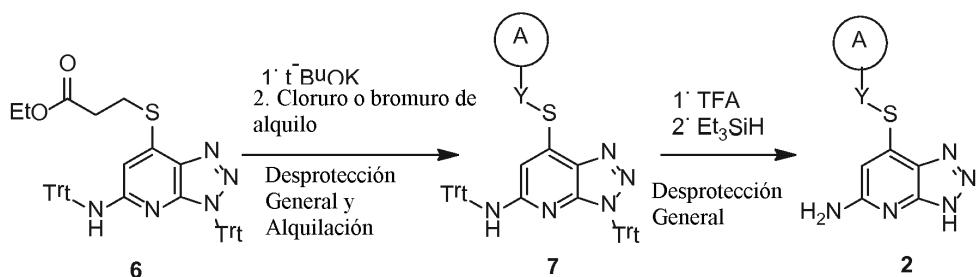
Esquema 2





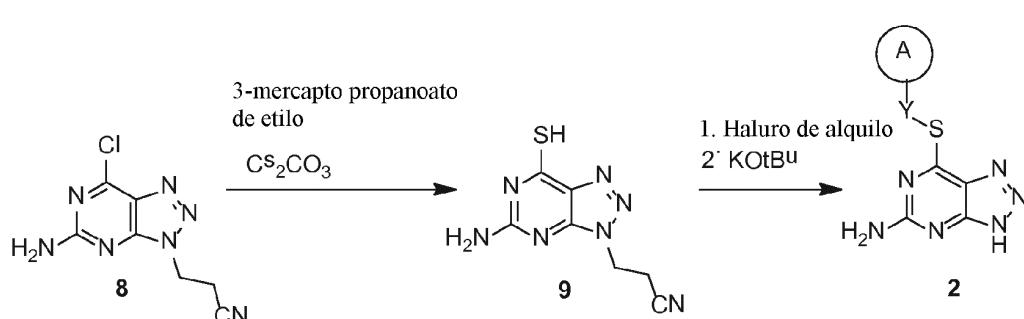
Como alternativa como se describe en el Esquema 2, se puede calentar el intermedio diaza **3** con una base tal como carbonato de cesio y un tiol en un disolvente tal como DMSO para dar lugar a un tioéster **4**. Se puede convertir el compuesto **4** en una triamina **5** por medio de calentamiento con hidrazina o con cinc en una mezcla de ácido acético y etanol o metanol. La triamina se puede ciclar con isoamilnitrito o nitrito de sodio u otro reactivo con similar reactividad para dar lugar a triazolopiridina **2**. La síntesis de un ejemplo de intermedio diaza **3** se describe a continuación en los Procedimientos Generales de Síntesis como Intermedio 1.

10 Esquema 3



Además, se pueden sintetizar triazolopiridinas por medio de desprotección de propionato de alquilo a partir del compuesto 6 con una base apropiada tal como *t*-BuOK (2-4 equiv.) para producir el aril tiol libre. La adición de un cloruro de alquilo o bromuro (1-2 equiv.) a la mezcla de reacción produce tioéter 7. La desprotección de los grupos tritilo con una mezcla de TFA/DCM en presencia de trietil silano (2-10 equiv.) tiene como resultado las triazolopiridinas descritas. La síntesis del compuesto 6 se describe a continuación en los Procedimientos Generales de Síntesis como Intermedio 3.

20



25 Las tiopirimidinas se pueden preparar por medio de tratamiento de cloruro **8** con 3-mercaptopropanoato de etilo (3 equiv.) y Cs_2CO_3 (3 equiv.), en DMSO durante 12-16 horas para producir el tiol intermedio **9**, que se trata con un cloruro o bromuro de alquilo (3 equiv.). El grupo protector se puede retirar terc-butóxido de potasio (4 equiv.). La síntesis del compuesto **8** se describe a continuación en los Procedimientos Generales de Síntesis como Intermedio

MÉTODOS GENERALES

Se usaron los siguientes métodos en los Ejemplos, exceptuando cuando se apunte lo contrario.

La purificación de intermedios y productos finales se realizó a través de cromatografía normal o bien en fase inversa. La cromatografía en fase normal se realizó usando cartuchos de SiO_2 pre-rellenos y eluyendo bien con gradientes de

- hexano y acetato de etilo o con DCM y MeOH a menos que se indicara lo contrario. Para las aminas altamente polares, se usaron gradientes de DCM y NH₃ 1M en MeOH. Se llevó a cabo HPLC de preparación inversa usando columnas C18 con UV 220 nm o detección de LCMS de preparación eluyendo con gradientes de Disolvente A (90 % de agua, 10 % de MeOH, 0,1 % de TFA) y Disolvente B (10 % de agua, 90 % de MeOH, 0,1 % de TFA) o con gradientes de Disolvente A (90 % de agua, 10 % de ACN, 0,1 % de TFA) y Disolvente B (10 % de agua, 90 % de ACN, 0,1 % de TFA) o con gradientes de Disolvente A (95 % de agua, 2 % de ACN, 0,1 % de HCOOH) y Disolvente B (98 % de ACN, 2 % de agua, 0,1 % de HCOOH) o con gradientes de Disolvente A (95 % de agua, 5 % de ACN, NH₄OAc 10 mM) y Disolvente B (98 % de ACN, 2 % de agua, NH₄OAc 10 mM) o con gradientes de Disolvente A (98 % de agua, 2 % de ACN, 0,1 % de NH₄OH) y Disolvente B (98 % de ACN, 2 % de agua, 0,1 % de NH₄OH).

15 Métodos de LC/MS Empleados en la Caracterización de los Ejemplos

Se llevó a cabo HPLC/MS analítico de fase inversa en sistemas Shimadzu LC10AS acoplados con espectrómetros de masas Waters ZMD (Métodos A-E) o un sistema Waters Acquity acoplado con un Espectrómetro de Masas Waters MICROMASS® ZQ (Método F y G).

- 20 Método A:

Gradiente lineal de 0 a B al 100 % durante 4 minutos, con un 1 minuto de retención a 100 % de B;
visualización UV a 220 nm

25 Columna: PHENOMENEX® Luna C18 4,6 x 50 mm
Caudal: 4 ml/min
Disolvente A: 0,1 % de ácido trifluoroacético, 90 % de agua, 10 % acetonitrilo
Disolvente B: 0,1 % de ácido trifluoroacético, 90 % de acetonitrilo, 10 % de agua.

30 Método B:

Gradiente lineal de 0 a B al 100 % durante 4 minutos, con un 1 minuto de retención a 100 % de B; visualización UV a 220 nm

- 35 Visualización: UV a 220 nm.
Columna: PHENOMENEX® Luna C18 2 x 50 mm
Caudal: 4 ml/min
Disolvente A: 98 % de agua, 2 % de metanol, 0,1 % de ácido fórmico
Disolvente B: Metanol, 0,1 % de ácido fórmico.

Método C:

- 40 Gradiente lineal de 0 a B al 100 % durante 4 minutos, con un 1 minuto de retención a 100 % de B;
visualización UV a 220 nm
Columna: PHENOMENEX® Luna C18 4,6 x 50 mm
Caudal: 4 ml/min

45 Disolvente A: 0,1 % de ácido trifluoroacético, 90 % de agua, 10 % de metanol
Disolvente B: 0,1 % de ácido trifluoroacético, 90 % de metanol, 10 % de agua.

Método D:

- 50 Gradiente lineal de 0 a B a 100 % durante 2 min, con un 1 minuto de retención a 100 % de B;
visualización UV a 220 nm
Columna: PHENOMENEX® Luna C18 2,0 x 30 mm
Caudal: 1 ml/min
Disolvente A: 0,1 % de ácido trifluoroacético, 90 % de agua, 10 % de metanol
Disolvente B: 0,1 % de ácido trifluoroacético, 90 % de metanol, 10 % de agua.
55

Método E:

- 60 Gradiente lineal de 0 a B a 100 % durante 2 min, con un 1 minuto de retención a 100 % de B; visualización UV a 220 nm
Columna: PHENOMENEX® Luna C18 2,0 x 30 mm
Caudal: 1 ml/min
Disolvente A: 98 % de agua, 2 % de metanol, 0,1 % de ácido fórmico
Disolvente B: Metanol, 0,1 % de ácido fórmico.

65

Gradiente lineal de 0 a B a 100 % durante 3 min, con un mantenimiento de mantenimiento de 0,75 min a 100 %

B; visualización UV a 220 nm

Columna: Waters BEH C18 2,1 x 50 mm

5 Caudal: 1,1 ml/min

Disolvente A: 0,1 % de TFA, 95 % de agua, 5 % de acetonitrilo

Disolvente B: 0,1 % de TFA, 5 % de agua, 95 % de acetonitrilo

10 Método G:

Gradiente lineal de 0 a B a 100 % durante 3 min, con un mantenimiento de mantenimiento de 0,75 min a 100 %

B; visualización UV a 220 nm

Columna: Waters BEH C18 2,1 x 50 mm

15 Caudal: 1,1 ml/min

Disolvente A: acetato amónico 10 mM, 95 % de agua, 5 % de acetonitrilo

Disolvente B: acetato amónico 10 mM, 5 % de agua, 95 % de acetonitrilo

20 RMN empleada en la Caracterización de los Ejemplos

Se obtuvieron espectros de ^1H RMN con espectrómetros de transformada de Fourier Bruker o JEOL® que operaban a frecuencias como se muestra a continuación: RMN ^1H : 400 MHz (Bruker o JEOL®) o 500 MHz (Bruker o JEOL®).

^{13}C RMN: 100 MHz (Bruker o JEOL®). Los datos espectrales se presentan en el formato: desplazamiento químico (multiplicidad, constantes de acoplamiento, número de hidrógenos). Se especifican los desplazamientos químicos en el campo bajo de ppm de un patrón interno de tetrametilsilano (unidades de δ , tetrametilsilano = 0 ppm) y/o referenciados a los picos de disolvente, que en los espectros de ^1H RMN aparecen a 2,49 ppm para $\text{CD}_2\text{HSOCD}_3$, 3,30 ppm para CD_2HOD , 1,94 parar CD_3CN y 7,24 ppm para CHCl_3 , y que en los espectros de ^{13}C RMN aparecen a 39,7 ppm para CD_3SOCD_3 , 49,0 ppm para CD_3OD y 77,0 ppm para CDCl_3 . Todos los espectros de ^{13}C RMN presentaron desacoplamiento de protón.

30 IV. BIOLOGÍA

La mieloperoxidasa (MPO) y la eosinofil peroxidasa (EPX) son enzimas que contienen hemo y son miembros de la familia de hemo peroxidases de mamíferos que también incluyen peroxidasa salivar, lactoperoxidasa (LPO), peroxidasa de tiroides (TPO), prostaglandina H sintasa y otras. Tanto MPO como EPX usan agua oxigenada para oxidar una serie de sustratos hasta cualquier ácido o radicales libres. Mientras que tanto EPX como MPO son capaces de oxidar bromo (Br^-), yodo (I^-) y tiocianato (SCN^-), únicamente MPO es capaz de oxidar cloruro (Cl^-) hasta ácido hipocloroso (HOCl) de forma eficiente.

40 MPO está presente predominantemente en neutrófilos y en menor medida en monocitos y subtipos de macrófagos tisulares. La forma madura procesada de la enzima es un homodímero de 146 kDa glicosilado. Cada subunidad está formada por un cadena de polipéptido ligera y pesada y contiene un grupo de protoporfirina IX con un hierro central. El enlace triple del hemo es único comparado con otras proteínas hemo y proporciona propiedades catalíticas y espectrales específicas a MPO. MPO usa agua oxigenada para oxidar una serie de sustratos a cualesquier ácidos hipohalosos o radicales libres. Se acepta generalmente que el sustrato principal para MPO es cloruro, que se oxida hasta ácido hipocloroso. Este es uno de los oxidantes más reactivos producidos *in vivo*. Otros sustratos incluyen tiocianato, bromuro, tirosina, triptófano, sulfhidrilos, fenol y derivados de indol, ascorbato, nitrito, óxido nítrico y urato.

45 50 El papel fisiológico de MPO es para participar en la muerte de las bacterias invasoras y los patógenos fúngicos (Klebanoff, S.J., *J. Exp Med.*, 126: 1063-1078 (1967); Klebanoff, S.J., *J. Bacteriol.*, 95: 2131-2138 (1968); Klebanoff, S.J., *Science*, 169:1095-1097 (1970)). Sin embargo, la generación excesiva de oxidantes por medio de MPO y otras peroxidases se ha ligado a daño tisular en muchas enfermedades, especialmente las caracterizadas por inflamación aguda o crónica. En los puntos de inflamación, PMNs o los macrófagos tisulares pueden generar agua oxigenada y tras activación también producir mieloperoxidasa. Esto queda evidenciado por el hecho de que, en muchos casos, 55 MPO enzimáticamente activo junto con 3-clorotirosina, se puede detectar un marcador tisular para el daño con mediación de HOCl, o proteínas modificadas con HOCl en tejidos enfermos co-localizados con neutrófilos o macrófagos (Daugherty, A. et al., *JCI*, 94: 437-444 (1994); Bergt et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 101: 13032-13037 (2004); Pennathur, S. et al., *JBC*, 279: 42977-42983 (2004); Choi, D.K. et al., *J. Neurosci.*, 25(28):6394-6600 (2005)).

60 65 Eosinofil peroxidasa (EPX) es una proteína catiónica que contiene hemo, y representa casi un 25 % de la masa total de la proteína granular secundaria en eosinófilos. Es una proteína altamente básica de 77 kDa de hasta dos subunidades que contienen un grupo prostético de Feprotoporfirina-IX. EPX comparte con MPO la capacidad de usar H_2O_2 para oxidar tiocianato, bromuro y nitrito *in vivo* para matar bacterias y virus (Jong, E.C. et al., *J. Immunol.*, 124:1949-1953 (1980)). Los eosinófilos juegan un papel único en los mecanismos de defensa de hospedador pero niveles mayores de eosinófilos tisulares y circulantes están implicados en la promoción de lesión tisular y celular en particular en asma, y durante las respuestas inflamatorias alérgicas de las enfermedades pulmonares.

Ensayo de Peroxidación de MPO

- Se midió la actividad de peroxidación de MPO en KPi 100 mM (pH 7,4) por medio de la utilización del reactor no fluorescente Amplex Red (Invitrogen nº. catálogo A12222) que se puede optimizar hasta la resorufina altamente fluorescente. Amplex Red se oxida por medio de la acción de peroxidasa de MPO hasta resorufina. Se llevaron a cabo las reacciones en un volumen total de 50 μ l por medio de la adición de 25 μ l de una mezcla de mieloperoxidasa 200 pM y H₂O₂ 40 nM (Sigma #349887) a 100 nl de inhibidor en 100 % de DMSO en un Perkin Elmer Optiplate de 384 pocillos. Se preincubaron la enzima y el compuesto durante diez minutos a temperatura ambiente.
- Después de diez minutos de preincubación, se añadieron 25 μ l de una mezcla de Amplex Red que contenía Amplex Red 200 μ M y H₂O₂ 10 mM a la placa. Se llevaron a cabo las determinaciones cinéticas inmediatamente en un Perkin Elmer Envision (15 minutos de lectura cinética, Ej: 535 nm, Em: 590 nm).
- Se calcularon los valores de IC₅₀ por medio de la determinación de la parte lineal de la traza cinética (180-540 s) y usando una pendiente calculada para determinar el % de inhibición que tenía lugar a cada concentración de inhibidor usando la siguiente ecuación:

$$Y = A + \frac{B-A}{1+(C/X)^D}$$

- en la que A = valor mínimo Y (nivel de actividad de la muestra inhibida), B = valor máximo de Y (nivel de actividad de la muestra no inhibida), C = LogIC₅₀, D = Pendiente de Hill, x = concentración de inhibidor.

Ensayo de Cloración de MPO

- Se llevó a cabo la medición de actividad de cloración de MPO en KPi 100 mM (pH 7,4) utilizando aminofenil fluoresceína de reactivo no fluorescente (APF, Invitrogen Nº catálogo A36003). Se escindió APF por medio de (-OCl) para dar lugar a la fluoresceína de compuesto fluorescente. Se llevaron a cabo las reacciones en un volumen total de 50 μ l mediante la adición de 25 μ l de una mezcla de mieloperoxidasa 200 pM y NaCl 120 mM a 100 nl de inhibidor en 100 % de DMSO en una placa de fondo transparente con superficie no ligada de 384 pocillos, (CORNING® # 3655). Se preincubaron la enzima, el inhibidor y cloruro durante diez minutos a temperatura ambiente.

Después de diez minutos de preincubación, Se añadieron 25 μ l de una mezcla de APF que contenía APF 10 mM, NaCl 120 mM y H₂O₂ 10 μ M a la placa usando el sistema de administración interno de un Hammatsu FDSS 6000. Se llevaron a cabo inmediatamente las determinaciones cinéticas en el FDSS 6000 (3 minutos de lectura cinética, 1 lectura cada segundo, ej: 485 nm, em: 535 nm). Se calcularon los valores de IC₅₀ para los inhibidores tomando la pendiente de la parte lineal de la medición cinética (de 20 segundos a ~80-120 s).

- Se calcularon los valores de IC₅₀ por medio de la determinación de la parte lineal de la traza cinética (180-540 s) y usando una pendiente calculada para determinar el % de inhibición que tenía lugar a cada concentración de inhibidor usando la siguiente ecuación:

$$Y = A + \frac{B-A}{1+(C/X)^D}$$

- en la que A = valor mínimo Y (nivel de actividad de la muestra inhibida), B = valor máximo de Y (nivel de actividad de la muestra no inhibida), C = LogIC₅₀, D = Pendiente de Hill, x = concentración de inhibidor.

Ensayo de Bromación de EPX

- Se midió la bromación de EPX en KPi 100 mM (pH 7,4) controlando la formación catalizada por H₂O₂ de 3-bromo tirosina y bromuro de potasio. Se añadieron 50 μ l de mezcla de EPX 0,6 μ M (Lee Biosolutions Cat# 342-60) a 100 nl de inhibidor en 100 % de DMSO en una placa REMPo de 384 pocillos. Se preincubaron la enzima y el compuesto durante diez minutos a temperatura ambiente.
- Después de diez minutos de preincubación de la enzima y el inhibidor, se añadieron 25 μ l de una mezcla que contenía tirosina 400 μ M y bromuro de potasio 1200 μ M a la placa que contenía la enzima y el inhibidor, seguido de la adición de 25 μ l de H₂O₂ 20 μ M. Se permitió que la reacción transcurriera durante 15 minutos, momento en el que se inactivó con 10 μ l de 20 % de TCA. Las concentraciones finales de todos los componentes fueron de EPX 0,3 μ M, tirosina 100 μ M, bromuro de potasio 400 μ M, H₂O₂ 5 μ M, 0,1 % de DMSO, 2,0 % de TCA.
- Se determinaron los valores de IC₅₀ por medio de la determinación de las áreas de pico de 3-bromotirosina presente al final de 15 minutos de reacción y ajustando los datos a:

$$Y = A + \frac{B-A}{1+(C/X)^D}$$

en la que A = valor mínimo Y (nivel de actividad de la muestra inhibida), B = valor máximo de Y (nivel de actividad de la muestra no inhibida), C = LogIC₅₀, D = Pendiente de Hill, x = concentración de inhibidor.

5 Se llevó a cabo el análisis de fase inversa en un sistema de Waters Acquity Ultra Performance LC usando una columna analítica de Acquity UPLC BEH C₁₈ 1,7 µM, 2,1 x 50 mm. La columna se mantuvo a 60 °C. Se eluyeron las muestras usando un gradiente de 0 %-100 % de B durante 2,5 minutos, seguido de equilibrado con 100 % de A durante 1 minuto en el que A consistió en 0,1 % de TFA y B consistió en 90 % de MeOH/0,1 % de TFA a un caudal de 0,6 ml/min. El tiempo de retención de 3-bromotirosina fue de 1,22 min.

10 Los ejemplos divulgados a continuación se sometieron a ensayo en el ensayo de peroxidación de MPO descrito anteriormente y se encontró que tenían actividad inhibidora de MPO. Se apreció un intervalo de valores de IC₅₀ de ≤ 3 µM (3000 nM).

15 Algunos de los ejemplos divulgados a continuación se sometieron a ensayo en el ensayo de cloración de MPO descrito anteriormente y se encontró que tenían actividad inhibidora de MPO. Se apreció un intervalo de valores de IC₅₀ de ≤ 3 µM (3000 nM).

20 Algunos de los compuestos de la invención se sometieron a ensayo en el ensayo de bromación de EPX descrito anteriormente y se encontró que inhibían EPX con un intervalo de valores de IC₅₀ de ≤ 3 µM (3000 nM), tal y como queda demostrado en el Ejemplo 2 (EPX IC₅₀ = 0,001 µM), Ejemplo 7 (EPX IC₅₀ = 0,02 µM), Ejemplo 11 (EPX IC₅₀ = 0,002 µM) y Ejemplo 51 (EPX IC₅₀ = 0,006 µM).

25 La Tabla 1 siguiente recoge los valores de IC₅₀ en el ensayo de peroxidación de MPO (Ample Red) y/o ensayo de cloración de MPO (APF) medido para los siguientes ejemplos.

Tabla 1

N.º de ejemplo	APF IC ₅₀ (µM)	Amplex Red IC ₅₀ (µM)
2	0,01	0,01
3	0,01	0,007
28	0,08	0,01
39	0,02	0,01
41	0,08	0,02
45	0,08	0,02
57	0,50	0,10
59	0,08	0,03
66	0,02	0,01
70	0,76	0,05
72	0,58	0,46
77	0,61	0,14
79	0,007	0,03
88	0,009	0,03
98	0,64	0,53
104	0,09	0,01
113	0,01	0,02
116	0,53	0,10
126	0,08	0,02
139	0,01	0,17
144	0,08	0,04
145	0,08	0,03
164	0,77	0,22
166	0,57	0,79

30 Se sometieron a ensayo los siguientes ejemplos en el ensayo de cloración de MPO anterior y se encontró que tenían actividad inhibidora de MPO con valores de IC₅₀ ≤ 0,06 µM (60 nM): 1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 17, 18, 19, 20, 23, 29, 42, 43, 47, 56, 60, 64, 68, 74, 78, 83, 84, 85, 86, 87, 90, 91, 93, 109, 112, 117, 118, 121, 122, 125, 130, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 141, 142, 148, 150, y 151.

Se sometieron a ensayo los siguientes ejemplos en el ensayo de cloración de MPO descrito anteriormente y se encontró que tenían actividad inhibidora de MPO en el intervalo de valores de IC₅₀ entre 0,06 μM (60 nM) y 0,20 μM (200 nM): 16, 21, 22, 24, 25, 30, 32, 33, 34, 35, 44, 46, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 61, 62, 63, 65, 73, 75, 76, 80, 81, 82, 89, 92, 94, 95, 96, 97, 99, 100, 101, 102, 103, 105, 106, 107, 108, 110, 111, 114, 115, 119, 123, 128, 132, 149,

5 153, 154, 155 y 156.

Se sometieron a ensayo los siguientes ejemplos en el ensayo de cloración de MPO descrito anteriormente y se encontró que tenían actividad inhibidora de MPO en el intervalo de valores de IC₅₀ entre 0,20 μM (200 nM) y 1,0 μM (1000 nM): 26, 27, 31, 36, 37, 38, 40, 55, 58, 67, 69, 71, 120, 124, 127, 129, 131, 140, 143, 146, 147, 152, 157, 158,

10 159, 160, 161, 162, 163 y 165.

Por consiguiente, los compuestos de la presente invención se pueden administrar a mamíferos, preferentemente seres humanos, para el tratamiento de diversidad de afecciones y trastornos, que incluyen, pero sin limitación, ateroesclerosis, enfermedad de la arteria coronaria, síndrome coronario agudo, dislipidemias y secuelas de las 15 mismas, angina, isquemia, isquemia cardíaca, infarto de miocardio, lesión por reperfusión, restenosis angioplásica, hipertensión, complicaciones vasculares de diabetes, obesidad o endotoxemia, insuficiencia cardíaca, enfermedades pulmonares incluyendo asma, COPD y fibrosis quística y neuroenfermedades inflamatorias, incluyendo esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, atrofia de sistema múltiple y apoplejía, así como otras 20 enfermedades inflamatorias crónicas tales como enfermedad inflamatoria intestinal, lesión glomerular renal y artritis reumatoide.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "paciente" abarca todas las especies de mamíferos.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "sujeto" se refiere a cualquier organismo humano o no humano 25 que podría potencialmente beneficiarse del tratamiento con un inhibidor de MPO. Los sujetos a modo de ejemplo incluyen seres de cualquier edad con factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares. Los factores de riesgo comunes incluyen, pero sin limitación, la edad, el sexo, el peso, el historial familiar y signos de resistencia a tales como acanthosis nigricans, hipertensión, dislipidemia, o síndrome del ovario poliquístico (PCOS).

Tal como se usa en la presente memoria, "tratar" o "tratamiento" abarca el tratamiento de un estado de enfermedad 30 en un mamífero, particularmente un ser humano, e incluyen: (a) inhibir el estado de la enfermedad, es decir, detener su desarrollo; (b) aliviar el estado de enfermedad, es decir, provocar la regresión del estado de enfermedad; y/o (c) evitar que el estado de enfermedad ocurra en un mamífero, en particular, cuando el mamífero está predispuesto al estado de enfermedad pero aún no ha sido diagnosticado.

Tal como se usa en la presente memoria, "prevenir" o "prevención" abarca el tratamiento preventivo (es decir, profilaxis y/o reducción del riesgo) de un estado de enfermedad subclínico en un mamífero, particularmente un ser humano, con el objetivo de reducir la probabilidad de aparición de un estado clínico de enfermedad. Los pacientes 35 se seleccionan para la terapia preventiva basada en factores que se conocen que aumentan el riesgo de padecer un estado clínico de la enfermedad para la población general. Las terapias de "profilaxis" se pueden dividir en (a) prevención primaria y (b) prevención secundaria. La prevención primaria se define como el tratamiento en un sujeto que aún no ha presentado una patología clínica, mientras que la prevención secundaria se define como la prevención de una segunda aparición del mismo estado clínico de enfermedad o similar.

Tal como se usa en la presente memoria, "reducción de riesgo" o "reducir riesgo" abarca terapias que rebajan la 40 incidencia de desarrollo del estado clínico de enfermedad. Por tanto, las terapias de prevención primaria y secundaria son ejemplos de reducción del riesgo.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" pretende incluir una cantidad de un compuesto de la presente invención que sea 50 eficaz cuando se administra sola o en combinación para inhibir MPO y/o prevenir o tratar los trastornos listados en la presente memoria. Cuando se aplica a una combinación, el término se refiere a cantidades combinadas de los principios activos que dan como resultado el efecto preventivo o terapéutico, ya se administren en combinación, en serie o de manera simultánea.

55 V. COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS, FORMULACIONES Y COMBINACIONES

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar para cualquier de los usos descritos en la presente memoria a través de cualquier medio apropiado, por ejemplo, por vía oral, tales como comprimidos, cápsulas (cada una de las que incluye formulaciones de liberación sostenida o de liberación programada), píldoras, polvos, gránulos, 60 elixires, tinturas, suspensiones (incluyendo nanosuspensiones, microsuspensiones, dispersiones secadas por pulverización), jarabes y emulsiones; por vía sublingual; por vía bucal; por vía parenteral, tal como técnicas de infusión o inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular o intrastemal (*por ejemplo*, en forma de suspensiones o soluciones acuosas o no acuosas inyectables estériles); por vía nasal, incluyendo la administración a las membranas nasales, tal como inhalación de pulverización; por vía tópica, tal como en forma de una crema o pomada; o por vía rectal tal como en forma de supositorios. Se pueden administrar solos, pero generalmente se administran con un vehículo farmacéutico seleccionado dependiendo de la ruta de administración escogida y práctica farmacéutica

normalizada.

La expresión "composición farmacéutica" significa una composición que comprende un compuesto de la invención junto con al menos un vehículo adicional farmacéuticamente aceptable. Un "vehículo farmacéuticamente aceptable"

5 se refiere a medios generalmente aceptados en la técnica para la administración de agentes biológicamente activos a animales, en particular, mamíferos, que incluyen, *es decir*, adyuvante, excipiente o vehículo, tales como diluyentes, agentes conservantes, cargas, agentes reguladores de flujo, agentes disgregantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes perfumantes, agentes anti-bacterianos, agentes antifúngicos, agentes lubricantes y agentes dispensadores, dependiendo de la

10 naturaleza del modo de administración y las formas de dosificación.

Los vehículos farmacéuticamente aceptables se formulan de acuerdo con un número de factores bien dentro del alcance de los expertos en la materia. Estos incluyen, sin limitación: el tipo y la naturaleza del principio activo que se vaya a formular; el sujeto al cual se va a administrar la composición que contiene el principio; la vía de

15 administración prevista de la composición; y la indicación terapéutica considerada como objetivo. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen medios líquidos tanto acuosos como no acuosos, así como diversas formas de dosificación sólidas y semisólidas. Dichos vehículos pueden incluir una serie de ingredientes y aditivos diferentes además del principio activo, incluyéndose dichos ingredientes adicionales en la formulación por diversos motivos, *por ejemplo*, estabilización del principio activo, aglutinantes, etc., bien conocidos por los expertos en la materia. Las

20 descripciones de vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados y de los factores implicados en su selección, se encuentran en diversas fuentes fácilmente disponibles tales como, por ejemplo, Allen, L. V., Jr. et al., *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (2 Volúmenes), 22^a edición, Pharmaceutical Press (2012).

25 El régimen de dosificación para los compuestos de la presente invención, por supuesto, variará dependiendo de factores conocidos, tales como las características farmacodinámicas del agente particular y su modo y vía de administración; la especie, la edad, el sexo, la salud, el estado médico y el peso del destinatario; la naturaleza y el alcance de los síntomas; la clase de tratamiento concurrente; la frecuencia del tratamiento; la vía de administración, la función renal y hepática del paciente y el efecto deseado.

30 A modo de guía general, la dosificación oral diaria de cada principio activo, cuando se usa para los efectos indicados, varía entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 5000 mg al día, preferentemente entre aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1000 mg al día, y lo más preferentemente entre aproximadamente 0,1 a aproximadamente 250 mg al día. Por vía intravenosa, las dosis más preferidas varían de 0,01 a aproximadamente 10 mg/kg/minuto durante una infusión a velocidad constante. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una única dosis diaria o la dosificación diaria total se puede administrar en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día.

35 Los compuestos se administran normalmente en una mezcla con diluyentes farmacéuticos apropiados, excipientes o vehículos (denominados colectivamente en la presente memoria vehículos farmacéuticos) seleccionados de forma apropiada con respecto a la forma de administración deseada, *por ejemplo*, comprimidos orales, cápsulas, elixires y jarabes, y de forma coherente con las prácticas farmacéuticas convencionales.

40 Las formas de dosificación (composiciones farmacéuticas) adecuadas para la administración pueden contener de aproximadamente 1 miligramo a aproximadamente 2000 miligramos de principio activo por unidad de dosificación. 45 En estas composiciones farmacéuticas el principio activo estará habitualmente presente en una cantidad de aproximadamente el 0,1-95 % en peso basado en el peso total de la composición.

45 Una cápsula típica para administración oral contiene al menos uno de los compuestos de la presente invención (250 mg), lactosa (75 mg) y estearato de magnesio (15 mg). La mezcla se hace pasar a través de un tamiz de malla metálica 60 y se envasa en un cápsula de gelatina Nº. 1.

50 Se produce una preparación inyectable típica por medio de colocación aséptica de al menos uno de los compuestos de la presente invención (250 mg) en un vial, secado por congelación aséptico y sellado. Para su uso, los contenidos del vial se mezclan con 2 ml de solución salina fisiológica, para producir una preparación inyectable.

55 La presente invención incluye en su alcance composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención, solo o junto con vehículo farmacéutico. Opcionalmente, los compuestos de la presente invención se pueden usar solos, en combinación con otros compuestos de la invención, o en combinación con uno o más, preferentemente de uno a tres, de otro(s) agente(s) terapéutico(s), *por ejemplo*, inhibidores de HMG-CoA reductasa, antihipertensores u otro material farmacéuticamente activo.

60 Los compuestos de la presente invención se pueden emplear en combinación con otros agentes terapéuticos apropiados útiles en el tratamiento de las enfermedades o trastornos anteriormente mencionado incluyendo: agentes antiateroscleróticos, agentes anti-dislipidémicos, agentes antidiabéticos, agentes anti-hiperglicémicos, agentes anti-hiperinsulinémicos, agentes anti-trombóticos, agentes anti-retinopáticos, agentes anti-neuropáticos, agentes anti-

nefropáticos, agentes anti-isquémicos, agentes anti-hipertensores, agentes antiobesidad, agentes anti-hiperlipidémicos, agentes anti-hipertrigliceridémicos, agentes anti-hipercolesterolémicos, agentes anti-restenóticos, agentes anti-pancreáticos, agentes de disminución de lípidos, agentes anorexígenos, agentes de mejora de la memoria, agentes anti-demencia, agentes que favorecen el conocimiento, supresores del apetito, agentes para el tratamiento de insuficiencia cardíaca, agentes para el tratamiento de enfermedad arterial periférica, agentes para el tratamiento de tumores malignos y agentes anti-inflamatorios.

5 Los compuestos de la presente invención se pueden emplear en combinación con agente(s) terapéutico(s) adicional(es) seleccionado(s) entre uno o más, preferentemente de uno a tres, de los siguientes agentes terapéuticos en el tratamiento de ateroesclerosis: agentes anti-hiperlipidémicos, agentes de elevación de HDL en plasma,

10 agentes anti-hipercolesterolémicos, inhibidores de la biosíntesis de colesterol (tales como inhibidores de HMG CoA reductasa), agonista LXR, probucol, raloxifeno, ácido nicotínico, niacinamida, inhibidores de absorción de colesterol, agentes de neutralización de ácido biliar (tal como resinas de intercambio aniónico o aminas cuaternarias (por ejemplo, colestiramina o colestipol)), inductores del receptor de lipoproteínas de baja densidad, clofibrato,

15 fenofibrato, benzofibrato, cipofibrato, gemfibrozil, vitamina B₆, vitamina B₁₂, vitaminas anti-oxidantes, agentes de bloqueo-β, agentes anti-diabetes, antagonistas de la angiotensina II, inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina, inhibidores de la agregación de plaquetas, antagonistas del receptor de fibrinógeno, aspirina y derivados de ácido fíbrico.

20 Los compuestos de la presente invención se pueden emplear en combinación con agente(s) terapéutico(s) adicional(es) seleccionado(s) entre uno o más, preferentemente de uno a tres, de los siguientes agentes terapéuticos en el tratamiento del inhibidor de la biosíntesis de colesterol, particularmente un inhibidor de HMG-CoA reductasa. Ejemplos de inhibidores de HMG-CoA reductasa apropiados incluyen, pero sin limitación, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina y rosuvastatina.

25 Se pretende que la expresión inhibidor de HMG-CoA reductasa incluya todas las sales farmacéuticamente aceptables, éster, formas de ácido libre y lactona de los compuestos que tienen actividad inhibidora de HMG-CoA reductasa y, por lo tanto, el uso de dichas sales, ésteres, y formas de ácido libre y lactona queda incluido dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos que tienen actividad inhibidora para la HMG-CoA reductasa se

30 pueden identificar fácilmente usando ensayos bien conocidos en la técnica.

Los compuestos de la invención se pueden usar en combinación con uno o más, preferentemente de uno a tres, de los siguientes agentes anti-diabéticos dependiendo de la terapia diana deseada. Los estudios indican que la diabetes y la modulación de hiperlipidemia pueden mejorarse de forma adicional mediante la adición de un segundo agente al régimen terapéutico. Los ejemplos agentes anti-diabéticos incluyen, pero sin limitación, sulfonilureas (tal como cloropropamida, tolbutamida, acetohexamida, tolazamida, gliburida, gliclazida, glinasa, glimepirida y glipizida),

35 biguanidas (tal como metformina), tiazolidinodionas (tal como cigitazona, pioglitazona, troglitazona y rosiglitazona) y agentes de sensibilización relacionados con insulina, tales como activadores selectivos y no selectivos de PPARα, PPARβ y PPARγ; deshidroepiandrosterona (también denominada DHEA o su éster de sulfato conjugado, DHEA-SO₄); anti-glucocorticoides; inhibidores de TNFα; inhibidor de dipeptidil peptidasa IV (DPP4) (tal como sitagliptina, saxagliptina), agonistas de GLP-1 o análogos (tal como exenatida), inhibidores de α-glucosidasa (tal como acarbosa, miglitol y voglibosa), pramlintida (un análogo sintético de la amilina hormonal humana), otros secretagogos de insulina (tal como repaglinida, glibuidona y nateglinida), insulina, así como también otros agentes terapéuticos comentados anteriormente para el tratamiento de aterosclerosis.

40 45 Los compuestos de la invención se pueden usar en combinación con uno o más, preferentemente de uno a tres, de los siguientes agentes anti-obesidad seleccionados entre fenilpropanolamina, fentermina, dietilpropión, mazindol, fenfluramina, dexfenfluramina, fentiramina, agentes agonistas del adrenoreceptor β₃, sibutramina, inhibidores de lipasa gastrointestinal (tal como orlistat) y leptinas. Otros agentes usados en el tratamiento de obesidad o trastornos

50 relacionados con obesidad incluyen neuropéptido Y, enterostatina, colecitoquinina, bombesina, amilina, receptores de histamina H₃, moduladores del receptor de dopamina D₂, hormona estimuladora de melanocitos, factor de liberación de corticotrofina, galanina y ácido gamma amino butírico (GABA).

55 Los anteriores agentes terapéuticos diferentes, cuando se emplean junto con los compuestos de la presente invención se pueden usar, por ejemplo, en las cantidades indicadas en *Physicians' Desk Reference*, como en las patentes explicadas anteriormente, o determinadas por el experto en la técnica.

En particular cuando se proporcionan en forma de dosis unitaria, existe el potencial de una interacción química entre los principios activos combinados. Por este motivo, cuando se combinan el compuesto de la presente invención y un segundo agente terapéutico en una sola unidad de dosificación, se formulan de tal forma que aunque se combinen los principios activos en una unidad de dosificación, se minimiza el contacto físico entre los principios activos (es decir, se reduce). Por ejemplo, un principio activo puede revestirse de forma entérica. Al revestir entéricamente uno de los principios activos, es posible no solo minimizar el contacto entre los principios activos combinados, sino también, es posible controlar la liberación de estos componentes en el tracto gastrointestinal de forma que uno de estos componentes no se libere en el estómago sino que se libere en los intestinos. También puede revestirse uno de los principios activos con un material que efectúe una liberación sostenida por todo el tracto gastrointestinal y

- también sirve para minimizar el contacto físico entre los principios activos combinados. Además, el componente de liberación sostenida puede además revestirse entéricamente de tal forma que la liberación de este componente se produzca únicamente en el intestino. Otra estrategia más podría implicar formular un producto combinado en el que el primer componente se reviste con un polímero de liberación sostenida y/o entérica y el otro componente también
- 5 se reviste con un polímero, tal como una hidroxipropilmetylcelulosa (HPMC) de bajo grado de viscosidad u otros materiales adecuados, tal como se conoce en la técnica, para separar adicionalmente los componentes activos. El revestimiento polimérico tiene como función formar una barrera adicional frente a la interacción con el otro componente.
- 10 Estas y otras formas de minimizar el contacto entre los componentes de los productos de combinación de la presente invención, ya se administren en una sola forma de dosificación o se administren en formas separadas pero a la vez por la misma vía, resultarán fácilmente evidentes para los expertos en la materia, una vez provista la presente divulgación.
- 15 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar solos o en combinación de uno o más, preferentemente de uno a tres, agentes terapéuticos adicionales. Por "administrado en combinación" o "terapia de combinación" se entiende que el compuesto de la presente invención y uno o más, preferentemente de uno a tres, agentes terapéuticos adicionales se administran concurrentemente al mamífero objeto de tratamiento. Cuando se administran en combinación, cada componente puede administrarse al mismo tiempo o secuencialmente en
- 20 cualquier orden en momentos diferentes. Por lo tanto, cada componente puede administrarse separadamente pero lo suficientemente cerca en el tiempo para proporcionar el efecto terapéutico deseado.

Los compuestos de la presente invención también son útiles como compuestos patrón o de referencia, por ejemplo como un patrón de calidad o control, en ensayos que impliquen la metilperoxidasa. Dichos compuestos se pueden proporcionar en un estuche comercial, por ejemplo, para su uso en investigación farmacéutica que implique actividad de metilperoxidasa. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención se podría usar como una referencia en una prueba para comparar su actividad conocida con un compuesto con una actividad desconocida. Esto garantizaría al experimentador que el ensayo se está llevando a cabo de forma apropiada y proporcionaría una base de comparación, especialmente si el compuesto de ensayo fuese un derivado del compuesto de referencia. Cuando se desarrollan nuevos ensayos o protocolos, se podrían usar compuestos de acuerdo con la presente invención para ensayar su eficacia. Los compuestos de la presente invención también se podrían usar en ensayos de diagnóstico que impliquen metilperoxidasa.

35 La presente invención también abarca un artículo de fabricación. Tal como se usa en la presente memoria, un artículo de fabricación se entiende que incluye, pero sin limitación, estuches y envases. El artículo de fabricación de la presente invención, comprende: (a) un primer recipiente; (b) una composición farmacéutica localizada dentro del primer recipiente, en el que la composición, comprende un primer agente terapéutico, que comprende un compuesto de la presente invención una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y, (c) un prospecto que afirma que la composición farmacéutica se puede usar para el tratamiento de dislipidemias y secuelas de las mismas. En otra

40 realización, el prospecto afirma que la composición farmacéutica se puede usar en combinación (como se ha definido previamente) con un segundo agente terapéutico para el tratamiento de dislipidemias y secuelas de las mismas. El artículo de fabricación puede además comprender: (d) un segundo recipiente, en el que los componentes (a) y (b) se localizan dentro del segundo recipiente y el componente (c) se localiza dentro o fuera del segundo recipiente. Localizado dentro del primer y el segundo recipientes significa que el recipiente respectivo alberga el

45 artículo dentro de sus límites.

50 El primer recipiente es un receptáculo usado para albergar una composición farmacéutica. Este recipiente puede ser para fabricar, almacenar, transportar y/o comercializar de forma individual/en masa. El primer recipiente se destina a cubrir una botella, tarro, vial, matraz, jeringa, tubo (*por ejemplo*, para una preparación de crema) o cualquier otro recipiente usado para fabricar, albergar, almacenar o distribuir un producto farmacéutico.

55 El segundo recipiente es uno usado para albergar el primer recipiente y, opcionalmente, el prospecto. Los ejemplos del segundo recipiente incluyen, pero sin limitación, cajas (*por ejemplo*, cartón o plástico), cajones de embalaje, cartones, bolsas (*por ejemplo*, bolsas de papel o plástico), bolsitas y sacos. El prospecto puede estar fijado físicamente al exterior del primer recipiente a través de una cinta, pegamento, grapa u otro método de fijación, o se puede acomodar dentro del segundo recipiente sin otro medio físico de unión al primer recipiente. Como alternativa, el prospecto se localiza en el exterior del segundo recipiente. Cuando se localiza en el exterior del segundo recipiente, es preferible que el prospecto esté fijado físicamente a través de una cinta, pegamento, grapa u otro método de fijación. Como alternativa, puede estar adyacente a o tocando el exterior del segundo recipiente sin estar físicamente fijado.

60 El prospecto es una pegatina, etiqueta, marcador, etc. que recoge información con respecto a la composición farmacéutica localizada dentro del primer recipiente. La información recogida normalmente viene determinada por la agencia reguladora responsable del área en la cual se comercializa el artículo de fabricación (*por ejemplo*, la United States Food and Drug Administration). Preferentemente, el prospecto recoge específicamente las indicaciones para las que se ha aprobado la composición farmacéutica. El prospecto puede fabricarse con cualquier material sobre el

que una persona pueda leer información contenida en el mismo o sobre el mismo. Preferentemente, el prospecto es un material susceptible de impresión (por ejemplo, papel, plástico, cartón, papel metilizado, papel o plástico con la parte de atrás adhesiva, etc.) sobre el cual se ha plasmado la información deseada (por ejemplo, impresa o aplicada).

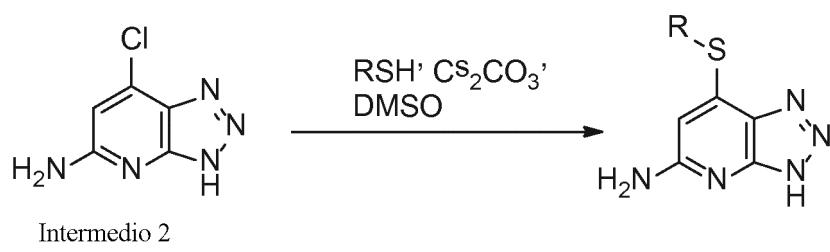
5 Otras características de la invención deberían resultar evidentes durante el transcurso de las descripciones anteriores de las realizaciones a modo de ejemplo, que se proporcionan para ilustración de la invención y no se pretende que sean limitantes de la misma.

10 VI. EJEMPLOS

Los siguientes Ejemplos se han preparado, aislado y caracterizado usando los métodos divulgados en la presente memoria. Los siguientes ejemplos demuestran un alcance parcial de la invención y no significa que sean limitantes del alcance de la misma.

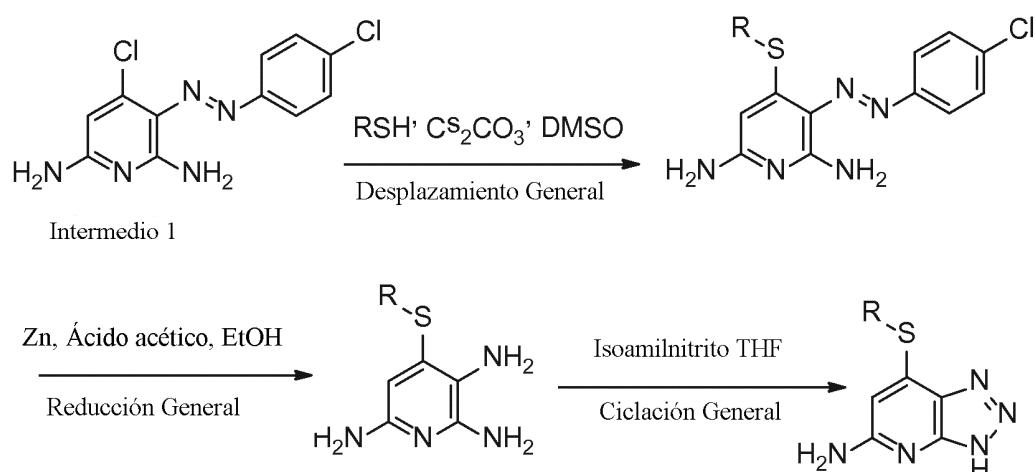
15 Procedimientos Generales de Síntesis:

Ruta General 1:



20 Se añadió Cs_2CO_3 (2-5 equiv.) a una mezcla de RSH (1,5-4,0 equiv.) y 7-cloro-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina (1,0 equiv.) en DMSO (0,050-0,50 M) y se agitó a 75-100 °C durante 1-3 días. La reacción se inactivó con acetato amónico acuoso, se concentró parcialmente y se purificó por medio de HPLC de preparación para dar lugar al producto deseado.

25 Ruta General 2:



30 Desplazamiento General

35 Una mezcla de (E)-4-bromo-3-((4-clorofenil)diazenil)piridin-2,6-diamina (Intermedio 1) (1,0 equiv.), RSH (1,0-3,0 equiv.) y Cs_2CO_3 (2,0 equiv.) en DMSO (0,10-0,30 M) se calentó durante 2 h -2 días a 60-100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con agua/salmuera y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna para producir el intermedio diazo deseado.

Reducción General

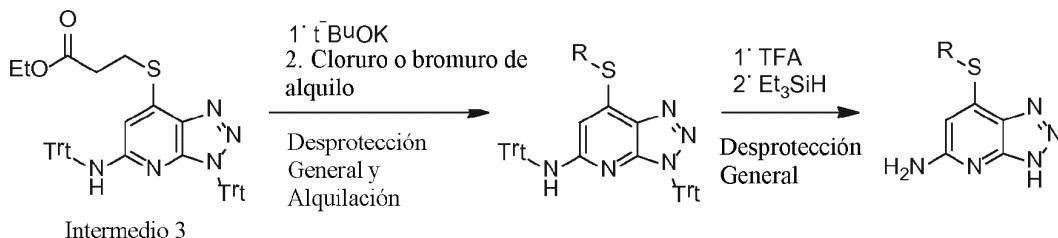
Una mezcla del compuesto diazo (1,0 equiv.) y cinc (3,0-5,0 equiv.) en EtOH (0,10-0,20 M) y ácido acético (5,0-10 equiv.) se agitó a 40-70 °C durante 15 min-5 h. La mezcla se filtró y se concentró. El material en bruto se redisolvió opcionalmente en NH₃ 7,0 M (0,50 M) en MeOH y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para producir el intermedio de triamina.

Ciclado General

- 10 Se añadió nitrito de isoamilo (0,90-3,0 equiv.) a una mezcla de la triamina (1,0 equiv.) en THF (0,10 M) y ácido acético (0-10 equiv.) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h-64 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por medio de HPLC de preparación para producir los compuestos de la invención.

Ruta General 3:

15



Desprotección General de Propionato de Etilo y Alquilación

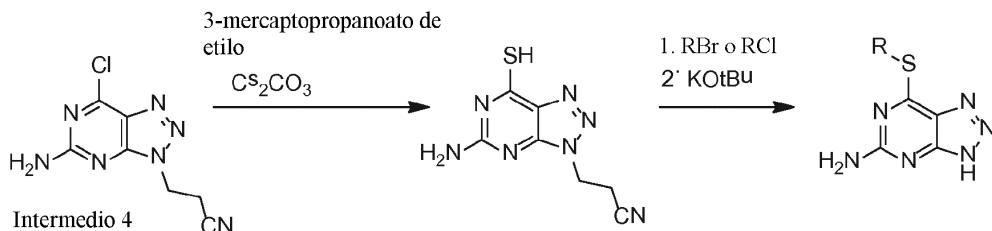
- 20 A una solución del Intermedio 3 (1,0 equiv.) en THF (0,05-2 M) se añadió terc-butóxido de potasio (2,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30-45 min. A esta mezcla de reacción se añadió haluro de alquilo (1-2 equiv.), y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1-12 h. La mezcla de reacción se concentró, se redisolvió en EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Mg₂SO₄ y se concentró a vacío para obtener el producto bruto deseado que no se purificó antes de la siguiente etapa de síntesis.

25

Desprotección Trt General

- 30 TFA se añadió a una solución de tioéter de piridina en DCM o THF (0,10-0,50 M) y se agitó a temperatura ambiente durante 1-8 h. Se añadió trietilsilano (2-10 equiv.) y la mezcla se concentró a vacío. El producto en bruto se purificó por medio de HPLC de preparación para proporcionar los compuestos de la invención.

Ruta General 4:

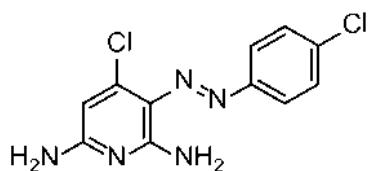


35

- A una mezcla de Intermedio 4 (1 equiv.), y 3-mercaptopropanoato de etilo (3 equiv.) en DMSO (1 ml) se añadió Cs₂CO₃ (3 equiv.), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche para producir 3-(5-amino-7-mercaptop-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)propanonitrilo. Se añadió un bromuro o cloruro de alquilo (3 equiv.) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente 2 h. Se añadió terc-butóxido de potasio (4 equiv.) a la mezcla de reacción. Despues de agitar durante 15 min, se añadió metanol para inactivar la reacción. La mezcla de reacción se concentró parcialmente y se purificó por medio de HPLC de preparación para proporcionar los compuestos de la invención.

40

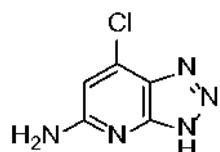
- 45 Intermedios Comunes:
Intermedio 1: (E)-4-Cloro-3-((4-clorofenil)diazenil)piridina-2,6-diamina



Se añadió una solución de HCl (15 ml, 91 mmol, HCl 6N) se añadió a 4-cloroanilina (3,4 g, 26 mmol) con agitación intensa a 0 °C. Se añadió una solución de nitrito sódico (1,7 g, 24 mmol) en agua (7,5 ml) al matraz. Después de agitar durante 30 minutos, se añadió urea (0,14 g, 2,4 mmol) a un exceso de NaNO₂.

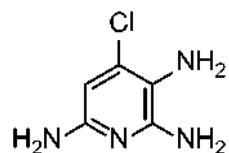
La solución anterior se vertió en una mezcla heterogénea de 4-cloropiridina-2,6-diamina (3,4 g, 24 mmol) en agua (75 ml) y se agitó durante 0,5 h. Se añadió acetato de sodio (6,9 g, 84 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche. El precipitado se recogió por filtración y se lavó intensamente con agua (5x) y se secó a vacío para producir el Intermedio 1 (5,5 g, 19 mmol, 81 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) *m/z* 282,0 (M+H).

Intermedio 2: 7-Cloro-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina



15

Intermedio 2A: 4-Cloropiridina-2,3,6-triamina



20

Una mezcla de Intermedio 1 (7,0 g, 25 mmol) y cinc (4,9 g, 74 mmol) en EtOH (120 ml)/ácido acético (7,1 ml) se agitó a 70 °C durante 2 h. La mezcla se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (NH₃ 2,0 M en MeOH/DCM, gradiente de 0-20 %) para producir un intermedio 2A (2,3 g, 14 mmol, 57 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. EM (IEN) *m/z* 159,1 (M+H).

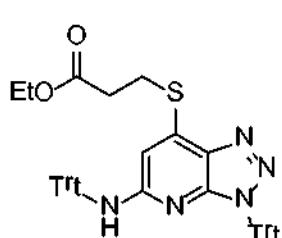
25

Intermedio 2

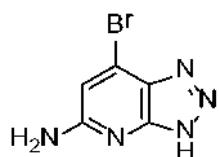
Se añadió nitrito de isoamilo (1,1 ml, 8.0 mmol) a una mezcla de 4-cloropiridina-2,3,6-triamina (1,4 g, 8.8 mmol) en THF (50 ml) y ácido acético (2,5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna (gradiente de 0 % a 20 %, MeOH/DCM con 0,5 % de AcOH) para producir el Intermedio 2 (600 mg, 3,5 mmol, 40 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. EM (IEN) *m/z* 170,1 (M+H).

35

Intermedio 3: 3-((3-tritil-5-(tritilamino)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-7-il)thio)propanoato de etilo

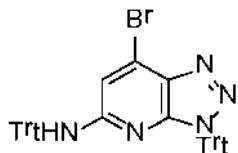


Intermedio 3A: 7-Bromo-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina



Se sintetizó el intermedio 3 a partir de 4-bromopiridin-2,6-diamina usando los procedimientos descritos en la síntesis de los Intermedios 1 y 2.

- 5 Intermedio 3B: 7-Bromo-N,3-ditritil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina



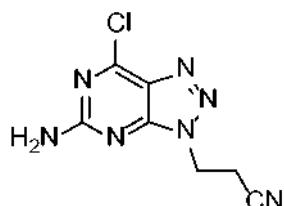
- 10 Se añadió trietilamina (2,6 ml, 18 mmol) a una suspensión del Intermedio 3A (1,3 g, 6,1 mmol) en DCM (61 ml), seguido de cloruro de trítilo (3,4 g, 12 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla en bruto se concentró parcialmente y se purificó por cromatografía en columna para producir el Intermedio 3B (2,7 g, 3,8 mmol, 63 % de rendimiento) en forma de un polvo castaño. MS (ESI) m/z 698,1/700,1 (M+H).

- 15 Intermedio 3

- Una mezcla del Intermedio 3B (5,9 g, 8,4 mmol), (oxibis(2,1-fenileno))bis(difenilfosfina) (0,91 g, 1,7 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,77 g, 0,84 mmol), Se evacuaron K₂CO₃ (3,5 g, 25 mmol) y 3-mercaptopropionato de etilo (3,4 g, 25 mmol) en tolueno (30 ml) en un recipiente termosellado y se volvió a llenar con argón (3x). La mezcla se calentó a 100 °C durante una noche. Los contenidos del recipiente se filtraron y se introdujeron directamente en una columna de gel de sílice. El producto se eluyó con EtOAc/Hexanos (0-30 % de EtOAc/Hexanos) para producir el Intermedio 3 (4,9 g, 6,5 mmol, 77 % de rendimiento) en forma de sólido de color rosa claro. EM (IEN) m/z 752,3 (M+H).

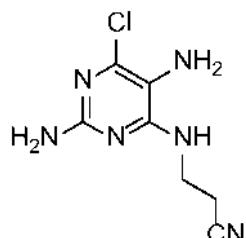
- 20 Intermedio 4: 3-(5-Amino-7-cloro-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)propanonitrilo

25



Intermedio 4A: 3-((2,5-Diamino-6-cloropirimidin-4-il)amino)propanonitrilo

30



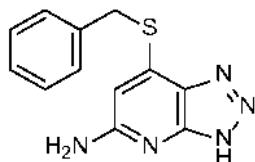
- 35 Se calentó una mezcla de 4,6-dicloropirimidin-2,5-diamina (preparada de acuerdo con el documento US4.543.255) (2,0 g, 11 mmol) y 3-aminopropionitrilo (4,1 ml, 56 mmol) a 100 °C y se agitó durante 1 h. El material se enfrió a temperatura ambiente y se concentró para producir 3-(2,5-diamino-6-cloropirimidin-4-ilamino)propanonitrilo (2,4 g, 11 mmol, 100 % de rendimiento) que se usó en la etapa posterior sin purificación. MS (ESI) m/z 212,9 (M+H).

Intermedio 4

A una solución del Intermedio 4A (2,4 g, 11 mmol) en AcOH (9,3 ml)/agua (28 ml) se añadió NaNO₂ (0,93 g, 13

mmol) en agua (19 ml) a 0 °C. Después de 10 min, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se ajustó a pH =6 usando NaHCO₃ ac. sat. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por filtración a través de un tapón de sílice con EtOAc como eluyente, y la solución resultante se concentró para formar el Intermedio 4 (1,1 g, 5,0 mmol, 44 % de rendimiento). EM (IEN) *m/z* 224,4 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,76 (s a, 2H), 4,67 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,22 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H).

5

Ejemplo 1: 7-(Benciltio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina

10

A una mezcla de Intermedio 2 (15 mg, 0,088 mmol) y fenilmetanotiol (22 mg, 0,18 mmol) en DMSO (1 ml) se añadió carbonato de cesio (58 mg, 0,18 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 10 h. La mezcla en bruto se filtró, y el filtrado se diluyó con MeOH y se purificó por medio de HPLC de preparación para obtener el compuesto del título (19 mg, 0,069 mmol, 78 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) *m/z* 258,2 (M+H). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 8,25 (d, *J*= 7,2 Hz, 2H), 8,21 - 8,00 (m, 3H), 7,45 (s a, 1H), 5,34 - 5,22 (m, 2H).

15

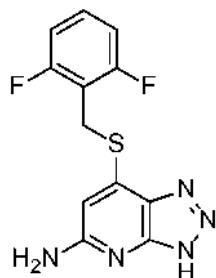
Los siguientes compuestos se prepararon de forma similar a los procedimientos experimentales que se describen en el Ejemplo 1 usando el Intermedio 2 y el tiol apropiado como materiales de partida:

20

Ej. N. ^o	Estructura	Nombre	Datos analíticos
2		7-((1-feniletil)thio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina	MS(ESI) 272,1 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7,55 - 7,49 (m, 2H), 7,39 - 7,33 (m, 2H), 7,31 - 7,24 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,02 (c, <i>J</i> =6,9 Hz, 1H), 1,78 (d, <i>J</i> =6,9 Hz, 3H).
3		7-((2-fluorobencil)thio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina	MS(ESI) 276,1(M+H) ⁺ . RMN ¹ H (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7,53 (d, <i>J</i> =1,4 Hz, 1H), 7,37 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,25 - 7,09 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 4,56 (s, 2H).
4		7-((2-clorobencil)thio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina	MS(ESI) 292,2 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7,62 - 7,54 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,38 - 7,24 (m, 2H), 6,71 (s, 1H), 4,64 (s, 2H).

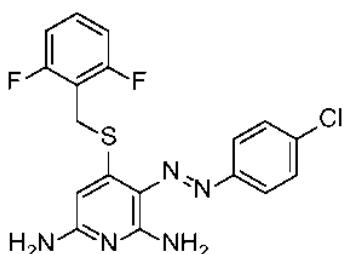
5		7-((2-(trifluoromethyl)benzyl)thio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina	MS(ESI) 326,2(M+H) ⁺ . RMN ¹ H (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7,83 - 7,70 (m, 2H), 7,68 - 7,61 (m, 1H), 7,58 - 7,50 (m, 1H), 6,72 - 6,61 (m, 1H), 4,70 (s, 2H).
6		7-((3-fluorobenzyl)thio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina	MS(ESI) 276,0 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7,44 - 7,29 (m, 2H), 7,27 - 7,20 (m, 1H), 7,11 - 6,98 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,54 (s, 2H).
7		7-((4-(trifluoromethoxy)benzyl)thio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina	MS(ESI) 342,0 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7,59 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,66 (s, 1H), 4,56 (s, 2H).
8		7-((4-chlorobenzyl)thio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina	MS(ESI) 292,0/294,0 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7,53 - 7,43 (m, 1H), 7,41 - 7,33 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,51 (s, 2H).
9		7-((4-methoxybenzyl)thio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina	MS(ESI) 288,15(M+H) ⁺ . RMN ¹ H (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7,41 - 7,26 (m, 2H), 6,91 - 6,82 (m, 2H), 6,52 - 6,41 (m, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,79 (s, 3H).

Ejemplo 10: 7-((2,6-Difluorobencil)thio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina



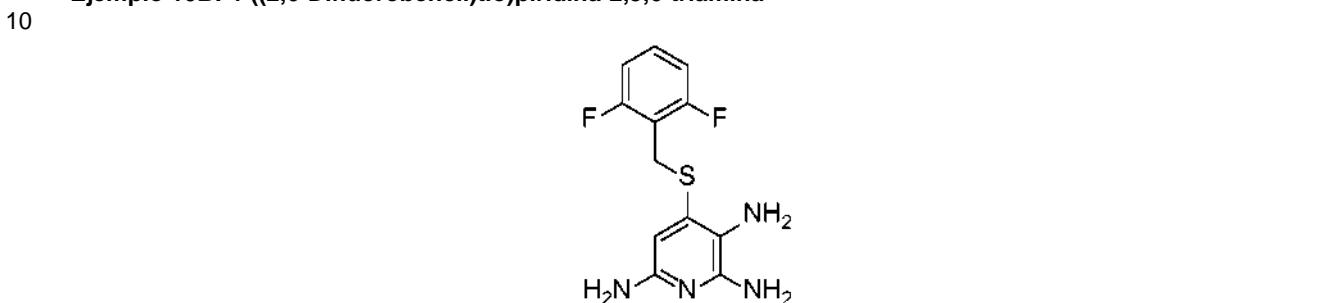
5

Ejemplo 10A: (E)-3-((4-Chlorofenil)diazenil)-4-((2,6-difluorobencil)thio)piridina-2,6-diamina



Una mezcla de Intermedio 2A, (2,6-difluorofenil)metanotiol (230 mg, 1,4 mmol) y Cs₂CO₃ (1800 mg, 5,7 mmol) en DMSO (2 ml) se calentó durante 1 h a 90 °C. La mezcla se diluyó con agua, y la mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl 1N y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para producir Ejemplo 10A en forma de aceite impuro de color marrón. MS (ESI) *m/z* 406,2/408,2.

Ejemplo 10B: 4-((2,6-Difluorobencil)thio)piridina-2,3,6-triamina

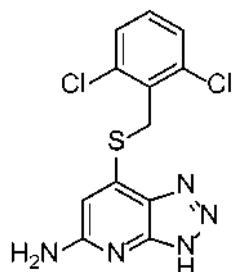


A una solución de 10A (700 mg, 1,7 mmol) en MeOH (50 ml) se añadió polvo de cinc (340 mg, 5,2 mmol) seguido de ácido acético glacial (0,296 ml, 5,17 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de celite. Los filtrados se combinaron y se concentraron. El producto en bruto se disolvió en 5,0 ml de NH₃ 7,0 M en MeOH y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (NH₃ 2,0 M en MeOH/CH₂Cl₂, gradiente de 0-20 %) para producir el Ejemplo 10B (300 mg, 1,1 mmol, rendimiento de 62 %). MS (ESI) *m/z* 283,3.

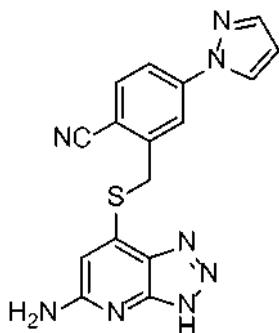
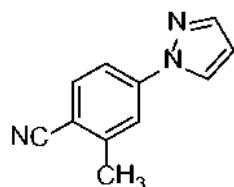
20 **Ejemplo 10**

A una solución de 10B (280 mg, 0,98 mmol) en THF (10 ml) se añadió una solución de nitrito de isoamilo (0,13 ml, 0,93 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró y se purificó por medio de HPLC de preparación para producir el Ejemplo 10 (8 mg, 0,079 mmol, 2,3 % de rendimiento) en forma de sólido púrpura. MS(ESI) *m/z* 294,0 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,48 - 7,34 (m, 1H), 7,05 (s, 2H), 6,83 - 6,74 (m, 1H), 4,57 (s, 2H).

Ejemplo 11: 7-((2,6-Diclorobencil)thio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina

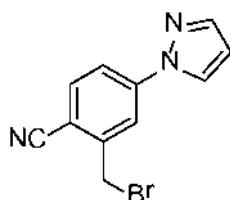


Se añadió KOtBu (12 mg, 0,11 mmol) a una solución del Intermedio 3 (40 mg, 0,053 mmol) en THF (1 ml). Después de agitar durante 1 h, se añadió 1,3-dicloro-2-(clorometil)benceno (10 mg, 0,053 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h. Se añadieron DCM (1 ml), TFA (2 ml) y trietilsilano (0,048 ml, 0,030 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó durante 20 min a temperatura ambiente. La mezcla se concentró y se purificó por medio de HPLC de preparación para producir el Ejemplo 11 (13 mg, 0,040 mmol, 75 % de rendimiento). MS (ESI) 326,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,57 (d, *J*=8,0 Hz, 2H), 7,48 - 7,37 (m, 1H), 6,61 (s a, 1H), 4,71 (s, 2H).

Ejemplo 12: 2-(((5-Amino-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-7-il)thio)methyl)-4-(1H-pirazol-1-il)benzonitrilo5 **Ejemplo 12A: 2-Metil-4-(1H-pirazol-1-il)benzonitrilo**

10 4 -Bromo-2-metilbenzonitrilo (300 mg, 1,5 mmol), 1H-pirazol (830 mg, 12 mmol), Cul (440 mg, 2,3 mmol), Se añadieron K₂CO₃ (630 mg, 4,6 mmol), quinolin-8-ol (330 mg, 2,3 mmol) y DMSO (2 ml) a un vial de 5 ml. Se purgó rápidamente el vial con argón y se selló, y los contenidos se agitaron a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (5 ml) y se introdujo en una columna de sílice de 40 g. La columna se eluyó con EtOAc/Hexanos (0-100 %). Se agruparon las fracciones de interés y se concentró para obtener el Ejemplo 12A (100 mg, 0,56 mmol, 36 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,05 - 7,95 (m, 1H), 7,82 - 7,66 (m, 3H), 7,64 - 7,52 (m, 1H), 6,52 (dd, J=2.6, 1,8 Hz, 1H), 2,62 (s, 3H).

15

Ejemplo 12B: 2-(Bromometil)-4-(1H-pirazol-1-il)benzonitrilo

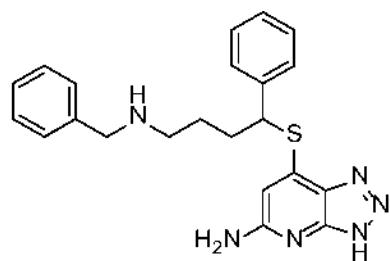
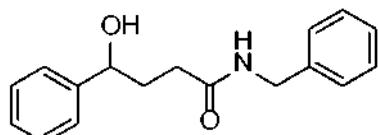
20 Una mezcla de Ejemplo 12A (100 mg, 0,55 mmol), Se sometió NBS (120 mg, 0,66 mmol) y AIBN (27 mg, 0,16 mmol) en ACN (2 ml) a irradiación de microondas durante 1 hora a 170 °C. La mezcla se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró para obtener el Ejemplo 12B (85 mg, 0,32 mmol, 59 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. El producto en bruto se usó en la etapa posterior sin purificación adicional. MS (ESI) 262,0/264,0 (M+H)⁺.

25

Ejemplo 12

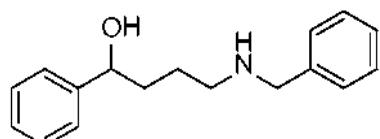
30 Se sintetizó el Ejemplo 12 a partir del Intermedio 3 y el Ejemplo 12B como se describe en el Ejemplo 11. MS(ESI) 349,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,64 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,09 - 7,96 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 6,65 (s a, 1H), 6,54 (s a, 1H), 4,75 (s, 2H).

Ejemplo 14: 7-((4-(Bencilamino)-1-fenilbutil)thio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina

**Ejemplo 14A: N-Bencil-4-hidroxi-4-fenilbutanamida**

5

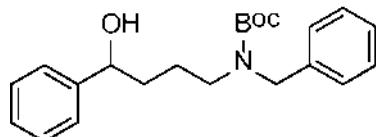
Se colocó una mezcla de 5-fenildihidrofuran-2(3H)-ona (500 mg, 3,1 mmol) y fenilmetanamina (330 mg, 3,1 mmol) en EtOH (4 ml) en un recipiente en un microondas y se calentó durante 90 min a 150 °C. La mezcla de reacción se concentró para obtener el Ejemplo 14A en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,37 - 7,08 (m, 10H), 4,80 - 4,63 (m, 2H), 4,37 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 2,63 - 2,52 (m, 1H), 2,35 - 2,25 (m, 1H), 2,12-1,76 (m, 3H).

Ejemplo 14B: 4-(Bencilamino)-1-fenilbutan-1-ol

15

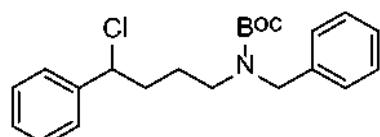
Se añadió BH₃-THF (5,3 ml, 5,3 mmol, 1,0 M en THF) a una mezcla de N-bencil-4-hidroxi-4-fenilbutanamida (480 mg, 1,8 mmol) en THF (5 ml). La mezcla de reacción resultante se calentó a refluro en un recipiente sellado durante una noche. Se añadió otra parte de BH₃-THF (5,3 ml, 5,3 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a refluro durante una noche. Se añadió HCl (10 ml, 1N) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 2 h. Se añadió NaHCO₃ (40 ml, acuoso saturado) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para obtener el Ejemplo 14B (380 mg, 1,5 mmol, 84 % de rendimiento) en forma de un líquido incoloro. MS(ESI) 256,3 (M+H)⁺.

25

Ejemplo 14C: Bencil(4-hidroxi-4-fenilbutil)carbamato de *terc*-butilo

30 A una mezcla de 4-(bencilamino)-1-fenilbutan-1-ol (380 mg, 1,5 mmol) en DCM (10 ml) se añadió BOC₂O (0,86 ml, 3,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró hasta 2 ml y se introdujo en una columna de gel de sílice de 40 g y se eluyó con EtOAc/hexanos (0-100 %) para obtener el Ejemplo 14C (370 mg, 1,0 mmol, 70 % de rendimiento). MS(ESI) 356,3 (M+H)⁺.

35 **Ejemplo 14D: Bencil(4-cloro-4-fenilbutil)carbamato de *terc*-butilo**



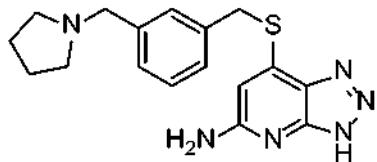
A una mezcla de bencil(4-hidroxi-4-fenilbutil)carbamato de *terc*-butilo (88 mg, 0,25 mmol) en DCM (2 ml) se añadió

cloruro de tionilo (0,018 ml, 0,25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró a vacío y el producto en bruto se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. MS(ESI) 374,3 ($M+H^+$).

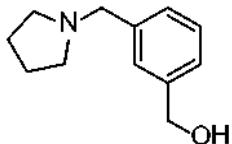
5 **Ejemplo 14**

Se sintetizó el Ejemplo 14 usando las condiciones del Ejemplo 11. MS(ESI) 405,2 ($M+H^+$). 1H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 7,41 (m, 7H), 7,34 - 7,18 (m, 3H), 6,48 - 6,32 (m, 1H), 5,17 - 5,02 (m, 1H), 4,17 - 4,00 (m, 2H), 3,06 - 2,94 (m, 2H), 2,24 - 2,04 (m, 2H), 1,88 - 1,63 (m, 2H).

10 **Ejemplo 15: 7-((3-(Pirrolidin-1-ilmetil)bencil)tio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina**

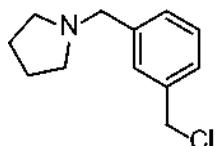


15 **Ejemplo 15A: (3-(Pirrolidin-1-ilmetil)fenil)metanol**



20 A una solución de ácido 3-(pirrolidin-1-ilmetil)benzoico, HCl (340 mg, 1,4 mmol) en THF (3 ml) se añadió BH₃-THF (4,2 ml, 4,2 mmol, 1,0 M en THF). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C en un tubo cerrado herméticamente durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con HCl 1N y se agitó durante 1 h. Despues de neutralizar con NaHCO₃ (acuoso saturado), la mezcla se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para obtener el Ejemplo 15A (140 mg, 0,73 mmol, 52 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,40 - 7,20 (m, 4H), 4,68 (s, 2H), 3,67 - 3,59 (m, 2H), 2,58 - 2,45 (m, 4H), 1,90 - 1,69 (m, 4H).

25 **Ejemplo 15B: 1-(3-(Clorometil)bencil)pirrolidina**

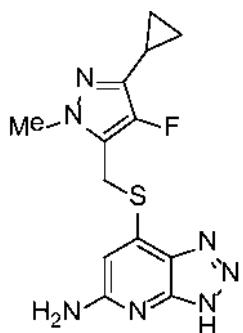
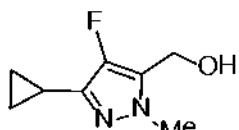


30 A una mezcla de (3-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)metanol (140 mg, 0,73 mmol) en DCM (1 ml) se añadió cloruro de tionilo (0,13 ml, 1,83 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y posteriormente se concentró a vacío para obtener el Ejemplo 15B (130 mg, 0,61 mmol, 83 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,74 - 7,63 (m, 2H), 7,51 - 7,40 (m, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,21 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,66 (m, 2H), 2,92 - 2,75 (m, 2H), 2,34 - 2,17 (m, 2H), 2,05 (m, 2H).

Ejemplo 15

40 Se sintetizó el Ejemplo 15 usando las condiciones del Ejemplo 11. MS(ESI) 341,2 ($M+H^+$). 1H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,66 - 7,52 (m, 2H), 7,48 - 7,31 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,35 - 4,21 (m, 2H), 3,28 (s a, 2H), 3,03 (s a, 2H), 2,08 - 1,93 (m, 2H), 1,83 (s a, 2H).

Ejemplo 16: 7-(((3-Ciclopropil-4-fluoro-1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)tio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina

**Ejemplo 16A: (3-Ciclopropil-4-fluoro-1-metil-1H-pirazol-5-il)metanol**

5

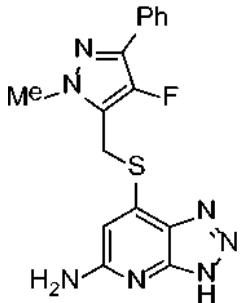
Se añadió SELECTFLUOR® (770 mg, 2,2 mmol) por partes a 0 °C durante 5 min a una solución de (3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)metanol (300 mg, 2,0 mmol) en Acn (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y posteriormente se concentró a vacío. El residuo se disolvió de nuevo en EtOAc/agua. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. El producto en bruto se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida (introducción en cloroformo, de 0 % a 50 % de acetato de etilo en hexano durante 10 min usando un cartucho de sílice 4 g) para producir Ejemplo 16A (64 mg, 0,38 mmol, 19 % de rendimiento) en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,60 - 4,52 (m, 2H), 3,76 - 3,69 (m, 3H), 1,87 - 1,72 (m, 1H), 0,93 - 0,76 (m, 4H).

15

Ejemplo 16

Se sintetizó el Ejemplo 16 usando las condiciones del Ejemplo 11. MS(ESI) 320,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 6,59 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 1,79 (m, 1H), 0,90 - 0,82 (m, 2H), 0,82 - 0,72 (m, 2H).

20

Ejemplo 17: 7-(((4-Fluoro-1-metil-3-fenil-1H-pirazol-5-il)metil)thio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina

25 Se sintetizó el Ejemplo 17 a partir de (1-metil-3-fenil-1H-pirazol-5-il)metanol usando las condiciones encontradas en el Ejemplo 18. MS(ESI) 356,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,70 (d, J=7,4 Hz, 2H), 7,43 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,38 - 7,29 (m, 1H), 6,63 (s, 2H), 6,52 (s, 1H), 4,72 (s, 2H), 3,89 (s, 3H).

30 Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar a los procedimientos experimentales que se describen en el Ejemplo 11 usando 3-((3-tritil-5-(tritilamino)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-7-il)thio)propanoato de etilo y el cloruro o bromuro de alquilo apropiado como material de partida. El cloruro y bromuro de alquilo se pueden preparar a partir del éster o alcohol correspondiente usando procedimientos normalizados.

Ej. N. ^o	Estructura	Nombre	Datos analíticos
18		7-((4-chloro-2-(methylsulfonyl)benzyl)thio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-5-amina	MS(ESI) 370,2 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,05 - 7,95 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,77 - 7,66 (m, 1H), 6,52 (s a, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,47 (s, 3H).
19		7-((2,5-difluorobenzyl)thio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-5-amina	MS(ESI) 294,2 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,40 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,25 - 7,15 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,52 (s, 2H).
20		2-(((5-amino-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-7-yl)thio)methyl)-4-fluorobenzonitrilo	MS(ESI) 301,2 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,08 - 7,93 (m, 1H), 7,62 - 7,51 (m, 1H), 7,45 - 7,33 (m, 1H), 6,73 - 6,59 (m, 2H), 6,52 - 6,41 (m, 1H), 4,69 (s, 2H).
21		2-(((5-amino-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-7-yl)thio)methyl)-5-bromobenzonitrilo	MS(ESI) 361,1/363,1 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,20 (d, J=1,9 Hz, 1H), 7,93 - 7,83 (m, 1H), 7,58 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 6,58 (s a, 2H), 6,45 (s, 1H), 4,68 (s, 2H).

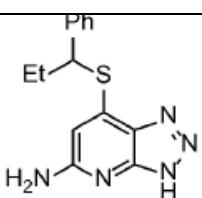
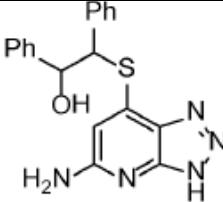
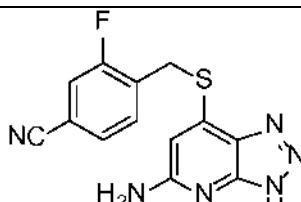
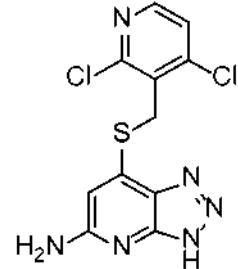
22		7-((5-methyl-2-(p-tolyl)thiazol-4-yl)methyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-5-amine	MS(ESI) 419 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,77 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,71 (s a, 1H), 4,58 (s, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,36 (s, 3H)
23		7-((4-chloro-2,6-difluorobenzyl)thio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-5-amine	MS(ESI) 328,1 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,43 (d, J=7,7 Hz, 2H), 6,61 (s a, 2H), 6,53 (s, 1H), 4,53 (s, 2H)
24		7-(((2,6-dichloro-5-methylpyridin-3-yl)methyl)thio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-5-amine	MS(ESI) 341,1 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 15,24 (s a, 1H), 8,02 (s, 1H), 6,63 (s a, 2H), 6,43 (s a, 1H), 4,54 (s, 2H), 2,31 (s, 3H)
25		(6-((5-amino-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-7-yl)thiomethyl)pyridin-2-yl)methanol	MS(ESI) 289,1 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,78 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 6,52 (s a, 3H), 5,42 (s a, 1H), 4,61 - 4,48 (m, 4H)
26		3-((5-amino-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-7-yl)thiomethyl)picolinato de metilo	MS(ESI) 317,3 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,59 (m, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 6,49 (s a, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,04 - 3,84 (m, 3H).

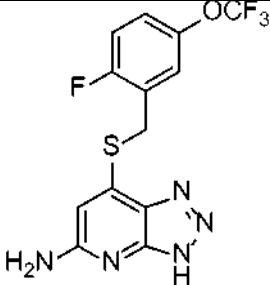
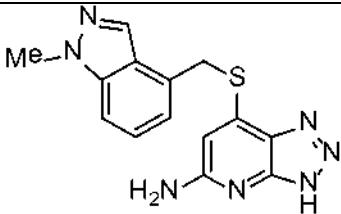
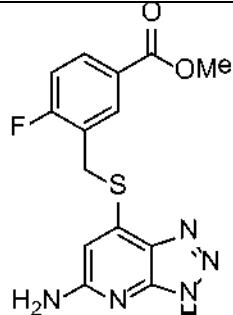
27		7-(((6-aminopiridin-2-il)metil)tio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina	MS(ESI) 274,2 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,69 (s, 2H), 7,25 - 7,09 (m, 1H), 6,79 - 6,50 (m, 3H), 4,40 (s, 2H).
28		7-((2,5-difluoro-4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)tio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina	MS(ESI) 362,1 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,87 - 9,69 (m, 1H), 7,94 - 7,79 (m, 1H), 7,72 - 7,56 (m, 1H), 6,73 - 6,58 (m, 2H), 6,52 - 6,35 (m, 1H), 4,61 (s, 2H).
29		7-((2-(trifluorometoxi)bencil)tio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina	MS(ESI) 342,1 (M+H) ⁺ ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,96 (s, 1H), 7,63 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,52 - 7,31 (m, 3H), 6,57 (s a, 2H), 6,48 (s, 1H), 4,55 (s, 2H)
30		7-((1-(2-(trifluorometil) fenil)etil)tio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina	MS(ESI) 340,1 (M+H) ⁺ .
31		2-(((5-amino-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-7-il)tio)metil)quinolina-6-carboxilato de metilo	MS(ESI) 367,1 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,70 (s, 1H), 8,60 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 8,8, 1,4 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,71 (s a, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,94 (s, 3H).

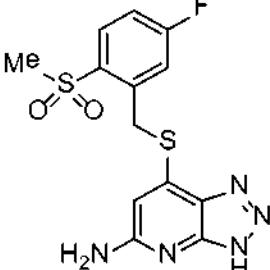
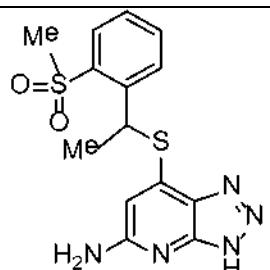
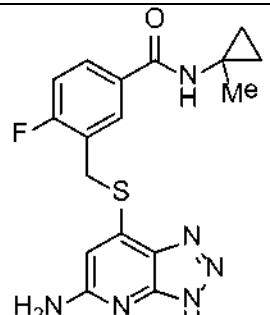
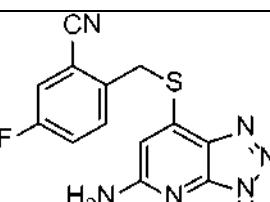
32		7-(((1-bencil-1H-pirazol-4-il)metil)tio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina	MS(ESI) 338,2 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,85 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,40-7,25 (m, 3H), 7,18 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 6,57 (s a, 2H), 6,47 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,31 (s, 2H)
33		7-(((1-metil-3-fenil-1H-pirazol-5-il)metil)tio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina	MS(ESI) 338,2 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,73 (d, J=7,2 Hz, 2H), 7,47 - 7,34 (m, 2H), 7,32 - 7,21 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,59 (s a, 2H), 6,51 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,93 (s, 3H)
34		7-(((1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)tio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina	MS(ESI) 325,2 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,82 (s, 1H), 7,89 (d, J=7,7 Hz, 2H), 7,61 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,50 (s, 1H), 6,64 - 6,48 (m, 1H), 4,62 (s, 2H)
35		7-((2-((fenilsulfonil) metil)bencil)tio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina	MS(ESI) 412,0 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,86 - 7,73 (m, 3H), 7,68 - 7,58 (m, 2H), 7,51 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,54 - 6,40 (m, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,53 (s, 2H)

36		7-((1-ethyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pirazol-5-il)methyl)thio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina	MS(ESI) 344 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 6,88 (s, 1H), 6,62 - 6,52 (m, 2H), 6,49 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,23 (c, J=7,3 Hz, 2H), 1,38 (t, J = 7,3 Hz, 3H)
37		7-(((5-methyl-2-(2,4,6-trifluorophenyl)oxazol-4-il)methyl)thio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina	MS(ESI) 393,1 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, CD ₃ OD-d ₄) δ 6,93 (t, J=8,7 Hz, 2H), 6,73 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 2,43 (s, 3H)
38		7-((2,2,2-trifluoro-1-fenyletil)thio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina	MS(ESI) 326,1 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7,57 - 7,52 (m, 2H), 7,43 - 7,34 (m, 3H), 6,64 - 6,57 (m, 1H), 6,20 - 6,08 (m, 1H)
39		7-((2,5-bis(trifluoromethyl)bencil)thio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina	MS(ESI) 394,0 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7,94 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,73 (s, 2H)
40		2-((5-amino-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-7-il)thio)-1,2-difeniletanona	MS(ESI) 362,1 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8,06 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,49 - 7,40 (m, 4H), 7,35 - 7,17 (m, 3H), 6,48 (s, 1H)

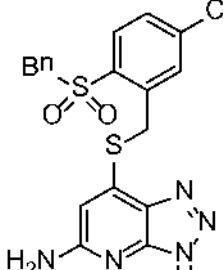
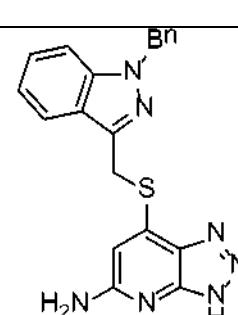
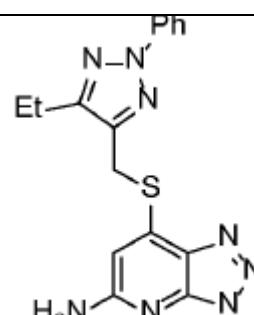
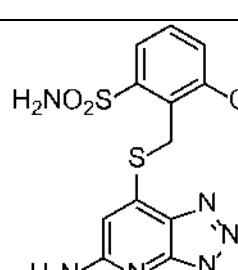
41		7-((2-(1H-pirazol-1-il)bencil)thio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina	MS(ESI) 324,1 (M+H) ⁺ .
42		7-((4-bromo-2-fluoro-6-(metilsulfonil)bencil)thio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina	MS(ESI) 432/434 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,16 - 8,05 (m, 1H), 8,01 - 7,95 (m, 1H), 6,63 - 6,48 (m, 1H), 4,97 - 4,82 (m, 2H), 3,45 (s, 3H)
43		7-((3-bromo-2,6-difluorobencil)thio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina	MS(ESI) 372/373,9 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,81 - 7,70 (m, 1H), 7,27 - 7,13 (m, 1H), 6,68 - 6,58 (m, 2H), 6,56 - 6,49 (m, 1H), 4,58 (s, 2H)
44		7-((3-(dimethylamino)-1-phenylpropyl)thio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina	MS(ESI) 329,2 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,48 (m, 3H), 7,37 (m, 2H), 6,88 - 6,76 (m, 2H), 6,73 - 6,62 (m, 2H), 6,46 - 6,33 (m, 1H), 5,20 - 5,00 (m, 1H), 3,08 - 3,01 (m, 1H), 3,01 - 2,89 (m, 1H), 2,77 (s a, 6H), 2,41 (d, J= 8,3 Hz, 2H)

45		7-((1-fenilpropil)thio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b] piridin-5-amina	MS(ESI) 286,1 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,45 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 2H), 7,34 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 7,28 - 7,11 (m, 1H), 6,52 (s a, 2H), 6,42 (s, 1H), 4,90 - 4,76 (m, 1H), 2,16 - 1,87 (m, 2H), 0,90 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 3H)
46		2-((5-amino-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-b]piridin-7-il)thio)-1,2-difeniletanol	MS(ESI) 364,1 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,32 (m, 3H), 7,23-7,13 (m, 6H), 7,11 -7,06 (m, 1H), 6,54 - 6,45 (m, 2H), 6,39 - 6,30 (m, 1H), 5,99 - 5,93 (m, 1H), 5,21 (s a, 1H)
47		4-(((5-amino-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-b]piridin-7-il)thio)methyl)-3-fluorobenzonitrilo	MS(ESI) 301,1 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,92 - 7,85 (m, 1H), 7,67 (m, 2H), 6,61 - 6,53 (s, 2H), 6,48 - 6,35 (s, 1H), 4,62 (s, 2H).
48		7-((2,4-dicloropiridin-3-il)metil)thio)-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-b]piridin-5-amina	MS(ESI) 327,0 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,39 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1H), 7,71 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 6,68 (s a, 2H), 6,59 (s a, 1H), 4,72 (s, 2H)

49		7-((2-fluoro-5-(trifluoromethoxy)bencil)tio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina	MS(ESI) 360,1 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,52 (d, J=4,4 Hz, 1H), 7,42 - 7,35 (m, 2H), 6,60 (s a, 2H), 6,49 (s, 1H), 4,57 (s, 2H)
50		2-((5-amino-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-7-il)tio)-2-(2-clorofenil)acetato de metilo	MS(ESI) 350,1 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,60-7,51 (m, 2H), 7,44 - 7,36 (m, 2H), 6,69 (s a, 2H), 6,44 (s a, 1H), 3,71 (s, 3H)
51		7(((1-metil-1H-indazol-4-il)metil)tio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina	MS(ESI) 312,1 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,26 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,35 (t, J=7,7 Hz, 1H), 7,22 (d, J= 6,9 Hz, 1H), 6,67 - 6,45 (m, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,06 (s, 3H)
52		3-(((5-amino-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-7-il)tio)metil)-4-fluorobenzoato de metilo	MS(ESI) 334,7 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,18 - 8,09 (m, 1H), 8,01 - 7,89 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,54 - 6,44 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,84 (s, 3H)

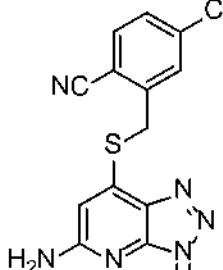
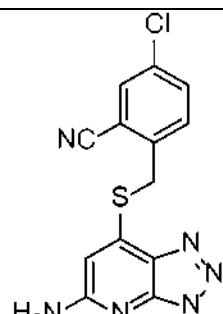
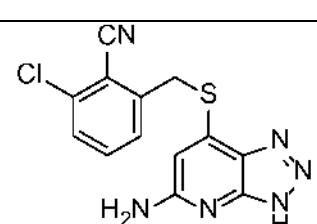
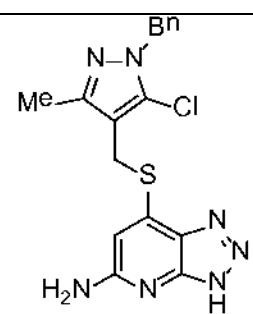
53		7-((5-fluoro-2-(methylsulfonyl)benzyl)thio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-5-amina	MS(ESI) 354 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,16-8,06 (m, 1H), 7,66 - 7,55 (m, 1H), 7,48 (s a, 1H), 6,54 - 6,43 (m, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,37 - 3,28 (m, 3H)
54		7-((1-(2-(methylsulfonyl)phenyl)ethyl)thio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-5-amina	MS(ESI) 350,1 (M+H) ⁺ .
55		3-(((5-amino-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-7-yl)thio)methyl)-4-fluoro-N-(1-methylcyclopropyl)benzamida	MS(ESI) 373,2 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,66 (s, 1H), 8,10-7,99 (m, 1H), 7,89 - 7,77 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,56-6,38 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 1,36 (s, 3H), 0,73 (s, 2H), 0,61 (s, 2H)
56		2-(((5-amino-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-7-yl)thio)methyl)-5-fluorobenzonitrile	MS(ESI) 301,1 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,93 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 6,65 (s a, 2H), 6,48 (s a, 1H), 4,68 (s, 2H)

57		7-((pirimidin-2-ilmetil) tio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina	MS(ESI) 260,1 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,91 - 8,69 (m, 2H), 7,50 - 7,40 (m, 1H), 6,68 - 6,57 (m, 2H), 6,54 - 6,44 (m, 1H), 4,74 - 4,58 (m, 2H)
58		7(((1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)metil)tio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina	MS(ESI) 276,2 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 6,40 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,06 (s, 3H)
59		7(((1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)metil)tio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina	MS(ESI) 289,1 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 6,60 (s a, 2H), 6,49 (s, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,13 (s, 3H)
60		7(((5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil)tio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina	MS(ESI) 310,2 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 6,56 (s a, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,19 (s, 3H)

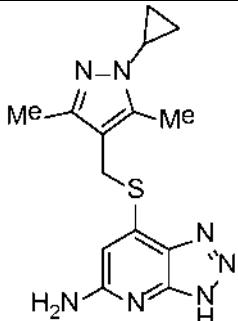
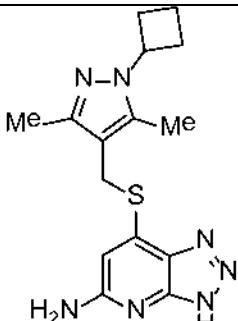
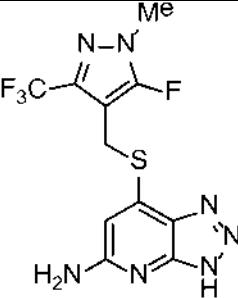
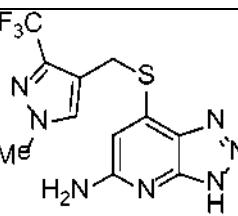
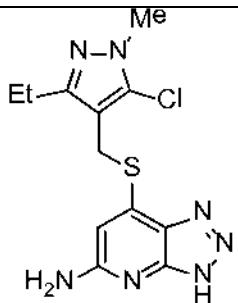
61		7-((2-(benzylsulfonyl)-5-chlorobenzyl)thio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina	MS(ESI) 446,1 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,97 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,70 - 7,65 (m, 1H), 7,62 - 7,57 (m, 1H), 7,41 - 7,27 (m, 4H), 7,18 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 6,53 (s a, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,77 (s, 2H)
62		7-(((1-benzyl-1H-indazol-3-il)methyl)thio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina	MS(ESI) 388,2 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,90 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,33 - 7,22 (m, 5H), 7,16 (s, 1H), 6,66 (s a, 3H), 5,63 (s, 2H), 4,85 (s, 2H)
63		7-(((5-ethyl-2-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-il)methyl)thio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina	MS(ESI) 353,2 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,97 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,54 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,45 - 7,33 (m, 1H), 6,81 - 6,49 (m, 3H), 4,65 (s, 2H), 2,81 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 1,28 (t, J = 7,5 Hz, 3H)
64		2-(((5-amino-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-7-il)thiomethyl)-3-chlorobencenosulfonamida	MS(ESI) 371,1 (M+H) ⁺ .

65		7-(((5-metil-2-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-il)metil)thio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina	MS(ESI) 338,9 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,97 (d, J=7,7 Hz, 2H), 7,54 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,44 - 7,26 (m, 1H), 6,67 (s a, 1H), 4,65 (s, 2H), 2,43 - 2,35 (m, 3H)
66		7-((5-fluoro-2-(trifluoromethoxy)bencil)thio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina	MS(ESI) 359,9 (M+H) ⁺ .
67		7-(((2-(3-fluorofenil)-5-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)metil)thio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina	MS(ESI) 357,1 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,85 - 7,71 (m, 2H), 7,59 (c, J=7,5 Hz, 1H), 7,30 - 7,18 (m, 1H), 6,63 (s a, 1H), 4,64 (s, 2H), 2,41 (s, 3H)
68		2-(((5-amino-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-7-il)thio)metil)-3-fluorobenzonitrilo	MS(ESI) 301,1 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,80 (d, J= 7,4 Hz, 1H), 7,72 - 7,57 (m, 2H), 6,70 (s a, 2H), 6,54 (s a, 1H), 4,67 (s a, 2H)

69		7-(((2-(3-metoxifenil)-5-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)metil)tio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina	MS(ESI) 369,1 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,52 (s a, 1H), 7,46 (s a, 2H), 6,99 - 6,91 (m, 1H), 6,60 (s a, 3H), 4,64 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,39 (s, 3H)
70		5-(((5-amino-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-7-il)tio)metil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo	MS(ESI) 334,1 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 6,75 (s a, 1H), 6,47 (s a, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,23 (c, J=6,7 Hz, 2H), 4,01 - 3,89 (m, 3H), 1,26 (t, J = 6,9 Hz, 3H)
71		7-(((5-cloro-1-metil-3-fenil-1H-pirazol-4-il)metil)tio)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-b]piridin-5-amina	MS(ESI) 372,1 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,72 (d, J=7,2 Hz, 2H), 7,55 - 7,36 (m, 3H), 6,55 - 6,45 (m, 1H), 4,43 (s a, 2H), 3,97 - 3,87 (m, 3H)
72		7-(((1-(4-fluorofenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil)tio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina	MS(ESI) 370,1 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,62 - 7,50 (m, 2H), 7,42 - 7,24 (m, 2H), 6,44 - 6,35 (m, 1H), 6,22 - 6,01 (m, 2H), 4,40 - 4,29 (m, 2H), 2,34 - 2,20 (m, 6H)

73		2-(((5-amino-3H-[1,2,3] triazolo [4,5-b]piridin-7-il)thio)methyl)-4-chlorobenzonitrilo	MS(ESI) 317,0 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,04 - 7,90 (m, 1H), 7,83 - 7,75 (m, 1H), 7,68 - 7,56 (m, 1H), 6,69 (s a, 2H), 6,53 - 6,42 (m, 1H), 4,69 (s a, 2H)
74		2-(((5-amino-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-b]piridin-7-il)thio)methyl)-5-chlorobenzonitrilo	MS(ESI) 317,0 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,11 (s a, 1H), 7,76 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,66 (s a, 2H), 6,45 (s a, 1H), 4,69 (s a, 2H)
75		2-(((5-amino-3H-[1,2,3] triazolo [4,5-b]piridin-7-il)thio)methyl)-6-chlorobenzonitrilo	MS(ESI) 317,0 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,70 (m., 2H), 7,63 (m, 1H), 6,67 (s a, 2H), 6,44 (s a, 1H), 4,73 (s a, 2H)
76		7-(((1-bencil-5-cloro-3-metil-1H-pirazol-4-il)methyl)thio)-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-b]piridin-5-amina	MS(ESI) 386,1 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,36 (d, J=7,7 Hz, 3H), 7,16 (s, 2H), 6,65 - 6,56 (m, 2H), 6,53 - 6,42 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 2,22 (s, 3H)

77		7-(((1,4-dimethyl-1H-imidazol-5-il)metil)tio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina	MS(ESI) 276,1 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,58 - 7,39 (m, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,01 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,03 (s, 3H)
78		7-(((5-cloro-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)metil)tio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina	MS(ESI) 364,0 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 6,62 (s a, 2H), 6,53 (s a, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,92 (s, 3H)
79		7-(((5-cloro-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)metil)tio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina	MS(ESI) 372,1 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,61 - 7,53 (m, 4H), 7,51 - 7,43 (m, 1H), 6,61 (s a, 2H), 6,56 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 2,31 (s, 3H)
80		7-(((1-(ciclopropilmetil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil)tio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina	MS(ESI) 316,1 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 6,57 (s a, 1H), 4,26 (s, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,16 - 2,04 (m, 3H), 1,06 - 0,83 (m, 5H)

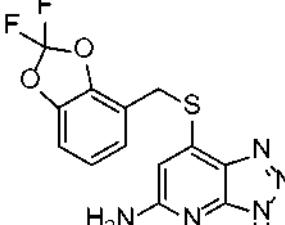
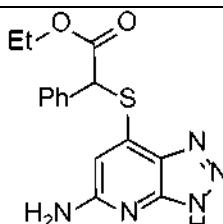
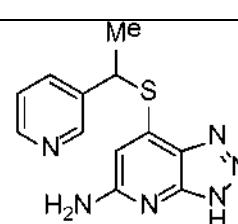
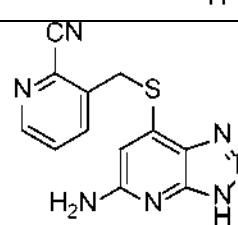
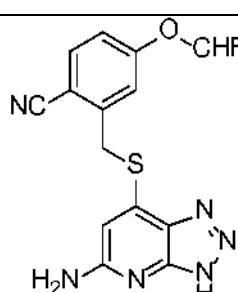
81		7-(((1-ciclopropil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil)tio)-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-b]piridin-5-amina	MS(ESI) 330,2 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 6,62 - 6,47 (m, 1H), 4,86 - 4,65 (m, 1H), 4,25 (s, 2H), 2,52 (s a, 2H), 2,36 - 2,26 (m, 2H), 2,19 (d, <i>J</i> = 13,5 Hz, 6H), 1,81 - 1,67 (m, 2H)
82		7-(((1-ciclobutil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil)tio)-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-b]piridin-5-amina	MS(ESI) 317,0 (M+H) ⁺ .
83		7-(((5-fluoro-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)metil)tio)-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-b]piridin-5-amina	MS(ESI) 330,1 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,00 (s, 1H), 6,51 (s a, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,90 (s, 3H)
84		7-(((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)metil)tio)-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-b]piridin-5-amina	MS(ESI) 324,1 (M+H) ⁺ .
85		7-(((5-cloro-3-ethyl-1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)tio)-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-b]piridin-5-amina	MS(ESI) 330,1 (M+H) ⁺ .

86		7-(((1-methyl-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-4-il)methyl)thio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-5-amine	MS(ESI) 323,1 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,98 (s, 1H), 6,50 (s a, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,88 (s, 1H).
87		2-(((5-amino-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-7-il)thio)methyl)-4-cyclopropylbenzonitrile	MS(ESI) 323,1 (M+H) ⁺ .
88		3-(((5-amino-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-7-il)thio)methyl)-4-cyclopropylbenzonitrile	MS(ESI) 323,1 (M+H) ⁺ .
89		2-(((5-amino-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-7-il)thio)methyl)-3-cyclopropylbenzonitrile	MS(ESI) 323,1 (M+H) ⁺ .
90		2-(((5-amino-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-7-il)thio)methyl)-3-bromobenzonitrile	MS(ESI) 360,0 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,24 - 7,90 (m, 2H), 7,65 - 7,43 (m, 1H), 6,85 - 6,44 (m, 3H), 4,75 (s a, 2H)

91		3-(((5-amino-3H-[1,2,3] triazolo [4,5-b]piridin-7-il)thio)methyl)benzonitrilo	MS(ESI) 283,1 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,96 (s, 1H), 7,84 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,78 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,64 - 7,53 (m, 1H), 6,49 (s a, 1H), 4,55 (s, 2H)
92		7-((2-(pyridin-2-yl)benzyl)thio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina	MS(ESI) 335,1 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,67 (d, J=4,7 Hz, 1H), 8,00 - 7,88 (m, 1H), 7,73 - 7,62 (m, 2H), 7,55 - 7,33 (m, 4H), 6,49 - 6,33 (m, 1H), 4,71 (s, 2H)
93		7-((3-((dimethylamino)methyl)benzyl)thio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina	MS(ESI) 315,1 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,57 (m, 2H), 7,47 - 7,34 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 2,73-2,61 (m, 6H)
94		7-((2-(morpholinomethyl)benzyl)thio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina	MS(ESI) 357,2 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,69 - 7,48 (m, 2H), 7,44-7,31 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 3,65 (s a, 2H), 3,27 (s a, 3H), 2,50 (s a, 3H)

95		7-((2-(azetidin-1-ilmetil) bencil)tio)-3H-[1,2,3] triazolo [4,5-b]piridin-5-amina	MS(ESI) 327,1 (M+H) ⁺ .
96		7-((2-((dimetilamino) metil)bencil)tio)-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-b]piridin-5-amina	MS(ESI) 315,1 (M+H) ⁺ .
97		7-((2-(piperidin-1-ilmetil) bencil)tio)-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-b]piridin-5-amina	MS(ESI) 355,2 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,68 - 7,49 (m, 2H), 7,43 - 7,32 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,48 (s a, 2H), 3,59 - 3,45 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,72-1,52 (m, 2H)
98		7-((2-((3-fenoxipirrolidin-1-il)metil)bencil)tio)-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-b]piridin-5-amina	MS(ESI) 433,2 (M+H) ⁺ .
99		7-((5-((dimetilamino) metil)-2-fluorobencil) tio)-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-b]piridin-5-amina	MS(ESI) 333,1 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,43 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,34 - 7,09 (m, 2H), 6,57 (s a, 2H), 6,47 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 1,91 (s, 3H)

100		7-(((3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)metil) tio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina	MS(ESI) 302,1 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 6,60 (s a, 2H), 6,45 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 1,82-1,68 (m, 1H), 0,85-0,71 (m, 2H), 0,62 - 0,52 (m, 2H)
101		7-(((5-fenilisoxazol-3-il)metil) tio)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-b]piridin-5-amina	MS(ESI) 325,1 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7,77 (dd, J=7,7, 2,2 Hz, 2H), 7,51 - 7,36 (m, 3H), 6,76 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,50 (s, 2H)
102		7-((2-cloro-6-(metilsulfonil)bencil) tio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina	MS(ESI) 370,0 (M+H) ⁺ .
103		7-(((1-metil-5-fenil-1H-pirazol-3-il)metil) tio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina	MS(ESI) 338,1 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7,53 - 7,35 (m, 5H), 6,62 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,86 (s, 3H)
104		7-((2-cloro-4-(metilsulfonil)bencil) tio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina	MS(ESI) 370,0 (M+H) ⁺ .

105		7-((2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-4-il)metil)thio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina	MS(ESI) 338,0 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,35 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,28 (d, J= 7,9 Hz, 1H), 7,23 - 7,15 (m, 1H), 6,51 (s a, 1H), 4,60 (s, 2H)
106		2-((5-amino-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-7-il)thio)-2-fenilacetato de etilo	MS(ESI) 330,1 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7,62 - 7,55 (m, 2H), 7,47 - 7,36 (m, 3H), 6,65 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,33 -4,13 (m, 2H), 1,28 - 1,13 (m, 3H)
107		7-((1-(piridin-3-il)etil)thio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina	MS(ESI) 273,0 (M+H) ⁺ .
108		3-(((5-amino-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-7-il)thio)methyl)picolinonitrilo	MS(ESI) 284,1 (M+H) ⁺ . RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,69 (s, 1H), 8,11 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,78 - 7,67 (m, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,75 (s, 2H).
109		2-(((5-amino-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-7-il)thio)methyl)-4-(difluorometoxi)benzonitrilo	MS(ESI) 349,1 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,00 (m, 1H), 7,55-7,20 (m, 3H), 6,51 (s, 1H), 4,70 (s, 2H).

110		2-(((5-amino-3H-[1,2,3] triazolo [4,5-b]piridin-7-il)thio)methyl)-4-cyclopropoxibenzonitrilo	MS(ESI) 339,2 (M+H) ⁺ .
111		7-(((4-chloro-3-cyclopropyl-1-methyl-1H-pirazol-5-il)methylthio)-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-b]piridin-5-amina	MS(ESI) 336,1 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (500 MHz, CD ₃ OD) δ 6,78 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 1,92-1,84 (m, 1H), 0,97 - 0,90 (m, 2H), 0,90 - 0,83 (m, 2H).
112		7-(((4-chloro-1-methyl-3-fenil-1H-pirazol-5-il)methylthio)-3H-[1,2,3] triazolo [4,5-b]piridin-5-amina	MS(ESI) 372,1 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,95 (s, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,51 - 7,43 (m, 2H), 7,39 (m, 1H), 6,65 (s, 2H), 6,57 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,95 (s, 3H).
113		7-(((1-fenil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)methylthio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b] piridin-5-amina	MS(ESI) 392,1 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (500 MHz, CD ₃ OD) δ = 8,40 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,51 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,51 (s, 2H).
114		7-(((1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)methylthio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b] piridin-5-amina	MS(ESI) 392,1 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (500 MHz, CD ₃ OD) δ = 7,83 (s, 1H), 7,59 - 7,51 (m, 3H), 7,49-7,42 (m, 2H), 6,59 (s, 1H), 4,56 (s, 2H).

115		7-(((1-ciclohexil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)metil)tio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b] piridin-5-amina	MS(ESI) 398,2 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7,90 (s, 1H), 6,67 (s a, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,18 (t, J = 11,4 Hz, 1H), 2,07 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 1,89 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 1,82-1,67 (m, 3H), 1,46 (c, J=12,7 Hz, 2H), 1,37 - 1,20 (m, 1H).
116		7-(((1-ciclohexil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)metil)tio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b] piridin-5-amina	MS(ESI) 398,2 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (500 MHz, CD ₃ OD) δ = 7,69 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,30-4,16 (m, 1H), 2,01 - 1,85 (m, 5H), 1,75 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 1,55 - 1,37 (m, 2H), 1,37 - 1,21 (m, 1H).
117		2-(((5-amino-3H-[1,2,3] triazolo [4,5-b]piridin-7-il)tio)metil)-3-clorobenzonitrilo	MS(ESI) 317,1 (M+H) ⁺ .
118		3-(((5-amino-3H-[1,2,3] triazolo [4,5-b]piridin-7-il)tio)metil)-2,5-diclorobencenosulfonamida	MS(ESI) 405,1 (M+H) ⁺ .
119		4-(((5-amino-3H-[1,2,3] triazolo [4,5-b]piridin-7-il)tio)metil)-3-clorobencenosulfonamida	MS(ESI) 441,2 (M+H) ⁺ .
120		4-(((5-amino-3H-[1,2,3] triazolo [4,5-b]piridin-7-il)tio)metil)-3-fluorobenzamida	MS(ESI) 319,2 (M+H) ⁺ .

121		2-(((5-amino-3H-[1,2,3] triazolo [4,5-b]piridin-7-il)thio)methyl)-6-fluorobenzonitrilo	MS(ESI) 300,1 (M+H) ⁺ .
122		3-(((5-amino-3H-[1,2,3] triazolo [4,5-b]piridin-7-il)thio)methyl)-4-chlorobenzonitrilo	MS(ESI) 316,0 (M+H) ⁺ .
123		3-(((5-amino-3H-[1,2,3] triazolo [4,5-b]piridin-7-il)thio)methyl)-4-fluorobenzonitrilo	MS(ESI) 300,1 (M+H) ⁺ .
124		4-(((5-amino-3H-[1,2,3] triazolo [4,5-b]piridin-7-il)thio)methyl)-3-chlorobenzonitrilo	MS(ESI) 316,0 (M+H) ⁺ .
125		7-((quinolin-8-ylthio)-3H-[1,2,3] triazolo [4,5-b]piridin-5-amina	MS(ESI) 309,1 (M+H) ⁺ .

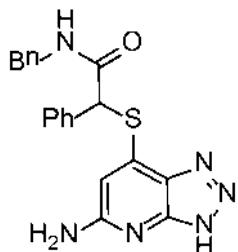
Ejemplo 126: 2-((5-Amino-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-7-il)thio)-2-feniletanol



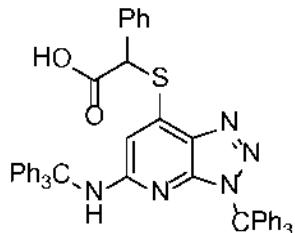
h. La mezcla se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por medio de HPLC de preparación para producir el Ejemplo 126 (5,3 mg, 0,013 mmol, 20 % de rendimiento). EM (IEN) m/z: 288,1 ($M+H$)⁺. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,60 - 7,52 (m, 2H), 7,44 - 7,36 (m, 2H), 7,36 - 7,28 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,01 (t, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,09 (dd, *J* = 11,8, 6,1 Hz, 1H), 4,01 (dd, *J* = 11,8, 6,9 Hz, 1H).

5

Ejemplo 127: 2-((5-Amino-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-7-il)thio)-N-bencil-2-fenilacetamida



10 **Ejemplo 127A: ácido 2-Fenil-2-((3-tritil-5-(tritilamino)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-7-il)thio)acético**



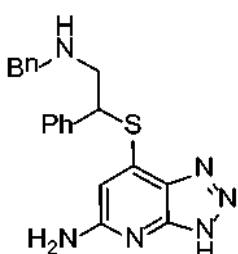
15 Se añadió hidróxido de litio (0,66 ml, 0,66 mmol, 1M ac) a una solución del Ejemplo 106 (270 mg, 0,33 mmol) en THF (3 ml) y se agitó durante una noche. La mezcla se diluyó con EtOAc. Se añadió ácido cítrico (1 ml, acuoso sat.). Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. La mezcla de reacción en bruto se usó en la siguiente reacción sin purificación. MS(ESI) 786,2

20

Ejemplo 127
Se añadió 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosforan-2,4,6-trióxido (0,25 ml, 0,41 mmol) a una solución del Ejemplo 21A (260 mg, 0,33 mmol), bencilamina (0,051 ml, 0,46 mmol) y TEA (0,14 ml, 0,99 mmol) en THF (3 ml) y se agitó durante una noche. Se añadió 50 % de bicarbonato sódico saturado y la mezcla resultante se agitó de forma intensa. Después de 15 min se añadió EtOAc y la mezcla resultante se agitó durante 15 min. La capa orgánica se separó, se lavó con bicarbonato sódico (50 % saturado) y agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. El producto en bruto se purificó por chromatografía ultrarrápida (introduciendo en cloroformo, de 0 % a 100 % de acetato de etilo en hexano durante 10 min usando un cartucho de gel de sílice de 4 g) para producir N-bencil-2-fenil-2-((3-tritil-5-(tritilamino)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-7-il)thio)acetamida (180 mg, 0,206 mmol, 62,2 % de rendimiento). Se añadió TFA (0,5 ml) a una suspensión de N-bencil-2-fenil-2-((3-tritil-5-(tritilamino)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-7-il)thio)acetamida (40 mg, 0,046 mmol) en CH₂Cl₂ (0,5 ml). Después de agitar 15 min, se añadió trietilsilano (0,022 ml, 0,14 mmol). Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente, se concentró la mezcla. El producto en bruto se purificó por medio de HPLC de preparación para producir el Ejemplo 127 (17,1 mg, 0,043 mmol, 95 % de rendimiento). MS(ESI) 391,1 ($M+H$)⁺.

35

Ejemplo 128: 7-((2-(Bencilamino)-1-feniletil)thio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina



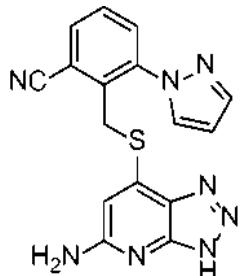
Se añadió BH₃-THF (640 µl, 0,64 mmol 1 M en THF) a una solución de Ejemplo 118 (140 mg, 0,160 mmol) en THF

(1600 μ l) y se agitó a 80 °C durante una noche. Se añadió NH₄Cl (4 ml, saturado y acuoso) y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío.

El material en bruto se disolvió en DCM. Se añadieron TFA (1 ml) y trietilsilano (0,1 ml). Despues de agitar durante 2 h a temperatura ambiente, se concentró la mezcla. El producto en bruto se purificó por medio de HPLC de preparación para producir el Ejemplo 128 (5,9 mg, 0,016 mmol, 11 % de rendimiento). MS(ESI) 377,2 ($M+H$)⁺. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,49 - 7,42 (m, 2H), 7,38 - 7,32 (m, 2H), 7,32 - 7,23 (m, 6H), 6,45 (s, 1H), 5,15 (m, 1H), 3,96 - 3,82 (m, 2H), 3,23 (d, J =7,4 Hz, 2H).

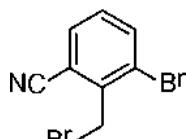
Ejemplo 129: 2-(((5-Amino-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-7-il)tio)metil)-3-(1H-pirazol-1-il)benzonitrilo

10



Ejemplo 129A: 3-Bromo-2-(bromometil)benzonitrilo

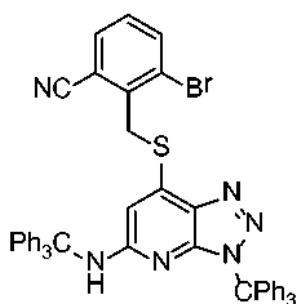
15



Se sintetizó el Ejemplo 129A usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 12B. MS(ESI) 274,2 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 129B: 3-Bromo-2-(((3-tritil-5-(tritilamino)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-7-il)tio)metil)benzonitrilo

20



A una solución de 3-((3-tritil-5-(tritilamino)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-7-il)tio)propanoato de etilo (300 mg, 0,40 mmol) en THF (2 ml) se añadió KOtBu (130 mg, 1,2 mmol). Despues de agitar durante 1 h, Se añadió el Ejemplo 13A (120 mg, 0,44 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 h. La mezcla de reacción se introdujo en una columna Isco de 24 g y se eluyó con EtOAc/hexanos (0-100 %) para obtener el Ejemplo 129B (250 mg, 0,30 mmol, 74 % de rendimiento).

Ejemplo 129

30

Ejemplo 129B (100 mg, 0,12 mmol), 1H-pirazol (80 mg, 1,2 mmol), Cul (34 mg, 0,18 mmol), Se añadieron K₂CO₃ (49 mg, 0,36 mmol), quinolin-8-ol (26 mg, 0,18 mmol) y DMSO (1 ml) a un vial de microondas de 5 ml. El vial se purgó de forma rápida con argón y se tapó, y se agitaron los contenidos a 100 °C durante la noche. Se añadieron DCM (1 ml), TFA (2 ml) y trietilsilano (0,048 ml, 0,03 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó durante 20 min. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por medio de HPLC de preparación para producir Ejemplo 129. MS(ESI) 349,1 ($M+H$)⁺.

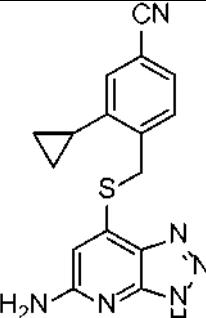
Ejemplo 130: 3-(((5-Amino-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-7-il)tio)metil)-4-(piridin-4-il)benzonitrilo

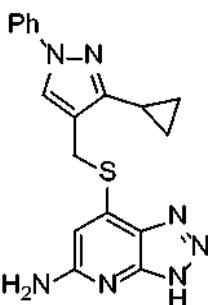


A una solución de 4-yodo-3-(((3-trítilo-5-(trítilamino)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-7-il)thio)metil)benzonitrilo (sintetizado a partir de 4-yodo-3-metilbenzonitrilo usando procedimientos del Ejemplo 120) ((80 mg, 0,090 mmol) en tolueno/agua (1,1 ml, 10:1) en una atmósfera de nitrógeno, se añadió 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (45,9 mg, 0,224 mmol), triciclohexilfosfina (84 mg, 0,090 mmol), ácido fosfórico, sal de potasio (57 mg, 0,27 mmol) y acetato de paladio (II) (10 mg, 0,045 mmol). La mezcla de reacción se sometió a microondas a 100 °C durante 1 h. Se añadieron DCM (1 ml), TFA (2 ml) y trietilsilano (0,048 ml, 0,03 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó durante 20 min. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por medio de HPLC de preparación para producir Ejemplo 130. MS(ESI) 360,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,68 (s a, 2H), 8,13 (s, 1H), 7,93 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,60 - 7,43 (m, 3H), 6,61 (s a, 2H), 6,29 (s, 1H), 4,47 (s, 2H).

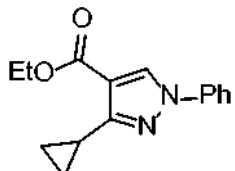
Se prepararon los siguientes compuestos de forma similar a los procedimientos experimentales que se describen en Ejemplos 120 y 121 usando yoduro o bromuro de arilo como material de partida. Se pueden preparar el yoduro y 15 bromuro de arilo usando los procedimientos mostrados en la presente patente a partir del material de partida comercialmente disponible.

Ej. N. ^o	Estructura	Nombre	Datos analíticos
131	<p>The structure shows a central pyridine ring substituted at position 2 with a thiomethyl group (-SCH₂-). This group is further substituted at the para position with a 4-cyano-2-methoxyphenyl group (-C₆H₃(CN)(O)C₆H₄-). At position 5 of the pyridine ring, there is a 5-amino-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-7-yl group.</p>	2-((5-amino-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-7-il)thio)-3-(1H-imidazol-1-il)benzonitrile	MS(ESI) 349,1 (M+H) ⁺ .
132	<p>The structure shows a central pyridine ring substituted at position 2 with a thiomethyl group (-SCH₂-). This group is further substituted at the para position with a 4-cyano-2-methoxyphenyl group (-C₆H₃(CN)(O)C₆H₄-). At position 5 of the pyridine ring, there is a 5-amino-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-7-yl group.</p>	3-((5-amino-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-7-il)thio)-4-(1H-pirazol-1-il)benzonitrile	MS(ESI) 349,1 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,31 (s a, 1H), 8,18 (s a, 1H), 8,00 - 7,95 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,62 (s a, 2H), 6,45 - 6,24 (m, 1H), 4,76 (s a, 2H)

133		4-((5-amino-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-7-il)metil)-3-ciclopropilbenzonitrilo	MS(ESI) 323,1 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,70 - 7,56 (m, 2H), 7,50 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 6,58 - 6,43 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 2,18 (s, 1H), 1,08 - 0,96 (m, 2H), 0,84 (dd, J=5,2, 1,9 Hz, 2H)
-----	---	--	---

Ejemplo 134: 7-(((3-Ciclopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)metil)tio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina

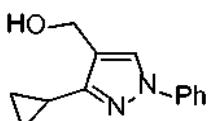
5

Ejemplo 134A: 3-ciclopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

- 10 Se desgasificó una mezcla de 3-ciclopropil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (0,50 g, 2,8 mmol), K₂CO₃ (0,84 g, 6,1 mmol) y Cul (0,16 g, 0,83 mmol) en tolueno (2,8 ml) con Ar. Se añadieron yodobenceno (0,37 ml, 3,3 mmol) y N,N'-dimetilendiamina (0,18 ml, 1,7 mmol) y se calentó la mezcla en un tubo cerrado herméticamente a 110 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con EtOAc, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (introduciendo en cloroformo, de 0 % a 50 % de acetato de etilo en hexano durante 15 min usando un cartucho de gel de sílice de 24 g) para producir el Ejemplo 134A (440 mg, 1,7 mmol, 62 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,30 (s, 1H), 7,70 - 7,61 (m, 2H), 7,47 - 7,40 (m, 2H), 7,33 - 7,27 (m, 1H), 4,34 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 2,65 - 2,54 (m, 1H), 1,38 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,10 - 0,96 (m, 4H).
- 15

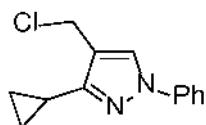
Ejemplo 134B: (3-Ciclopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)metanol

20



- 25 Se añadió LAH (0,039 g, 1,0 mmol) por partes a una solución de Ejemplo 127A (0,13 g, 0,51 mmol) en THF (5,1 ml) a 0 °C durante 15 min. La mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Se añadió NaOH (1 M, 0,3 ml) gota a gota. Se añadió MgSO₄ y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (introduciendo en cloroformo, de 0 % a 75 % de acetato de etilo en hexano durante 15 min usando un cartucho de gel de sílice de 40 g) para producir el Ejemplo 134B (0,058 g, 0,27 mmol, 53 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,82 (s, 1H), 7,64 - 7,58 (m, 2H), 7,45 - 7,35 (m, 2H), 7,22 (tt, J=7,4, 1,1 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 4,2 Hz, 2H), 2,00 - 1,90 (m, 1H), 1,50 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 1,04 - 0,90 (m, 4H).
- 30

Ejemplo 134C: 4-(Clorometil)-3 -ciclopropil-1-fenil-1H-pirazol



Se añadió cloruro de tionilo (0,040 ml, 0,54 mmol) se añadió a una solución de Ejemplo 134B (0,058 g, 0,27 mmol) en DCM (3 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se concentró *a vacío* y el producto se usó sin purificación adicional. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,85 (s, 1H), 7,63 - 7,57 (m, 2H), 7,45 - 7,38 (m, 2H), 7,25 - 7,20 (m, 1H), 4,68 (s, 2H), 1,99 - 1,88 (m, 1H), 1,05 - 0,94 (m, 4H).

Ejemplo 134

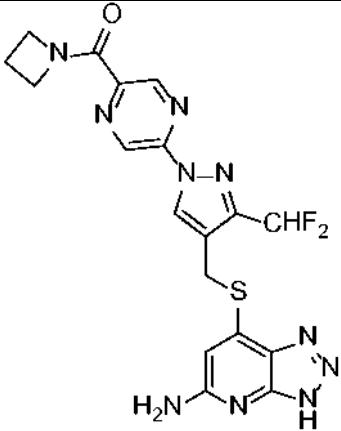
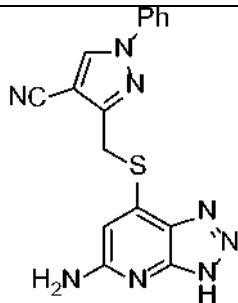
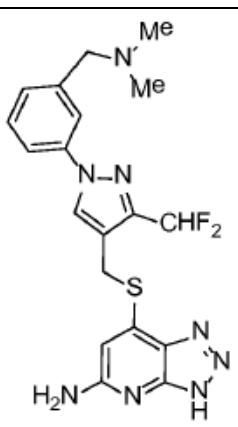
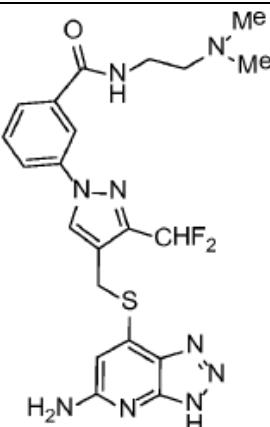
10 Se sintetizó el Ejemplo 134 a partir del Ejemplo 134C usando las condiciones encontradas en el Ejemplo 11. MS(ESI) 364,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 8,12 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 7,29 - 7,22 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 2,00 (m, 1H), 1,01 - 0,90 (m, 4H).

15 Se prepararon los siguientes compuestos de forma similar a los procedimientos experimentales que se describen en el Ejemplo 127 usando 3-((3-trítilo-5-(trítilamino)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-7-il)tríptio)propanoato de etilo y el éster de pirazol con sustitución apropiada como material de partida.

Ej. N. ^o	Estructura	Nombre	Datos analíticos
135		7-(((1-(piridin-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)metil)thio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina	MS(ESI) 393,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 8,76 (s, 1H), 8,44 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 8,03 - 7,95 (m, 2H), 7,38 (td, $J = 5,0, 3,4$ Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,55 (s, 2H).
136		7-(((1-(piridin-3-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)metil)thio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina	MS(ESI) 393,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 9,05 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,58 (dd, $J = 4,8, 1,0$ Hz, 1H), 8,32 - 8,24 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,61 (dd, $J = 8,4, 4,8$ Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,59 (s, 2H).
137		7-(((1-(piridin-4-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)metil)thio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina	MS(ESI) 393,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

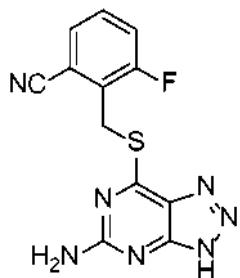
138		7-((3-(difluoromethyl)-1-phenyl-1H-pirazol-4-il)metil)thio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b] piridin-5-amina	MS(ESI) 374,1. (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8,41 (s., 1H), 7,76 (m, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,37 (m 1H), 6,96 (t, J = 54,7 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,59 (s., 2H).
139		7-((1-(6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-3-(trifluoromethyl)-1H-pirazol-4-il)metil)thio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina	MS(ESI) 462,2 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8,34 (m, 2H), 8,06 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,55 (m, 4H), 2,11 (m, 4H).
140		7-((1-(6-(dimethylamino)piridin-2-il)-3-(trifluoromethyl)-1H-pirazol-4-il)metil)thio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina	MS(ESI) 436,2 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8,54 (s, 1H), 7,66 - 7,59 (m, 1H), 7,09 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,60 - 6,54 (m, 2H), 4,58 - 4,51 (m, 3H), 3,08 (s, 6H).
141		7-((1-(2-(dimethylamino)piridin-4-il)-3-(trifluoromethyl)-1H-pirazol-4-il)metil)thio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina	MS(ESI) 436,2 (M+H) ⁺ .

142		7-(((3-(difluoromethyl)-1-(pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)methyl)thio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-5-amine	MS(ESI) 375,1 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8,87 - 8,69 (m, 3H), 8,17 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 7,04 (t, J = 53,6 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,63 (s, 2H).
143		7-(((3-(difluoromethyl)-1-(pyridazin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)methyl)thio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-5-amine	MS(ESI) 376,0 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,82 (m, 1H), 9,33 (m), 9,01 (s, 1H), 8,10 (m1H), 7,31 (s, 1H), 6,46 (s a, 1H), 4,50 (s, 2H)
144		7-(((3-(difluoromethyl)-1-(pyridazin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)methyl)thio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-5-amine	MS(ESI) 376,1 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,26 (d, J=3,7 Hz, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,20 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,02 - 7,89 (m, 2H), 7,31 (t, J = 53,1 Hz, 1H), 6,61 (s a, 1H), 4,55 (s, 2H)
145		7-(((3-(difluoromethyl)-1-(pyrazin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)methyl)thio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-5-amine	MS(ESI) 376,1 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,18 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,68 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,30 (t, J = 53,4 Hz, 1H), 6,54 (s a, 1H), 4,53 (s, 2H)

146		(5-(((5-amino-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b] piridin-7-il)thio) metil)-3-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il)pirazin-2- il)(azetidin-1-il)metanona	MS(ESI) 459,1 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,19 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,36 (t, J = 51,9 Hz, 1H), 6,68 (s a, 2H), 6,58 (s a, 1H), 4,70 - 4,52 (m, 4H), 4,16 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,35 (quint., J=7,6 Hz, 2H)
147		3-((5-amino-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b] pyridin-7-il)thio) metil-1-fenil-1H-pirazol-4-carbonitrilo	MS(ESI) 349,1 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,32 (s, 1H), 7,68 - 7,49 (m, 5H), 6,64 (s a, 2H), 6,42 (s, 1H), 4,83 (s, 2H)
148		7-((3-(difluoromethyl)-1-(3-(dimethylamino) phenyl)-1H-pirazol-4-yl)thio)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-b]pyridin-5-amina	MS(ESI) 431,2 (M+H) ⁺ .
149		3-(4-((5-amino-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b] pyridin-7-il)thio) metil)-3-(difluorometil)-1H-pirazol-1-yl-N-(2-(dimethylamino)ethyl)benzamide	MS(ESI) 488,2 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,86 (t, J=5,5 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,97 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,84 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 53,7 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,59 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,27 (s a, 2H), 2,84 (s, 7H)

150		7-(((3-(difluorometil)-1-(2-(dimethylamino) metil)fenil)-1H-pirazol-4-il)metil) tio)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-b]piridin-5-amina	MS(ESI) 431,1 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,56 (s, 1H), 7,76 - 7,63 (m, 3H), 7,63 - 7,53 (m, 1H), 7,42 - 7,01 (m, 2H), 6,53 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 2,76 (s, 6H)
151		2-(4-(((5-amino-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b] piridin-7-il)metil)-3-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il)-N-(2-(dimethylamino)ethyl) benzamida	MS(ESI) 488,1 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,37 (s a, 1H), 8,32 (s a, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,72 - 7,56 (m, 4H), 7,21 (t, J = 55,2 Hz, 1H), 6,65 (s a, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,71 (s a, 2H), 3,33 - 3,22 (m, 2H), 2,34 - 2,27 (m, 6H)
152		7-(((3-(difluorometil)-1-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-4-il)metil) tio)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-b]piridin-5-amina	MS(ESI) 376,1 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,18 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,68 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,30 (t, J = 53,4 Hz, 1H), 6,54 (s a, 1H), 4,53 (s, 2H)
153		7-(((5-(difluorometil)-2-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-il)metil) tio)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-b]piridin-5-amina	MS(ESI) 375,1 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,99 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,60 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,54 - 7,33 (m, 2H), 6,62 (s a, 1H), 4,74 (s, 2H)

Ejemplo 154: 2-(((5-Amino-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)tio)metil)-3-fluorobenzonitrilo



5 A una mezcla del Intermedio 4 (50 mg, 0,22 mmol) y 3-mercaptopropanoato de etilo (90 mg, 0,67 mmol) en DMSO (1 ml) se añadió Cs_2CO_3 (220 mg, 0,67 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se detectó 3-(5-amino-7-mercaptopropanoato de etilo)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)propanonitrilo por medio de LC/MS (MS(ESI) 222.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺). Se añadió 2-(bromometil)-3-fluorobenzonitrilo (150 mg, 0,68 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió *terc*-butóxido de potasio (100 mg, 0,90 mmol) a la mezcla de reacción. Después de agitar durante 15 min apareció la masa del producto deseado, se añadió metanol (1 ml) para inactivar la reacción. Se concentró la mezcla de reacción parcialmente y se purificó por medio de HPLC de preparación para producir el Ejemplo 154. MS(ESI) 302,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,81 - 7,53 (m, 3H), 6,99 (s a, 2H), 4,80 (s, 2H).

10

15 Se prepararon los siguientes compuestos de forma similar a los procedimientos experimentales que se describen en el Ejemplo 147 usando el Intermedio 4 el cloruro o bromuro de alquilo apropiado como material de partida. El cloruro y bromuro de alquilo se pueden preparar a partir del éster o alcohol correspondiente usando procedimientos normalizados.

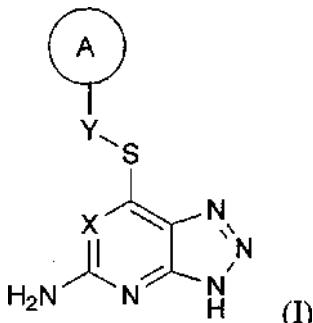
Ej. N. ^º	Estructura	Nombre	Datos analíticos
155		7-(benciltio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina	MS(ESI) 259,3 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ . ^1H RMN (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7,52 - 7,44 (m, 2H), 7,37 - 7,20 (m, 3H), 4,64 (s, 2H)
156		7-(((5-cloro-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)metil)thio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina	MS(ESI) 373,1 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ . ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,63 - 7,31 (m, 5H), 4,53 (s, 2H), 2,30 (s, 3H)
157		2-((5-amino-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)thio)-4-fluorobenzonitrile	MS(ESI) 302,1 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ . ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,02 - 7,91 (m, 1H), 7,80 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,34 (t, J=8,1 Hz, 1H), 4,73 (s, 2H)

158		7-((2-(1H-pirazol-1-il) bencil)tio)-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina	MS(ESI) 325,1 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,12 (s, 1H), 7,91 - 7,79 (m, 2H), 7,49 - 7,33 (m, 3H), 6,57 (s, 1H), 4,75 - 4,63 (m, 2H)
159		7(((1-bencil-5-cloro-3-metil-1H-pirazol-4-il) metil)tio)-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina	MS(ESI) 387,1 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,44 - 7,33 (m, 3H), 7,23 (d, J=7,3 Hz, 2H), 7,12 (s a, 2H), 5,34 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 2,28 (s, 3H)
160		7(((5-fluoro-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il) metil)tio)-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina	MS(ESI) 349,1 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,51 (s, 2H), 2,57 - 2,32 (m, 3H)
161		3(((5-amino-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)tio)metil)-4-ciclopropilbenzonitrilo	MS(ESI) 324,1 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,13 (s, 1H), 7,77 - 7,65 (m, 1H), 7,20 (d, J=8,2 Hz, 1H), 4,88 (s, 2H), 1,30 (s a, 1H), 1,16 (s a, 2H), 0,87 (d, J=4,6 Hz, 2H)
162		7(((1-metil-1H-indazol-4-il) metil)tio)-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina	MS(ESI) 313,1 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,21 (s, 1H), 7,53 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,40 - 7,25 (m, 2H), 4,95 (s, 2H), 4,02 (s, 3H)

163		7-((1-methyl-5-(trifluoromethyl)-1H-pirazol-4-il)methylthio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d] pirimidin-5-amina	MS(ESI) 331,1 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,15 (s, 1H), 4,63 - 4,38 (m, 2H), 4,01 - 3,83 (m, 3H)
164		7-((1-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1H-pirazol-3-il)methylthio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d] pirimidin-5-amina	MS(ESI) 345,1 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,15 (s a, 2H), 6,92 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,21 (c, J=7,0 Hz, 2H), 1,36 (t, J=7,2 Hz, 3H)
165		7-((3-cyclopropyl-1-methyl-1H-pirazol-5-il)methylthio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina	MS(ESI) 303,1 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,19 (s a, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,68 (s, 3H), 3,80 (s, 2H), 1,82 (s a, 1H), 0,87 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 0,61 (d, J=2,1 Hz, 2H)
166		7-((2-(pyrrolidin-1-ylmethyl)bencil)thio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d] pirimidin-5-amina	MS(ESI) 342,2 (M+H) ⁺ .

REIVINDICACIONES

1. El compuesto de acuerdo con la formula (I)



5

o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un polimorfo o un solvato del mismo, en la que: ,

- 10 el anillo A es independientemente fenilo sustituido con 0-1 R² y 0-4 R³, o (un heteroarilo de 5- a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^a, O y S(O)_p, en donde dicho heterociclo está sustituido con 0-1 R² y 0-3 R³);
X es independientemente CH o N;
Y está seleccionado independientemente entre: un enlazador de hidrocarburo sustituido con 0-1 R¹, o un enlazador de hidrocarburo-heteroátomo sustituido con 0-1 R¹; en donde dicho enlazador de hidrocarburo tiene de uno a seis átomos de carbono y puede ser lineal o ramificado; y dicho enlazador de hidrocarburo-heteroátomo tiene de uno a cuatro átomos de carbono y un grupo seleccionado entre O, S, NH, N(alquilo C₁₋₄), CONH y NHCO;
- 15 R¹ está seleccionado independientemente entre: CN, OH, -(alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-1 R¹⁸), haloalquilo C₁₋₄, Ph, Bn, COPh, CH(OH)Ph, CO₂(alquilo C₁₋₄) y CONHBn;
- 20 R² está seleccionado independientemente entre: -CH(NH₂)CF₃, -(CH₂)_tOH, -O(CH₂)₂₋₃N(alquilo C₁₋₄)₂, -(CH₂)_nR⁴ y -(CH₂)_n(X₁)_n(CH₂)_nR⁵;
X₁ está seleccionado independientemente entre: C(Me)₂, O, S, CO y SO₂;
- 25 R³ está, en cada caso, seleccionado independientemente entre: halógeno, CN, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, NO₂, CONH₂ y SO₂(alquilo C₁₋₄); alternativamente, R² y R³, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, se combinan para formar un anillo heterocíclico o carbocíclico de 5 a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 0-3 heteroátomos seleccionados entre N, NR^a, O y S(O)_p; en donde dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R¹⁹;
- 30 R⁴ está seleccionado independientemente entre: halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilitio C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, haloalquilitio, CN, CO₂(alquilo C₁₋₄), NO₂, NR⁶R⁷, CONR⁶R⁷, COR¹⁰, -CONH(CH₂)₁₋₂NR⁹R¹⁰, SO₂NR⁹R¹⁰ y S(O)_pR⁸;
- 35 R⁵ está seleccionado independientemente entre: carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-2 R¹¹, fenilo sustituido con 0-3 R¹¹ y 0-1 R¹², y heterociclo de 5- a 10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^a, O y S(O)_p; en donde dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R¹¹ y 0-1 R¹³;
- 40 R⁶ está, en cada caso, seleccionado independientemente entre: H, haloalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R¹⁵, -(CH₂)_n-(cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-1 R¹⁴), -(CH₂)_n-(fenilo sustituido con 0-1 R¹⁶), -(CH₂)_n-(un heterociclo de 5- a 10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^a, O y S(O)_p, en donde dicho heterociclo está sustituido con 0-1 R¹⁷);
- 45 R⁷ está, en cada caso, seleccionado independientemente entre: H y alquilo C₁₋₄ sustituido con R¹¹; alternativamente, R⁶ y R⁷, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se combinan para formar un anillo heterocíclico de 4- a 10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^a, O y S(O)_p; en donde dicho heterociclo está sustituido con 0-1 R¹⁷;
- 50 R⁸ está, en cada caso, seleccionado independientemente entre: alquilo C₁₋₄, cicloalquilo -(CH₂)_t-C₃₋₆ y -(CH₂)_t-fenilo;
- 55 R⁹ está, en cada caso, seleccionado independientemente entre: H y alquilo C₁₋₄;
- R¹⁰ está, en cada caso, seleccionado independientemente entre: R⁸ y H;
- R¹¹ está, en cada caso, seleccionado independientemente entre: OH, halógeno, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄;
- R¹² está seleccionado independientemente entre: halógeno, CN, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, alquilitio C₁₋₄, OH, CH₂OH, CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), NH₂, CH₂NH₂, N(alquilo C₁₋₄)₂, CH₂N(alquilo C₁₋₄)₂, CONH₂, CONH(alquilo C₁₋₄), CONHCH₂CH₂(alquilo C₁₋₄)₂, CON(alquilo C₁₋₄)₂, SO₂NH₂, SO₂NH(alquilo C₁₋₄), SO₂N(alquilo C₁₋₄)₂, CONHPh, NHCOPh, -(CH₂)_n-(carbociclo C₃₋₆ sustituido con 0-2 R^c) y (un heterociclo de 5- a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^a, O y S(O)_p, en donde dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^c);
- R¹³ está seleccionado independientemente entre: R¹² y =O;

R¹⁴ y R¹⁶ están, en cada caso, seleccionados independientemente entre: halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, OH, CH₂OH, N(alquilo C₁₋₄)₂, CONH₂, CONH(alquilo C₁₋₄), CON(alquilo C₁₋₄)₂, OCH₂CONH₂, NHCO(alquilo C₁₋₄), NHCO₂(alquilo C₁₋₄), SO₂(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)_n-fenilo, -O-(CH₂)_n-fenilo y piridilmetilo;

5 R¹⁵ está, en cada caso, seleccionado independientemente entre: OH, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, N(alquilo C₁₋₄)₂, CONH₂, CONH(alquilo C₁₋₄) y CON(alquilo C₁₋₄)₂;

R¹⁷ está seleccionado independientemente entre: R¹⁴ y =O;

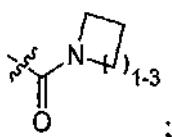
R¹⁸ está seleccionado independientemente entre: OH, CN, NH₂, N(alquilo C₁₋₄)₂, NHBN, imidazolilo y morfolinilo;

10 R¹⁹ está seleccionado independientemente entre: halógeno y CO₂(alquilo C₁₋₄);

R^a está, en cada caso, seleccionado independientemente entre: H, alquilo C₁₋₄, CO(alquilo C₁₋₄), CO₂(alquilo C₁₋₄), SO₂(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_n-(fenilo sustituido con 0-2 R^c), -CO-(CH₂)_n-fenilo), (un heteroarilo de 5- a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^b, O y S(O)_p, en donde dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^c);

R^b está, en cada caso, seleccionado independientemente entre: H y alquilo C₁₋₄;

15 R^c está, en cada caso, seleccionado independientemente entre: OH, CN, alquilo C₁₋₄, halógeno, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, N(alquilo C₁₋₄)₂, -CH₂N(alquilo C₁₋₄)₂, CONHCH₂CH₂N(alquilo C₁₋₄)₂, pirrolidinilo, piperazinilo y



20

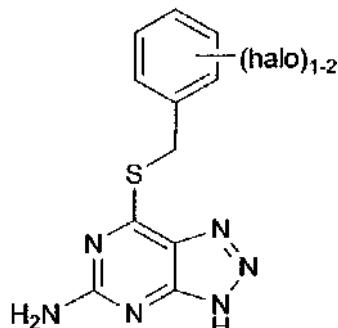
n está, en cada caso, seleccionado independientemente entre: 0, 1 y 2;

p está, en cada caso, seleccionado independientemente entre: 0, 1 y 2; y

t está, en cada caso, seleccionado independientemente entre: 1 y 2;

con la condición de que

25



quede excluido.

30 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1

o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un polimorfo o un solvato del mismo, en donde:

X es CH.

35 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2

o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un polimorfo o un solvato del mismo, en donde:

40 el anillo A es independientemente fenilo sustituido con 0-1 R² y 0-3 R³, o un heteroarilo sustituido con 0-1 R² y 0-2 R³ seleccionados entre: oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, 1-R^a-pirazolilo, imidazolil 1-R^a-imidazolilo, triazolilo, 1-R^a-triazolilo, piridilo y pirimidinilo; y

alternativamente, R² y R³, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, se combinan para formar un anillo heterocíclico o carbocíclico de 5 a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 0-3 heteroátomos seleccionados entre N, NR^a, O y S(O)_p; en donde dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R¹⁹.

45

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3

o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un polimorfo o un solvato del mismo, en

donde:

el anillo A es fenilo sustituido con 1 R² y 0-3 R³; y alternativamente, R² y R³, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, se combinan para formar un anillo heterocíclico o carbocíclico de 5 a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 0-3 heteroátomos seleccionados entre N, NR^a, O y S(O)_p; en donde dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R¹⁹.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4
o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un polimorfo o un solvato del mismo, en
10 donde:

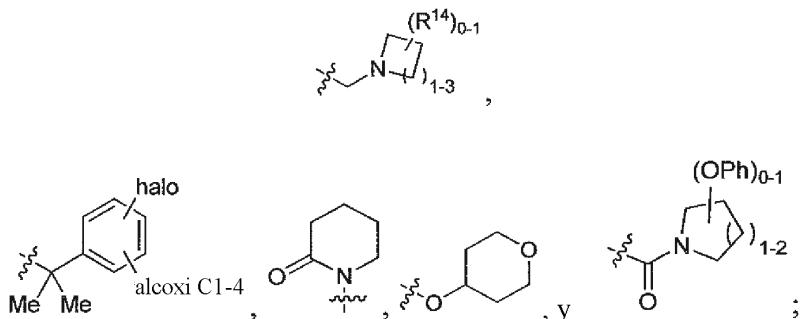
Y está seleccionado independientemente entre: CH₂, CHR¹, -CH₂CH₂-, -CH(alquilo C₁₋₄)CH₂-, -CH₂CH(alquilo C₁₋₄)-, -(CH₂)₁₋₃O(CH₂)₀₋₁, -CH₂CH₂NH(CH₂)₁₋₃-, -CH₂CH₂N(alquilo C₁₋₄)CH₂-, -CH₂CH₂NHCHBn-, -CH₂CH₂NHCH₂CH(alquilo C₁₋₄)-, -CH₂CH₂NHCH(alquilo C₁₋₄)CH₂-, -CH₂CH₂NHCH₂C(OH)(alquilo C₁₋₄)- y -(CH₂)₁₋₂CONH-;

15 R¹ está seleccionado independientemente entre: -(alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-1 R¹⁸), haloalquilo C₁₋₄, COPh, CH(OH)Ph, CO₂(alquilo C₁₋₄) y CONHBn;

R² está seleccionado independientemente entre: halógeno, CN, -CH₂CN, CH₂OH, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, -CH(NH₂)CF₃, -CH₂NHCF₃, CO₂(alquilo C₁₋₄), SO₂(alquilo C₁₋₄), SO₂Bn, SO₂NH₂, SO₂NH(alquilo C₁₋₄), -CH₂SO₂Ph, NH₂, -CH₂N(alquilo C₁₋₄)₂, -O(CH₂)₃N(alquilo C₁₋₄)₂, CONH₂, -CONHCH₂CH₂N(alquilo C₁₋₄)₂, CONH(1-alquil C₁₋₄ -ciclopropilo), cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-1 CN, -O-cicloalquilo C₃₋₆, fenoxi, benzoxi, -(CH₂)₀₋₁-(fenilo sustituido con 0-2 R¹¹ y 0-1 R¹²), pirrolidinilo, pirrolidinilmetilo,

20 pirazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, 1-alquil C₁₋₄-3-haloalquil C₁₋₄-pirazo-5-ilo, morfolinilmetilo, piridilo, -O-piridilo, 2-CN-pirid-4-ilo, 2-CONH₂-pirid-4-ilo, 4-pirrolidinil)-pirid-3-ilo, 4-(piperazinil)-pirid-3-ilo, pirimidinilo,

25 pirazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, 1-alquil C₁₋₄-3-haloalquil C₁₋₄-pirazo-5-ilo, morfolinilmetilo, piridilo, -O-piridilo, 2-CN-pirid-4-ilo, 2-CONH₂-pirid-4-ilo, 4-pirrolidinil)-pirid-3-ilo, 4-(piperazinil)-pirid-3-ilo, pirimidinilo,



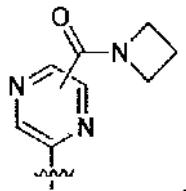
R³ está, en cada caso, seleccionado independientemente entre: halógeno, CN, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄;

30 alternativamente, R² y R³, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, se combinan para formar un anillo heterocíclico o carbocíclico de 5 a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 0-3 heteroátomos seleccionados entre N, NR^a, O y S(O)_p; en donde dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R¹⁹;

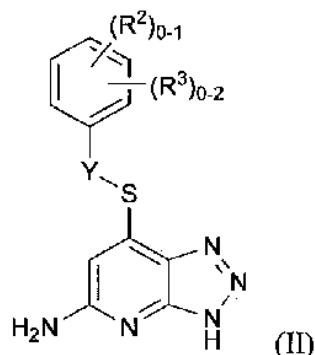
R¹⁸ está seleccionado independientemente entre: OH, CN, N(alquilo C₁₋₄)₂, NHBn, imidazolilo y morfolinilo;

R¹⁹ está seleccionado independientemente entre: halógeno y CO₂(alquilo C₁₋₄); y

35 R^a está, en cada caso, seleccionado independientemente entre: H, alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_n-(fenilo sustituido con 0-1 R⁶), (piridilo sustituido con 0-1 R⁶), pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo y

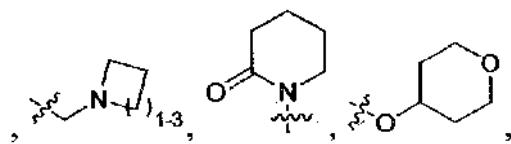


40 6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 de fórmula (II)

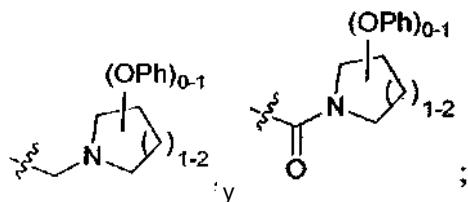


o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un polimorfo o un solvato del mismo, en la que:

- 5 Y está seleccionado independientemente entre: CH₂, CHR¹, -CH₂CH₂-, -CH(alquilo C₁₋₄)CH₂-, -CH₂CH(alquilo C₁₋₄)-, -(CH₂)₁₋₃O(CH₂)₀₋₁-, -CH₂CH₂NH(CH₂)₁₋₃-, -CH₂CH₂N(alquilo C₁₋₄)CH₂-, -CH₂CH₂NHBn-, -CH₂CH₂NHCH₂CH(alquilo C₁₋₄)-, -CH₂CH₂NHCH(alquilo C₁₋₄)CH₂-, -CH₂CH₂NHCH₂C(OH)(alquilo C₁₋₄)- y -CH₂CH₂CONH-;
- 10 R¹ está seleccionado independientemente entre: -(alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-1 R¹⁸), haloalquilo C₁₋₄, COPh, CH(OH)Ph, CO₂(alquilo C₁₋₄) y CONHBn;
- 15 R² está seleccionado independientemente entre: halógeno, CN, -CH₂CN, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, -CH(NH₂)CF₃, -CH₂NHCF₃, CO₂(alquilo C₁₋₄), SO₂Bn, SO₂NH₂, SO₂NH(alquilo C₁₋₄), -CH₂SO₂Ph, -CH₂N(alquilo C₁₋₄)₂, -O(CH₂)₃N(alquilo C₁₋₄)₂, CONH₂, -CONHCH₂CH₂N(alquilo C₁₋₄)₂, CONH(1-alquil C₁₋₄ -ciclopropilo), cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-1 CN, -O-cicloalquilo C₃₋₆, 2-(SO₂NH(alquil C₁₋₄)-Ph, Bn, fenoxilo, pirazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, 1-alquil C₁₋₄-3-haloalquil C₁₋₄-pirazo-5-ilo, morfolinilmetilo, piridilo, -O-piridilo, 2-CN-pirid-4-ilo, 2-CONH₂-pirid-4-ilo, 4-(pirrolidinil)-pirid-3-ilo, 4-(piperazinil)-pirid-3-ilo, pirimidinilo



20



- 25 R³ está, en cada caso, seleccionado independientemente entre: halógeno, CN, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄; y
 R¹⁸ está seleccionado independientemente entre: OH, CN, N(alquilo C₁₋₄)₂, NHBn, imidazolilo y morfolinilo.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto está seleccionado entre uno cualquiera de los siguientes compuestos

- 30 7-(benciltio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina
 7-((1-feniletil)tio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina
 7-((2-fluorobencil)tio)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-b]piridin-5-amina
 7-((2-clorobencil)tio)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-b]piridin-5-amina
 35 7-((2-(trifluorometil)bencil)tio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina
 7-((3-fluorobencil)tio)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-b]piridin-5-amina
 7-((4-(trifluorometoxi)bencil)tio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina
 7-((4-clorobencil)tio)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-b]piridin-5-amina
 40 7-((4-metoxibencil)tio)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-b]piridin-5-amina
 7-((2,6-difluorobencil)tio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina
 7-((2,6-diclorobencil)tio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina
 2-(((5-amino-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-7-il)tio)methyl)-4-(1H-pirazol-1-il)benzonitrilo

7-((4-(bencilamino)-1-fenilbutil)tio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina
 7-((3-(pirrolidin-1-ilmetil)bencil)tio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina
 7-((3-ciclopropil-4-fluoro-1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)tio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina
 7-((4-fluoro-1-metil-3-fenil-1H-pirazol-5-il)metil)tio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina
 5 7-((4-cloro-2-(metilsulfonil)bencil)tio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina
 7-((2,5-difluorobencil)tio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b] piridin-5-amina
 2-((5-amino-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-b]piridin-7-il)tio)metil)-4-fluorobenzonitrilo
 2-((5-amino-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-b]piridin-7-il)tio)metil)-5-bromobenzonitrilo
 10 7-((5-metil-2-(p-tolil)tiazol-4-il)metil)tio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina
 7-((4-cloro-2,6-difluorobencil)tio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina
 7-((2,6-dicloro-5-metilpiridin-3-il)metil)tio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina
 (6-((5-amino-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-b]piridin-7-il)tio)metil)piridin-2-il)metanol
 3-((5-amino-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-7-il)tio)metil)picolinato de metilo
 15 7-((6-aminopiridin-2-il)metil)tio)-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-b]piridin-5-amina
 7-((2,5-difluoro-4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)tio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b] piridin-5-amina
 7-((2-(trifluorometoxi)bencil)tio)-3H-[1,2,3] triazolo [4,5-b]piridin-5-amina
 7-((1-(2-(trifluorometil)fenil)etil)tio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina
 2-((5-amino-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-7-il)tio)metil)quinolina-6-carboxilato de metilo
 20 7-((1-bencil-1H-pirazol-4-il)metil)tio)-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-b]piridin-5-amina
 7-((1-metil-3-fenil-1H-pirazol-5-il)metil)tio)-3H-[1,2,3] triazolo [4,5-b]piridin-5-amina
 7-((1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)tio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina
 7-((2-(fenilsulfonil)metil)bencil)tio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina
 25 7-(((1-etyl-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)tio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b] piridin-5-amina
 7-((5-metil-2-(2,4,6-trifluorofenil)oxazol-4-il)metil)tio)-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-b]piridin-5-amina
 7-((2,2,2-trifluoro-1-feniletil)tio)-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-b]piridin-5-amina
 7-((2,5-bis(trifluorometil)bencil)tio)-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-b]piridin-5-amina
 2-((5-amino-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-b]piridin-7-il)tio)-1,2-difeniletanona
 30 7-((2-(1H-pirazol-1-il)bencil)tio)-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-b]piridin-5-amina
 7-((4-bromo-2-fluoro-6-(metilsulfonil)bencil)tio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina
 7-((3-bromo-2,6-difluorobencil)tio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina
 7-((3-(dimetilamino)-1-fenilpropil)tio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina
 7-((1-fenilpropil)tio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b] piridin-5-amina
 2-((5-amino-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-b]piridin-7-il)tio)-1,2-difeniletanol
 35 4-(((5-amino-3H-[1,2,3] triazolo [4,5-b]piridin-7-il)tio)metil)-3-fluorobenzonitrilo
 7-((2,4-dicloropiridin-3-il)metil)tio)-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-b]piridin-5-amina
 7-((2-fluoro-5-(trifluorometoxi)bencil)tio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina
 2-((5-amino-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-7-il)tio)-2-(2-clorofenil)acetato de metilo
 7-((1-metil-1H-indazol-4-il)metil)tio)-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-b]piridin-5-amina
 3-((5-amino-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-7-il)tio)metil)-4-fluorobenzoato de metilo
 40 40 7-((5-fluoro-2-(metilsulfonil)bencil)tio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina
 7-((1-(2-(metilsulfonil)fenil)etil)tio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina
 3-(((5-amino-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-b]piridin-7-il)tio)metil)-4-fluoro-N-(1-metilciclopropil)benzamida
 2-(((5-amino-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-b]piridin-7-il)tio)metil)-5-fluorobenzonitrilo
 7-((pirimidin-2-ilmetil)tio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina
 45 7-(((1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)metil)tio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b] piridin-5-amina
 7-(((1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)metil)tio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b] piridin-5-amina
 7-((5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil)tio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina
 7-((2-(bencilsulfonil)-5-clorobencil)tio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina
 7-((1-bencil-1H-indazol-3-il)metil)tio)-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-b]piridin-5-amina
 50 50 7-(((5-etyl-2-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-il)metil)tio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina
 2-((5-amino-3H-[1,2,3] triazolo [4,5-b]piridin-7-il)tio)metil)-3-clorobencenosulfonamida
 7-((5-metil-2-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-il)metil)tio)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-b]piridin-5-amina
 7-((5-fluoro-2-(trifluorometoxi)bencil)tio)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-b]piridin-5-amina
 55 55 7-((2-(3-fluorofenil)-5-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)metil)tio)-3H-[1,2,3] triazolo [4,5-b]piridin-5-amina
 2-(((5-amino-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-b]piridin-7-il)tio)metil)-3-fluorobenzonitrilo
 7-((2-(3-metoxifenil)-5-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)metil)tio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina
 5-(((5-amino-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-7-il)tio)metil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo
 7-((5-cloro-1-metil-3-fenil-1H-pirazol-4-il)metil)tio)-3H-[1,2,3] triazolo [4,5-b]piridin-5-amina
 60 60 7-(((1-(4-fluorofenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil)tio)-3H-[1,2,3] triazolo [4,5-b]piridin-5-amina
 2-(((5-amino-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-b]piridin-7-il)tio)metil)-4-clorobenzonitrilo
 2-(((5-amino-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-b]piridin-7-il)tio)metil)-5-clorobenzonitrilo
 2-(((5-amino-3H-[1,2,3] triazolo [4,5-b]piridin-7-il)tio)metil)-6-clorobenzonitrilo
 7-((1-bencil-5-cloro-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)tio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina
 65 65 7-((1,4-dimetil-1H-imidazol-5-il)metil)tio)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-b] piridin-5-amina
 7-((5-cloro-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)metil)tio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b] piridin-5-amina
 7-((5-cloro-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)metil)tio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-amina

	7-(((1-(ciclopropilmetil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil)tio)-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-b]piridin-5-amina
	7-(((1-ciclopropil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil)tio)-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-b]piridin-5-amina
	7-(((1-ciclobutil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil)tio)-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-b]piridin-5-amina
5	7-(((5-fluoro-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)metil)tio)-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-b]piridin-5-amina
	7-(((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)metil)tio)-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-b]piridin-5-amina
	7-(((5-cloro-3-etil-1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)tio)-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-b]piridin-5-amina
	7-(((1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)metil)tio)-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-b]piridin-5-amina
	2-(((5-amino-3H-[1,2,3] triazolo [4,5-b]piridin-7-il)tio)metil)-4-ciclopropilbenzonitrilo
10	3-(((5-amino-3H-[1,2,3] triazolo [4,5-b]piridin-7-il)tio)metil)-4-ciclopropilbenzonitrilo
	2-(((5-amino-3H-[1,2,3] triazolo [4,5-b]piridin-7-il)tio)metil)-3-ciclopropilbenzonitrilo
	2-(((5-amino-3H-[1,2,3] triazolo [4,5-b]piridin-7-il)tio)metil)-3-bromobenzonitrilo
	3-(((5-amino-3H-[1,2,3] triazolo [4,5-b]piridin-7-il)tio)metil)benzonitrilo
	7-((2-(piridin-2-il)bencil)tio)-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-b]piridin-5-amina
15	7-((3-((dimetilamino)metil)bencil)tio)-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-b]piridin-5-amina
	7-((2-(morpholinometil)bencil)tio)-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-b]piridin-5-amina
	7-((2-(azetidin-1-il)metil)bencil)tio)-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-b]piridin-5-amina
	7-((2-((dimetilamino)metil)bencil)tio)-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-b]piridin-5-amina
	7-((2-(piperidin-1-il)metil)bencil)tio)-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-b]piridin-5-amina
20	7-((2-((3-fenoxipirrolidin-1-il)metil)bencil)tio)-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-b]piridin-5-amina
	7-((5-((dimetilamino)metil)-2-fluorobencil)tio)-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-b]piridin-5-amina
	7-((3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)tio)-3H-[1,2,3] triazolo [4,5-b]piridin-5-amina
	7-((5-fenilisoxazol-3-il)metil)tio)-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-b]piridin-5-amina
	7-((2-cloro-6-(metilsulfonil)bencil)tio)-3H-[1,2,3] triazolo [4,5-b]piridin-5-amina
25	7-((1-metil-5-fenil-1H-pirazol-3-il)metil)tio)-3H-[1,2,3] triazolo [4,5-b]piridin-5-amina
	7-((2-cloro-4-(metilsulfonil)bencil)tio)-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-b]piridin-5-amina
	7-((2,2-difluorobenzo [d] [1,3] dioxol-4-il)metil)tio)-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-b]piridin-5-amina
	2-((5-amino-3H-[1,2,3] triazolo [4,5-b]piridin-7-il)tio)-2-fenilacetato de etilo
	7-((1-(piridin-3-il)etil)tio)-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-b]piridin-5-amina
30	3-(((5-amino-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-b]piridin-7-il)tio)metil)picolinonitrilo
	2-(((5-amino-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-b]piridin-7-il)tio)metil)-4-ciclopropoxibenzonitrilo
	7-((4-cloro-3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)tio)-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-b]piridin-5-amina
	7-((4-cloro-1-metil-3-fenil-1H-pirazol-5-il)metil)tio)-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-b]piridin-5-amina
35	7-((1-fenil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)metil)tio)-3H-[1,2,3] triazolo [4,5-b]piridin-5-amina
	7-((1-fenil-5-(trifluoromethyl)-1H-pirazol-4-il)metil)tio)-3H-[1,2,3] triazolo [4,5-b]piridin-5-amina
	7-((1-ciclohexil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)metil)tio)-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-b]piridin-5-amina
	7-((1-ciclohexil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)metil)tio)-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-b]piridin-5-amina
	2-((5-amino-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-b]piridin-7-il)tio)-3-clorobenzonitrilo
	3-((5-amino-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-b]piridin-7-il)tio)metil)-2,5-diclorobencenosulfonamida
40	4-((5-amino-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-b]piridin-7-il)tio)metil)-3-clorobencenosulfonamida
	4-(((5-amino-3H-[1,2,3] triazolo [4,5-b]piridin-7-il)tio)metil)-3-fluorobenzamida
	2-(((5-amino-3H-[1,2,3] triazolo [4,5-b]piridin-7-il)tio)metil)-6-fluorobenzonitrilo
	3-(((5-amino-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-b]piridin-7-il)tio)metil)-4-clorobenzonitrilo
45	3-(((5-amino-3H-[1,2,3] triazolo [4,5-b]piridin-7-il)tio)metil)-4-fluorobenzonitrilo
	4-(((5-amino-3H-[1,2,3] triazolo [4,5-b]piridin-7-il)tio)metil)-3-clorobenzonitrilo
	7-((quinolin-8-il)metil)tio)-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-b]piridin-5-amina
	2-((5-amino-3H-[1,2,3] triazolo [4,5-b]piridin-7-il)tio)-2-feniletanol
	2-((5-amino-3H-[1,2,3] triazolo [4,5-b]piridin-7-il)tio)-N-bencil-2-fenilacetamida
50	7-((2-(bencilamino)-1-feniletil)tio)-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-b]piridin-5-amina
	2-((5-amino-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-b]piridin-7-il)tio)metil)-3-(1H-pirazol-1-il)benzonitrilo
	3-((5-amino-3H-[1,2,3] triazolo [4,5-b]piridin-7-il)tio)metil)-4-(piridin-4-il)benzonitrilo
	2-((5-amino-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-b]piridin-7-il)tio)metil)-3-(1H-imidazol-1-il)benzonitrilo
	3-((5-amino-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-b]piridin-7-il)tio)metil)-4-(1H-pirazol-1-il)benzonitrilo
55	4-((5-amino-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-b]piridin-7-il)tio)metil)-3-ciclopropilbenzonitrilo
	7-((3-ciclopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)metil)tio)-3H-[1,2,3] triazolo [4,5-b]piridin-5-amina
	7-((1-(piridin-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)metil)tio)-3H-[1,2,3] triazolo [4,5-b]piridin-5-amina
	7-((1-(piridin-3-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)metil)tio)-3H-[1,2,3] triazolo [4,5-b]piridin-5-amina
	7-((1-(piridin-4-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)metil)tio)-3H-[1,2,3] triazolo [4,5-b]piridin-5-amina
60	7-((3-(difluorometil)-1-fenil-1H-pirazol-4-il)metil)tio)-3H-[1,2,3] triazolo [4,5-b]piridin-5-amina
	7-(((1-(6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)metil)tio)-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-b]piridin-5-amina
	7-(((1-(6-(dimetilamino)piridin-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)metil)tio)-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-b]piridin-5-amina
	7-(((1-(2-(dimetilamino)piridin-4-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)metil)tio)-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-b]piridin-5-amina
	7-((3-(difluorometil)-1-(piridin-4-il)1H-pirazol-4-il)metil)tio)-3H-[1,2,3] triazolo [4,5-b]piridin-5-amina
	7-((3-(difluorometil)-1-(piridazin-4-il)-1H-pirazol-4-il)metil)tio)-3H-[1,2,3] triazolo [4,5-b]piridin-5-amina
65	7-((3-(difluorometil)-1-(piridazin-3-il)-1H-pirazol-4-il)metil)tio)-3H-[1,2,3] triazolo [4,5-b]piridin-5-amina
	7-((3-(difluorometil)-1-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-4-il)metil)tio)-3H-[1,2,3] triazolo [4,5-b]piridin-5-amina

- (5-(4-(((5-amino-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b] piridin-7-il)tio)metil)-3-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il)pirazin-2-il)(azetidin-1-il)metanona
 3-(((5-amino-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b] piridin-7-il)tio)metil)-1-fenil-1H-pirazol-4-carbonitrilo
 7-(((3-(difluorometil)-1-(3-((dimetilamino)metil)fenil)-1H-pirazol-4-il)metil)tio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-
 5 amina
 3-(4-(((5-amino-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-7-il)tio)metil)-3-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il)-N-(2-
 (dimetilamino)etil)benzamida
 7-(((3-(difluorometil)-1-(2-((dimetilamino)metil)fenil)-1H-pirazol-4-il)metil)tio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-
 10 amina
 2-(4-(((5-amino-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-7-il)tio)metil)-3-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il)-N-(2-
 (dimetilamino)etil)benzamida
 7-(((3-(difluorometil)-1-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-4-il)metil)tio)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-b]piridin-5-amina
 7-(((5-(difluorometil)-2-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-il)metil)tio)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-b]piridin-5-amina
 2-(((5-amino-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)tio)metil)-3-fluorobenzonitrilo
 15 7-(benciltio)-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina
 7-(((5-cloro-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)metil)tio)-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina
 2-(((5-amino-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)tio)metil)-4-fluorobenzonitrilo
 7-((2-(1H-pirazol-1-il)bencil)tio)-3H-[1,2,3] triazolo [4,5-d]pirimidin-5-amina
 7-(((1-bencil-5-cloro-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)tio)-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina
 20 7-(((5-fluoro-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)metil)tio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d] pirimidin-5-amina
 3-(((5-amino-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)tio)metil)-4-ciclopropilbenzonitrilo
 7-(((1-metil-1H-indazol-4-il)metil)tio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d] pirimidin-5-amina
 7-(((1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)metil)tio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d] pirimidin-5-amina
 25 7-(((1-etil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)metil)tio)-3H-[1,2,3] triazolo [4,5-d] pirimidin-5-amina
 7-(((3-ciclopripil-1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)tio)-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina
 7-((2-(pirrolidin-1-il)metil)bencil)tio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d] pirimidin-5-amina

o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable, un polimero o un solvato del mismo.

- 30 8. Una composición farmacéutica, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable, un polimero o un solvato del mismo.