(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 714 094**

(51) Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.09.2014** **PCT/EP2014/068640**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **12.03.2015** **WO15032769**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.09.2014** **E 14761320 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.01.2019** **EP 3041843**

(54) Título: **Derivados de triazolo[4,5-d]pirimidina como antagonistas del receptor cb2**

(30) Prioridad:

06.09.2013 EP 13183385

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.05.2019

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

ROEVER, STEPHAN;
ROGERS-EVANS, MARK;
NETTEKOVEN, MATTHIAS;
SCHMITT, SÉBASTIEN;
GRETHER, UWE y
KIMBARA, ATSUSHI

(74) Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 714 094 T3

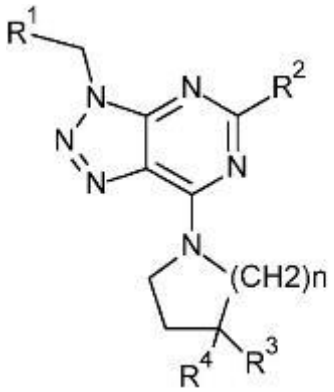
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

Derivados de triazolo[4,5-d]pirimidina como antagonistas del receptor cb2

La presente invención se refiere a compuestos orgánicos útiles para el tratamiento y/o profilaxis en un mamífero, y en particular, a compuestos que son agonistas preferentes del receptor cannabinoide 2.

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



(I)

en la que

R^1 es haloalquilo, halofenilo, alcoxifenilo, alquil-1,2,5-oxadiazolilo, haloalquilfenilo, alquilsulfonilfenilo, halopiridinilo o alquiltetrazolilo;

R^2 es alquilamino, cicloalquilamino, alquiloxetanilamino, (cicloalquil)(alquil)amino, haloalquiloxi, alcoxi, cicloalquilalcoxi, cicloalquiloxi, oxetaniloxi, alquiloxetanilalquiloxi, alquiniloxi, alcoxialcoxi, hidroxialquiloxi, alquilsulfanilo, haloalquilsulfanilo, alquilsulfonilo, hidroxialquilsulfanilo, hidroxialquilsulfonilo o alcoxialquilsulfonilo;

R^3 y R^4 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilcarbonilamino y alquilo, siempre que tanto R^3 como R^4 no sean hidrógeno al mismo tiempo; y

n es 1 o 2;

o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo;

siempre que se excluya (S)-1-[3-(4-metoxi-bencil)-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol.

El compuesto de fórmula (I) es útil, en particular, en el tratamiento o profilaxis, por ejemplo, de dolor, ateroesclerosis, degeneración macular senil, retinopatía diabética, glaucoma, diabetes mellitus, inflamación, enfermedad inflamatoria intestinal, lesión por isquemia-reperfusión, insuficiencia hepática aguda, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis renal, fibrosis sistémica, rechazo agudo del aloinjerto, nefropatía crónica del aloinjerto, nefropatía diabética, glomerulonefropatía, miocardiopatía, insuficiencia cardíaca, isquemia miocárdica, infarto de miocardio, esclerodermia, lesión térmica, escozor, cicatrices hipertróficas, queloides, gingivitis, fiebre, cirrosis hepática o tumores, regulación de la masa ósea, neurodegeneración, apoplejía, accidente isquémico transitorio o uveítis.

Los receptores cannabinoides son una clase de receptores de membrana celular que pertenecen a la superfamilia de receptores acoplados a proteínas G. Actualmente existen dos subtipos conocidos, denominados receptor cannabinoide 1 (CB1) y receptor cannabinoide 2 (CB2). El receptor CB1 se expresa principalmente en el sistema nervioso central (es decir, complejo amigdalino, cerebelo, hipocampo) y en menor cantidad en la periferia. CB2, que se codifica por el gen CNR2, se expresa mayoritariamente de manera periférica, en células del sistema inmunitario, tales como macrófagos y linfocitos T (Ashton, J. C. *et al*. Curr Neuropharmacol 2007, 5(2), 73-80; Miller, A. M. *et al*. Br J Pharmacol 2008, 153(2), 299-308; Centonze, D., *et al*. Curr Pharm Des 2008, 14(23), 2370-42), y en el aparato digestivo (Wright, K. L. *et al*. Br J Pharmacol 2008, 153(2), 263-70). El receptor CB2 también se distribuye ampliamente en el cerebro, donde se encuentra principalmente en la microglía y no en las neuronas (Cabral, G. A. *et al*. Br J Pharmacol 2008, 153(2): 240-51).

El interés por los agonistas del receptor CB2 ha aumentado constantemente durante la última década (actualmente 30-40 solicitudes de patente/año) debido al hecho de que varios de los primeros compuestos han demostrado que tienen efectos beneficiosos en modelos preclínicos para una serie de enfermedades humanas, incluyendo dolor

crónico (Beltramo, M. Mini Rev Med Chem 2009, 9(1), 11-25), ateroesclerosis (Mach, F. *et al*. J Neuroendocrinol 2008, 20 Suppl 1, 53-7), regulación de la masa ósea (Bab, I. *et al*. Br J Pharmacol 2008, 153(2), 182-8), neuroinflamación (Cabral, G. A. *et al*. J Leukoc Biol 2005, 78(6), 1192-7), lesión por isquemia/reperfusión (Pacher, P. *et al*. Br J Pharmacol 2008, 153(2), 252-62), fibrosis sistémica (Akhmetshina, A. *et al*. Arthritis Rheum 2009, 60(4), 1129-36; Garcia-Gonzalez, E. *et al*. Rheumatology (Oxford) 2009, 48(9), 1050-6), fibrosis hepática (Julien, B. *et al*. Gastroenterology 2005, 128(3), 742-55; Munoz-Luque, J. *et al*. J Pharmacol Exp Ther 2008, 324(2), 475-83).

La lesión por isquemia/reperfusión (I/R) es la principal causa de daño tisular que se produce en afecciones tales como apoplejía, infarto de miocardio, circulación extracorpórea y otras intervenciones quirúrgicas vasculares, y trasplante de órganos, así como un importante mecanismo de daño orgánico específico que complica la evolución del choque circulatorio de diversas etiologías. Todas estas afecciones se caracterizan por una alteración del riego sanguíneo normal, lo que da como resultado una oxigenación tisular insuficiente. La reoxigenación, por ejemplo, la reperfusión, es el tratamiento definitivo para restablecer la oxigenación tisular normal. Sin embargo, la ausencia de oxígeno y nutrientes de la sangre crea una afección en la que el restablecimiento de la circulación da como resultado un daño tisular adicional. El daño de la lesión por reperfusión se debe, en parte, a la respuesta inflamatoria de los tejidos dañados. Los leucocitos, transportados al área por la sangre que regresa recientemente, liberan una serie de factores inflamatorios, tales como interleucinas, así como radicales libres, en respuesta al daño tisular. El torrente sanguíneo restablecido reintroduce oxígeno en las células, que daña las proteínas celulares, el ADN y la membrana plasmática.

El preacondicionamiento isquémico remoto (RIPC) representa una estrategia para aprovechar las capacidades protectoras endógenas del cuerpo frente a la lesión provocada por isquemia y reperfusión. Describe el intrigante fenómeno en el que la isquemia transitoria no mortal y reperfusión de un órgano o tejido confiere resistencia a un episodio posterior de lesión por isquemia “mortal”/reperfusión en un órgano o tejido remoto. El mecanismo real a través del que la isquemia transitoria y reperfusión de un órgano o tejido confiere protección se desconoce actualmente, aunque se han propuesto varias hipótesis.

La hipótesis humoral propone que la sustancia endógena (tal como adenosina, bradicinina, opioides, CGRP, endocannabinoides, angiotensina I o algún otro factor humoral aún no identificado) generada en el órgano o tejido remoto se introduce en el torrente circulatorio y activa su receptor respectivo en el tejido objetivo y, de este modo, incluye las diversas rutas intracelulares de cardioprotección implicadas en el preacondicionamiento isquémico.

Los datos recientes indican que los endocannabinoides y sus receptores, en particular CB2, podrían estar implicados en el preacondicionamiento y contribuyen a prevenir la lesión por reperfusión mediante la regulación por disminución de la respuesta inflamatoria (Pacher, P. *et al*. Br J Pharmacol 2008, 153(2), 252-62). Específicamente, los estudios recientes que usan agonistas como herramienta para CB2 han demostrado la eficacia de este concepto para reducir la lesión por I/R en el corazón (Defer, N. *et al*. Faseb J 2009, 23(7), 2120-30), el cerebro (Zhang, M. *et al*. J Cereb Blood Flow Metab 2007, 27(7), 1387-96), el hígado (Batkai, S. *et al*. Faseb J 2007, 21(8), 1788-800) y el riñón (Feizi, A. *et al*. Exp Toxicol Pathol 2008, 60(4-5), 405-10).

Además, durante los últimos años, un conjunto cada vez más grande de literatura indica que CB2 también puede ser de interés en un contexto subcrónico y crónico. La regulación por incremento específica de CB1 y CB2 ha demostrado que está asociada en modelos animales de enfermedades crónicas asociadas con fibrosis (Garcia-Gonzalez, E. *et al*. Rheumatology (Oxford) 2009, 48(9), 1050-6; Yang, Y. Y. *et al*. Liver Int 2009, 29(5), 678-85) con una expresión pertinente de CB2 en los miofibroblastos, las células responsables de la progresión de la fibrosis.

De hecho, la activación del receptor CB2 por el agonista del CB2 selectivo ha demostrado que ejerce un efecto antifibrótico en la esclerodermia difusa (Garcia-Gonzalez, E. *et al*. Rheumatology (Oxford) 2009, 48(9), 1050-6) y se ha descubierto el receptor CB2 como un objetivo crítico en la fibrosis dérmica experimental (Akhmetshina, A. *et al*. Arthritis Rheum 2009, 60(4), 1129-36) y en la fisiopatología hepática, incluyendo fibrogénesis asociada con hepatopatías crónicas (Lotersztajn, S. *et al*. Gastroenterol Clin Biol 2007, 31(3), 255-8; Mallat, A. *et al*. Expert Opin Ther Targets 2007, 11(3), 403-9; Lotersztajn, S. *et al*. Br J Pharmacol 2008, 153(2), 286-9).

Se puede encontrar información de referencia adicional en los documentos WO 2013/076182 y WO 2013/068306.

Los compuestos de la invención se unen a y modulan el receptor CB2 y tienen actividad de receptor CB1 más baja.

En la presente descripción, el término “alquilo”, solo o en combinación, significa un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada con de 1 a 8 átomos de carbono, en particular, un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con de 1 a 6 átomos de carbono y, más en particular, un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo C_1−C_8 de cadena lineal y de cadena ramificada son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *terc*-butilo, los pentilos isómeros, los hexilos isómeros, los heptilos isómeros y los octilos isómeros. Los ejemplos particulares de alquilo son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *terc*-butilo y neopentilo.

El término “cicloalquilo”, solo o en combinación, significa un anillo cicloalquilo con de 3 a 8 átomos de carbono y, en

particular, un anillo cicloalquilo con de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de cicloalquilo son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los ejemplos particulares de “cicloalquilo” son ciclopropilo y ciclobutilo.

El término “alquenilo”, solo o en combinación, significa un residuo de hidrocarburo de cadena lineal o ramificado que comprende un enlace olefínico y hasta 8, preferentemente hasta 6, en particular, preferentemente hasta 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquenilo son etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo e isobutenilo. Un ejemplo preferente es 2-propenilo.

El término “alquinilo”, solo o en combinación, significa un residuo de hidrocarburo de cadena lineal o ramificado que comprende un triple enlace y hasta 8, preferentemente hasta 6, en particular, preferentemente hasta 4 átomos de carbono. Un ejemplo particular de grupo alquinilo es propinilo.

El término “alcoxi”, solo o en combinación, significa un grupo de fórmula alquil-O−, en la que el término “alquil” tiene el significado dado previamente, tal como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi. Los “alcoxi” particulares son metoxi, etoxi, n-propiloxi, isopropiloxi, isobutiloxi, *terc*-butiloxi y neopentiloxi.

Los términos “halógeno” o “halo”, solos o en combinación, significan flúor, cloro, bromo o yodo y, en particular, flúor, cloro o bromo, más en particular, flúor y cloro. El término “halo”, en combinación con otro grupo, indica la sustitución de dicho grupo con al menos un halógeno, en particular, sustituido con de uno a cinco halógenos, en particular, de uno a cuatro halógenos, es decir, uno, dos, tres o cuatro halógenos. Los “halógenos” particulares son flúor, cloro y bromo.

El término “haloalquilo”, solo o en combinación, indica un grupo alquilo sustituido con al menos un halógeno, en particular, sustituido con de uno a cinco halógenos, en particular, de uno a tres halógenos. Los “haloalquilos” particulares son trifluorometilo, trifluoroetilo y trifluoropropilo.

El término “haloalquiloxi” o “haloalcoxi”, solo o en combinación, indica un grupo alquiloxi sustituido con al menos un halógeno, en particular, sustituido con de uno a cinco halógenos, en particular, de uno a tres halógenos. Los “haloalquiloxi” particulares son trifluoroetiloxi, trifluoropropiloxi, fluoroetiloxi, difluoroetiloxi y difluoropropiloxi.

Los términos “hidroxilo” e “hidroxi”, solos o en combinación, significan el grupo −OH.

El término “oxi”, solo o en combinación, significa el grupo −O−.

El término “amino”, solo o en combinación, significa el grupo amino primario ($-NH_2$), el grupo amino secundario (−NH−) o el grupo amino terciario (−N−). Un amino particular es −NH−.

El término “sulfonilo”, solo o en combinación, significa el grupo $-S(O)_2-$.

El término “sulfanilo”, solo o en combinación, significa el grupo −S−.

El término “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a las sales que conservan la eficacia biológica y propiedades de las bases libres o ácidos libres, que no sean indeseables biológicamente o de otro modo. Las sales se forman con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, en particular, ácido clorhídrico, y ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, N-acetilcisteína. Además, estas sales se pueden preparar a partir de la adición de una base inorgánica o de una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de una base inorgánica incluyen, pero no se limitan a, las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio iónico, tales como resinas de isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina, poliamina. El compuesto de fórmula (I) también puede estar presente en forma de iones dipolares. Las sales farmacéuticamente aceptables, en particular preferentes de los compuestos de fórmula (I) son las sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido metanosulfónico.

“Ésteres farmacéuticamente aceptables” quiere decir que el compuesto de fórmula general (I) se puede derivatizar en grupos funcionales para proporcionar derivados que se puedan convertir de nuevo en los compuestos originales *in vivo*. Los ejemplos de dichos compuestos incluyen derivados de ésteres fisiológicamente aceptables y metabólicamente lábiles, tales como ésteres metoximetílicos, ésteres metiltiometílicos y ésteres pivaloiloximetílicos.

Si uno de los materiales de partida o compuestos de fórmula (I) contiene uno o más grupos funcionales que no sean estables o sean reactivos en las condiciones de reacción de una o más etapas de reacción, se pueden introducir grupos protectores apropiados (como se describe, por ejemplo, en “Protective Groups in Organic Chemistry” de T.

W. Greene y P. G. M. Wuts, 3.ª ed., 1999, Wiley, Nueva York) antes de la etapa crítica aplicando procedimientos bien conocidos en la técnica. Dichos grupos protectores se pueden retirar en una fase posterior de la síntesis usando procedimientos estándar descritos en la literatura. Los ejemplos de grupos protectores son *terc*-butoxicarbonilo (Boc), carbamato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc), carbamato de 2-trimetilsililetilo (Teoc), carbobenciloxi (Cbz) y p-metoxibenciloxicarbonilo (Moz).

El compuesto de fórmula (I) puede contener varios centros asimétricos y puede estar presente en forma de enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros, tales como, por ejemplo, racematos, mezclas de diastereoisómeros, racematos diastereoisómeros o mezclas de racematos diastereoisómeros.

El término “átomo de carbono asimétrico” quiere decir un átomo de carbono con cuatro sustituyentes diferentes. De acuerdo con el convenio de Cahn-Ingold-Prelog, un átomo de carbono asimétrico puede tener la configuración “R” o “S”.

La invención se refiere, en particular, a:

un compuesto de fórmula (I), en la que R^1 es halofenilo, alcoxifenilo, alquil-1,2,5-oxadiazolilo, haloalquilfenilo, alquilsulfonilfenilo, halopiridinilo o alquiltetrazolilo;

un compuesto de fórmula (I), en la que R^1 es halofenilo, haloalquilfenilo o alquilsulfonilfenilo;

un compuesto de fórmula (I), en la que R^1 es clorofenilo, trifluorometilfenilo o metilsulfonilfenilo;

un compuesto de fórmula (I), en la que R^2 es alquilamino, alcoxi, haloalquiloxi o alquilsulfanilo;

un compuesto de fórmula (I), en la que R^2 es *terc*-butilamino, pentiloxi, isopropiloxi, trifluoroetiloxi, trifluoropropiloxi, etilsulfanilo o *terc*-butilsulfanilo;

un compuesto de fórmula (I), en la que R^3 y R^4 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno e hidroxilo;

un compuesto de fórmula (I), en la que uno de R^3 y R^4 es hidrógeno y el otro es hidroxilo, o en la que tanto R^3 como R^4 son halógeno al mismo tiempo; y

un compuesto de fórmula (I), en la que uno de R^3 y R^4 es hidrógeno y el otro es hidroxilo, o en la que tanto R^3 como R^4 son flúor al mismo tiempo.

La invención se refiere además, en particular, a un compuesto de fórmula (I) seleccionado de:

3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-N-etiltriazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

3-[(2-clorofenil)metil]-N-ciclobutil-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

N-*terc*-butil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-N-(3-metiloxetan-3-il)triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

N-*terc*-butil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-N-metiltriazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-N-(2,2-dimetilpropil)triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-N-(oxetan-3-il)triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

3-[(2-clorofenil)metil]-N-ciclobutil-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-N-metiltriazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

(3S)-1-[5-(*terc*-butilamino)-3-[(4-metoxifenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol;

N-*terc*-butil-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-[(4-metoxifenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

N-[(3S)-1-[5-(*terc*-butilamino)-3-[(4-metoxifenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-il]acetamida;

N-*terc*-butil-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

N-*terc*-butil-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-[(2-metilsulfonilfenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

N-*terc*-butil-3-[(3-cloropiridin-2-il)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

N-*terc*-butil-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-[(1-metiltetrazol-5-il)metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

N-*terc*-butil-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-[(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

N-[(3S)-1-[5-(*terc*-butilamino)-3-[(3-cloropiridin-2-il)metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-il]acetamida;

(3S)-1-[5-(*terc*-butilamino)-3-[(2-clorofenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol;

(3S)-1-[5-(*terc*-butilamino)-3-[(1-metiltetrazol-5-il)metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol;

(3S)-1-[5-(*terc*-butilamino)-3-[(4-metoxifenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metilpirrolidin-3-ol;

(3R)-1-[5-(*terc*-butilamino)-3-[(4-metoxifenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metilpirrolidin-3-ol;

3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)triazolo[4,5-d]pirimidina;

3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-(1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)triazolo[4,5-d]pirimidina;

3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxitriazolo[4,5-d]pirimidina;

3-[(2-clorofenil)metil]-5-(2,2-difluoroetoxi)-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina;

3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-etoxitriazolo[4,5-d]pirimidina;

5-butoxi-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina;

3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-(2-fluoroetoxi)triazolo[4,5-d]pirimidina;

3-[(2-clorofenil)metil]-5-(ciclopropilmetoxi)-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina;

3-[(2-clorofenil)metil]-5-ciclobutiloxi-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina;

3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-(oxetan-3-iloxi)triazolo[4,5-d]pirimidina;

3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-[(3-metiloxetan-3-il)metoxi]triazolo[4,5-d]pirimidina;

3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxitriazolo[4,5-d]pirimidina;

3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-(2,2-dimetilpropoxi)triazolo[4,5-d]pirimidina;

3-[(2-clorofenil)metil]-5-(2,2-difluoropropoxi)-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina;

3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-(2-metilpropoxi)triazolo[4,5-d]pirimidina;

3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-propan-2-iloxitriazolo[4,5-d]pirimidina;

3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-prop-2-inoxitriazolo[4,5-d]pirimidina;

3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-(1-metoxipropan-2-iloxi)triazolo[4,5-d]pirimidina;

1-[3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]oxi-2-metilpropan-2-ol;

3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-propoxitriazolo[4,5-d]pirimidina;

(3S)-1-[3-[(2-clorofenil)metil]-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol;

(3S)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol;

(3S)-1-[3-[(2-clorofenil)metil]-5-propan-2-iloxitriazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol;

(3S)-1-[3-[(2-metilsulfonilfenil)metil]-5-propan-2-iloxitriazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol;

(3S)-1-[3-[(1-metiltetrazol-5-il)metil]-5-propan-2-iloxitriazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol;

7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-(2,2-dimetilpropoxi)-3-[(1-metiltetrazol-5-il)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina;

7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-(2,2-dimetilpropoxi)-3-[(2-metilsulfonilfenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina;

3-[[7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-(2,2-dimetilpropoxi)triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]metil]-4-metil-1,2,5-oxadiazol;

7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-5-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxitriazolo[4,5-d]pirimidina;

7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-[(2-metilsulfonilfenil)metil]-5-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxitriazolo[4,5-d]pirimidina;

3-[(3-cloropiridin-2-il)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxitriazolo[4,5-d]pirimidina;

2-[[7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxitriazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]metil]-5-metil-1,3,4-oxadiazol;

5-[[7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxitriazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]metil]-3-metil-1,2,4-oxadiazol;

7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-[(1-metiltetrazol-5-il)metil]-5-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxitriazolo[4,5-d]pirimidina;

3-[[7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxitriazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]metil]-4-metil-1,2,5-oxadiazol;

7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxi-3-(3,3,3-trifluoropropil)triazolo[4,5-d]pirimidina;

3-[(1-ciclopropiltetrazol-5-il)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxitriazolo[4,5-d]pirimidina;

N-[(3S)-1-[3-[(2-clorofenil)metil]-5-(2,2-dimetilpropoxi)triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-il]acetamida;

N-[(3S)-1-[3-[(3-cloropiridin-2-il)metil]-5-(2,2-dimetilpropoxi)triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-il]acetamida;

N-[(3S)-1-[5-(2,2-dimetilpropoxi)-3-[(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-il]acetamida;

N-[(3S)-1-[3-[(2-clorofenil)metil]-5-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxitriazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-il]acetamida;

N-[(3S)-1-[3-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-5-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxitriazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-il]acetamida;

3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-etilsulfaniltriazolo[4,5-d]pirimidina;

3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-(2,2,2-trifluoroetilsulfanil)triazolo[4,5-d]pirimidina;

3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-propan-2-ilsulfaniltriazolo[4,5-d]pirimidina;

5-*terc*-butilsulfanil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina;

3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-etilsulfoniltriazolo[4,5-d]pirimidina;

5-bencilsulfonil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina;

3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-propan-2-ilsulfoniltriazolo[4,5-d]pirimidina;

2-[3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]sulfaniletanol;

1-[3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]sulfanilpropan-2-ol;

5-butilsulfanil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina;

3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-(2-metilpropilsulfonil)triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-butilsulfanil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina;

3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-(2-metilpropilsulfonil)triazolo[4,5-d]pirimidina;

1-[3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]sulfonilpropan-2-ol;

3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-(2-metoxietilsulfonil)triazolo[4,5-d]pirimidina; y

N-[(3S)-1-[5-(*terc*-butilamino)-3-[(2-clorofenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-il]acetamida.

La invención se refiere además, en particular, a un compuesto de fórmula (I) seleccionado de:

N-*terc*-butil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

N-*terc*-butil-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-[(2-metilsulfonilfenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-(2,2-dimetilpropoxi)triazolo[4,5-d]pirimidina;

3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-(2-metilpropoxi)triazolo[4,5-d]pirimidina;

(3S)-1-[3-[(2-clorofenil)metil]-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol;

7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-5-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxitriazolo[4,5-d]pirimidina;

3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-etilsulfaniltriazolo[4,5-d]pirimidina; y

5-*terc*-butilsulfanil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina.

En la definición de R^2, haloalquiloxi es, en particular, trifluoroetiloxi, trifluoropropiloxi, difluoroetiloxi, fluoroetiloxi o difluoropropiloxi, y, en particular, trifluoropropiloxi, difluoroetiloxi, fluoroetiloxi o difluoropropiloxi.

Abreviaturas:

En la presente descripción, se usan las siguientes abreviaturas:

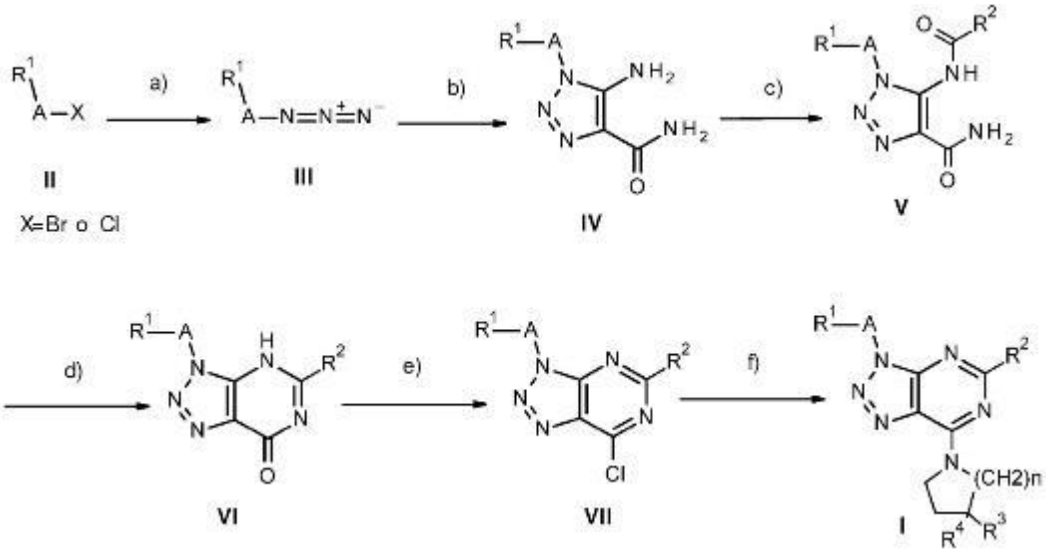
EM = espectrometría de masas; IE = ionización electrónica; ESI = electropulverización; RMN = resonancia magnética nuclear; DBU = 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno; DCM = diclorometano; DEAD = azodicarboxilato de dietilo; DIAD = azodicarboxilato de diisopropilo; DIPEA = diisopropiletilamina; DMA = dimetilacetamida; DMF = dimetilformamida; DMSO = dimetilsulfóxido; dppf = 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno; HATU = hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (V); HBTU = hexafluorofosfato de O-benzotriazol-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio; HPLC = CL = cromatografía de líquidos de alto rendimiento; *m*-CPBA = ácido meta-cloroperoxibenzoico; NMP = N-metilpirrolidina; PMB = para-metoxibencilo; TBTU = tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio; TBME = éter metil *terc*-butílico, TFA = ácido trifluroacético; THF = tetrahidrofurano; tlc = cromatografía en capa fina; CAN = número de registro CAS.

La preparación de los compuestos de fórmula (I) de la presente invención se puede llevar a cabo en vías de síntesis secuenciales o convergentes. Las síntesis de los compuestos de la invención se muestran en los siguientes esquemas. Las habilidades requeridas para llevar a cabo las reacciones y purificaciones de los productos resultantes se conocen por los expertos en la técnica. Los sustituyentes e índices usados en la siguiente descripción de los procedimientos tienen el significado dado anteriormente en el presente documento a menos que se indique lo contrario. Con más detalle, se pueden fabricar los compuestos de fórmula (I) mediante los procedimientos dados a continuación, mediante los procedimientos dados en los ejemplos o mediante procedimientos análogos. Las condiciones de reacción apropiadas para las etapas de reacción individuales se conocen por un experto en la técnica. Además, para las condiciones de reacción descritas en la literatura que afectan a las reacciones descritas, véase, por ejemplo: *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2.ª edición, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, Nueva York, NY. 1999*). Se considera conveniente llevar a cabo las reacciones en presencia o ausencia de un disolvente. No existe ninguna restricción particular sobre la naturaleza del disolvente que se vaya a emplear, siempre que no tenga ningún efecto adverso sobre la reacción o los reactivos implicados y que pueda disolver los reactivos, al menos hasta cierto punto. Las reacciones descritas pueden tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas, y la temperatura de reacción precisa no es crítica para la invención. Es conveniente llevar a cabo las reacciones descritas en un intervalo de temperaturas entre -78 ºC a reflujo. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, eminentemente la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos. Sin embargo, un periodo de desde 0,5 h a varios días normalmente bastará para proporcionar los intermedios y compuestos descritos. La secuencia de reacción no se limita a la que se presenta en los esquemas, sin embargo, dependiendo de los materiales de partida y de su reactividad respectiva, se puede alterar libremente la secuencia de etapas de reacción. Los materiales de partida están disponibles comercialmente o bien se pueden preparar mediante procedimientos análogos a los procedimientos dados a continuación, mediante procedimientos descritos en las referencias citadas en la descripción o en los ejemplos, o mediante procedimientos conocidos en la técnica.

A menos que se indique de otro modo, de R^1 a R^4 y n tienen, en los siguientes esquemas, el mismo significado como se describe anteriormente.

Esquema 1

R^2 = cicloalquilo, isopropilo o alquenilo; A = CH_2.



a) Los haluros **II** están disponibles comercialmente o bien se pueden sintetizar de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica. Estos haluros **II** se hacen reaccionar convenientemente con acida de sodio en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo, etanol o DMF para dar los derivados de acida **III**. Las condiciones preferentes alternativas implican el uso de disolventes como DMA, NMP o DMSO, incluso más preferentes son NMP y DMSO. En disolventes apróticos polares como NMP y DMSO, las alquilaciones se pueden llevar a cabo normalmente a una temperatura más baja que, por ejemplo, en acetonitrilo, a menudo a temperatura ambiente hasta 40 ºC (este es el caso, por ejemplo, para BnCl, 1-cloro-2-(clorometil)benceno o PMB-Cl; por supuesto, esto depende de la reactividad de los haluros II) y, de ahí que proporcionen un mejor margen de seguridad del procedimiento (adóptense precauciones: por supuesto, se sabe que las acidas orgánicas son potencialmente peligrosas y siempre se ha de evaluar cuidadosamente la seguridad del procedimiento). La adición de agua puede ser beneficiosa, ya que incrementa la solubilidad de la acida de sodio y proporciona perfiles cinéticos más sólidos, ya que ayuda a disolver los agregados compactos de NaN_3. También puede dar lugar a una mejor filtrabilidad de la mezcla de reacción de acida final. Se puede requerir la filtración de la mezcla de reacción, por ejemplo, cuando se realiza la siguiente cicloadición en un modo continuo en reactores con pequeños canales. La acida no se aísla y es conveniente introducir su solución en la siguiente etapa. Esto también evita su aislamiento, lo que también puede dar lugar a problemas de seguridad.

b) Los derivados de triazol **IV** se pueden preparar mediante una cicloadición [3+2] de los derivados de acida **III** con 2-cianoacetamida en presencia de una base apropiada, tal como metóxido de sodio o etóxido de sodio en un disolvente adecuado, tal como metanol, etanol o DMF. Las condiciones preferentes alternativas implican hacer reaccionar la acida con 2-cianoacetamida en disolventes como NMP o DMSO, en presencia de hidróxido de sodio. El procedimiento por lotes se realiza normalmente a temperatura ambiente hasta 50 ºC, preferentemente entre temperatura ambiente y 40 ºC (adóptense precauciones: siempre se ha de evaluar cuidadosamente la seguridad del procedimiento). También se puede modificar el procedimiento de cicloadición a un modo continuo (para obtener un ejemplo en la literatura pertinente, véase Org. Process Res. Dev., 2009, 13 (6), pp. 1401-1406) y, en este caso, se puede incrementar la temperatura de reacción por encima de 50 ºC, por ejemplo, (pero sin limitarse a) entre 50 ºC y 90 ºC, preferentemente entre 60 ºC y 70 ºC.

c) El triazol **IV** se puede hacer reaccionar convenientemente con un cloruro de ácido apropiado (disponible comercialmente o conocido en la técnica) en presencia de una base (piridina, DIPEA, NEt_3 y similares) en presencia o ausencia de un disolvente (DCM, DMF y similares) para acceder a los derivados de triazol **V**.

d) La ciclación del triazol **V** se puede hacer convenientemente en condiciones básicas. Se ha demostrado que es ventajoso realizar esta reacción en condiciones acuosas en presencia de una base. Las bases adecuadas son $NaHCO_3$ o $KHCO_3$ y similares. Esto dio acceso a los derivados de triazolopirimidina **VI**.

e) Los cloruros **VII** se pueden obtener mediante reacción de **VI** con un reactivo de cloración, tal como $POCl_3$, $SOCl_2$ o $(COCl)_2$, en presencia de una base apropiada, tal como N,N-dietilanilina, lutidina o piridina. Las condiciones

preferentes alternativas implican el uso del reactivo de Vislmeier como agente de cloración. También se puede generar *in situ* haciendo reaccionar cloruro de oxalilo con DMF. La cloración se puede realizar, por ejemplo, en acetonitrilo, DCM o AcOEt, preferentemente en DCM. Estas condiciones permiten una temperatura de reacción moderada y, por ejemplo, evitan la desactivación del $POCl_3$ en exceso tras el tratamiento. El producto en bruto se puede introducir en la siguiente etapa.

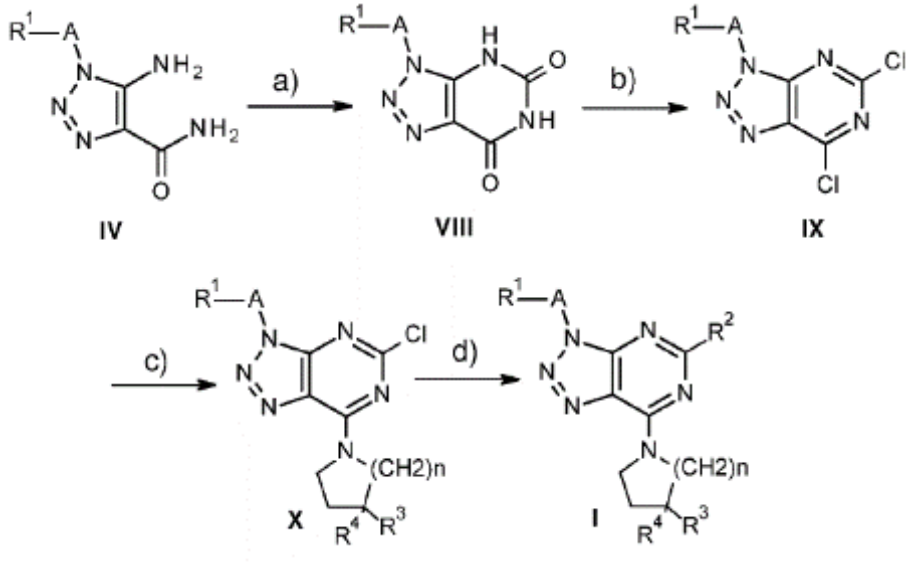
f) **VII** se hacen reaccionar convenientemente con diversos nucleófilos, en particular, aminas en presencia de una base apropiada, tal como trietilamina, DIPEA o DBU en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo, metanol, tolueno o DMF para proporcionar los derivados de triazolopirimidina **I**.

Estos derivados pueden ser los compuestos finales, sin embargo, preferentemente cuando R^1-A sea un grupo bencilo sustituido, tal como p-metoxibencilo, estos grupos se pueden escindir con TFA, CAN, hidrogenación y similares para acceder a los derivados en los que R^1-A se reemplace por H. El grupo bencilo también se puede escindir en condiciones de hidrogenólisis estándar, por ejemplo, en presencia de ácidos.

Los derivados de triazol en los que R^1-A se haya reemplazado por H se hacen reaccionar convenientemente con un haluro (o sulfonato) en presencia de una base adecuada, tal como DIPEA, DBU, K_2CO_3 o Cs_2CO_3 en un disolvente, tal como DMF, dioxano o tolueno, o bien, de forma alternativa, con un alcohol en condiciones de reacción de Mitsunobu usando un diazodicarboxilato (DEAD, DIAD y similares) adecuado y fosfina, tal como PBu_3 o PPh_3, en un disolvente apropiado, tal como THF, DCM, tolueno para dar los derivados de triazolopirimidina **I** finales.

Esquema 2

R^2 es como se define anteriormente, pero no cicloalquilo, ni isopropilo, ni alquenilo; A = CH_2.



a) El triazol **IV** se puede hacer reaccionar convenientemente con carbonato de dietilo (o cualquier otro fragmento C1 adecuado, disponible comercialmente o conocido en la técnica) en presencia de una base (NaOEt y similares) en presencia o ausencia de un disolvente (etanol, dioxano y similares) para acceder al derivado de triazolopirimidina **VIII**.

b) Los cloruros **IX** se pueden obtener mediante reacción de **VIII** con un reactivo de cloración, tal como $POCl_3$, $SOCl_2$ o $(COCl)_2$, en presencia de una base apropiada, tal como N,N-dietilanilina, lutidina o piridina. Las condiciones preferentes alternativas implican el uso del reactivo de Vislmeier como agente de cloración. También se puede generar *in situ* haciendo reaccionar cloruro de oxalilo con DMF. La cloración se puede realizar, por ejemplo, en acetonitrilo, DCM o AcOEt, preferentemente en DCM. El producto en bruto se puede introducir en la siguiente etapa.

c) La sustitución nucleófila del cloruro **IX** con una amina apropiada se puede realizar presencia o ausencia de una base (DIPEA, NEt_3 y similares) y un disolvente (DCM, dioxano, DMF y similares) para acceder a la triazolopirimidina **X**.

d) La sustitución nucleófila de la triazolopirimidina **X** con una amina apropiada, sulfuro o alcohol se puede realizar en presencia o ausencia de una base (DBU, DIPEA, NaH, Cs_2CO_3 y similares) y un disolvente (DCM, THF, dioxano, DMF y similares) para acceder a la triazolopirimidina **I**.

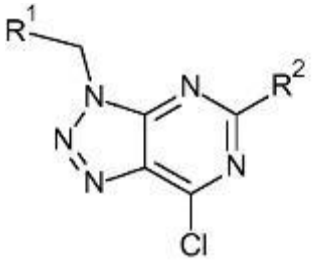
Estos derivados pueden ser los compuestos finales, sin embargo, preferentemente cuando R^1-A sea un grupo bencilo sustituido, tal como p-metoxibencilo, estos grupos se pueden escindir con TFA, CAN, hidrogenación y similares para acceder a los derivados en los que R^1-A se haya reemplazado por H. El grupo bencilo también se puede escindir en condiciones de hidrogenólisis estándar, por ejemplo, en presencia de ácidos.

Los derivados de triazol en los que R^1-A se haya reemplazado por H se hacen reaccionar convenientemente con un haluro (o sulfonato) en presencia de una base adecuada, tal como DIPEA, DBU, K_2CO_3 o Cs_2CO_3 en un disolvente, tal como DMF, dioxano o tolueno, o bien, de forma alternativa, con un alcohol en condiciones de reacción de Mitsunobu usando un diazodicarboxilato (DEAD, DIAD y similares) adecuado y fosfina, tal como PBu_3 o PPh_3, en un disolvente apropiado, tal como THF, DCM, tolueno para dar los derivados de triazolopirimidina **I** finales.

Los compuestos de fórmula **I**, en la que R^2 es un grupo que contiene azufre como se define anteriormente (por ejemplo, un sulfanilo) se pueden oxidar convenientemente con *m*-CPBA para dar una sulfona de fórmula **I**.

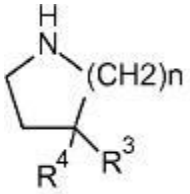
La invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), que comprende una de las siguientes etapas:

(a) la reacción de un compuesto de fórmula (A1)



(A1)

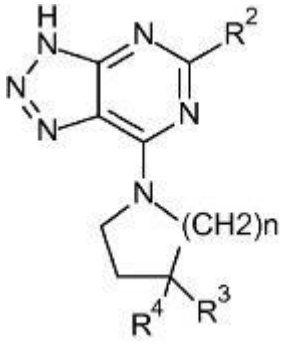
en presencia de un compuesto de fórmula (A2)



(A2)

en las que R^2 es isopropilo, cicloalquilo o alquenilo y R^1, R^3, R^4 y n son como se define anteriormente;

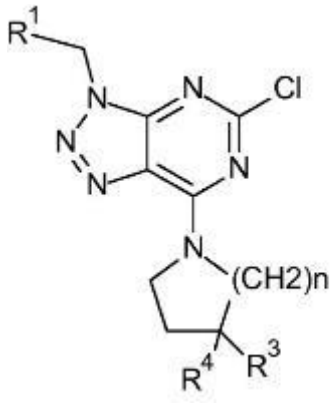
(b) la reacción de un compuesto de fórmula (B)



(B)

en presencia de R^1CH_2X, en el que X es un halógeno, un hidroxilo o un grupo sulfonato, en la que R^2 es isopropilo, cicloalquilo y alquenilo y en la que de R^3 a R^4 y n son como se define anteriormente; o

(c) la reacción de un compuesto de fórmula (C)



(C)

en presencia de R^2-H, en el que R^2 es piperidinilo, alquilamino, azetidinilo, pirrolidinilo, cicloalquilamino, alquiloxetanilamino, morfolinilo, (cicloalquil)(alquil)amino, haloalquiloxi, alcoxi, cicloalquilalcoxi, cicloalquiloxi, oxetaniloxi, alquiloxetanilalquiloxi, alquiniloxi, alcoxialcoxi, hidroxialquiloxi, alquilsulfanilo, haloalquilsulfanilo, alquilsulfonilo, hidroxialquilsulfanilo, hidroxialquilsulfonilo o alcoxialquilsulfonilo y en la que R^1, R^3, R^4 y n son como se define anteriormente.

La etapa (a) se lleva a cabo preferentemente en presencia de una base apropiada, tal como trietilamina, DIPEA o DBU.

La etapa (a) se lleva a cabo preferentemente en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo, metanol, tolueno o DMF.

La etapa (b) se lleva a cabo preferentemente en presencia de una base adecuada, tal como DIPEA, DBU, K_2CO_3 o Cs_2CO_3.

La etapa (b) se lleva a cabo preferentemente en un disolvente, tal como DMF, dioxano o tolueno.

Cuando X sea un grupo hidroxilo, la etapa (b) se puede llevar a cabo en condiciones de reacción de Mitsunobu usando un diazodicarboxilato (por ejemplo, DEAD, DIAD) adecuado y fosfina, tal como PBu_3 o PPh_3. La reacción se puede hacer en un disolvente apropiado, tal como THF, DCM o tolueno.

La etapa (c) se puede llevar a cabo en presencia o ausencia de una base (por ejemplo, DBU, DIPEA, NaH o Cs_2CO_3).

La etapa (c) se puede llevar a cabo en presencia de un disolvente (DCM, THF, dioxano, DMF).

Otro modo de realización de la invención proporciona una composición farmacéutica o medicamento que contiene un compuesto de la invención y un vehículo, diluyente o excipiente terapéuticamente inerte, así como un procedimiento de uso de los compuestos de la invención para preparar dicha composición y medicamento. En un ejemplo, se puede formular el compuesto de fórmula (I) mezclándolo, a temperatura ambiente, al pH apropiado y en el grado de pureza deseado, con vehículos fisiológicamente aceptables, es decir, vehículos que no sean tóxicos para los receptores en las dosificaciones y concentraciones empleadas en una forma de administración galénica. El pH de la formulación depende principalmente del uso particular y de la concentración del compuesto, pero preferentemente varía en cualquier valor desde aproximadamente 3 a aproximadamente 8. En un ejemplo, un compuesto de fórmula (I) se formula en un tampón acetato, a pH 5. En otro modo de realización, el compuesto de fórmula (I) es estéril. El compuesto se puede almacenar, por ejemplo, como una composición sólida o amorfa, como una formulación liofilizada o como una solución acuosa.

Las composiciones se formulan, dosifican y administran de una manera consistente con la buena práctica médica. Los factores que se deben tener en consideración en este contexto incluyen el trastorno particular que se trata, el mamífero particular que se trata, la afección clínica del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio de administración del agente, el procedimiento de administración, la pauta de administración y otros factores conocidos por los médicos de cabecera.

Los compuestos de la invención se pueden administrar mediante cualquier medio adecuado, incluyendo administración oral, tópica (incluyendo bucal y sublingual), rectal, vaginal, transdérmica, parenteral, subcutánea, intraperitoneal, intrapulmonar, intradérmica, intratecal y epidural e intranasal y, si se desean para tratamiento local, intralesional. Las infusiones parenterales incluyen administración intramuscular, intravenosa, intrarterial, intraperitoneal o subcutánea.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en cualquier forma de administración conveniente, por ejemplo, comprimidos, polvos, cápsulas, soluciones, dispersiones, suspensiones, jarabes, pulverizadores, supositorios, geles, emulsiones, parches, etc. Dichas composiciones pueden contener componentes convencionales en preparaciones farmacéuticas, por ejemplo, diluyentes, vehículos, modificadores del pH, edulcorantes, agentes de carga y otros agentes activos.

Una formulación típica se prepara mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo o excipiente. Los vehículos y excipientes adecuados se conocen bien por los expertos en la técnica y se describen con detalle, por ejemplo, en Ansel, Howard C., *et al*., Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Filadelfia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., *et al*. Remington: The Science y Practice of Pharmacy. Filadelfia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; y Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005. Las formulaciones también pueden incluir uno o más tampones, agentes estabilizantes, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes opacificantes, deslizantes, coadyuvantes tecnológicos, colorantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes saborizantes, diluyentes y otros aditivos conocidos para proporcionar una presentación elegante del fármaco (es decir, un compuesto de la presente invención o composición farmacéutica del mismo) o para ayudar en la fabricación del producto farmacéutico (es decir, medicamento).

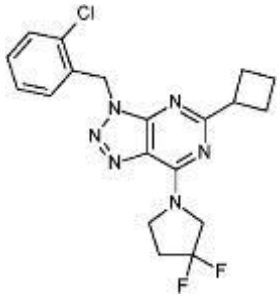
La invención también se refiere, en particular, a un compuesto de fórmula (I) para su uso en el tratamiento o profilaxis de dolor, ateroesclerosis, degeneración macular senil, retinopatía diabética, glaucoma, diabetes mellitus, inflamación, enfermedad inflamatoria intestinal, lesión por isquemia-reperfusión, insuficiencia hepática aguda, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis renal, fibrosis sistémica, rechazo agudo del aloinjerto, nefropatía crónica del aloinjerto, nefropatía diabética, glomerulonefropatía, miocardiopatía, insuficiencia cardíaca, isquemia miocárdica, infarto de miocardio, esclerodermia, lesión térmica, escozor, cicatrices hipertróficas, queloides, gingivitis, fiebre, cirrosis hepática o tumores, regulación de la masa ósea, neurodegeneración, apoplejía, accidente isquémico transitorio o uveítis. La invención se refiere, en particular, a un compuesto de fórmula (I) para su uso en el tratamiento o profilaxis de isquemia, lesión por reperfusión, fibrosis hepática o fibrosis renal, en particular, isquemia o lesión por reperfusión.

La invención se ilustrará ahora mediante los siguientes ejemplos que no tienen carácter limitante.

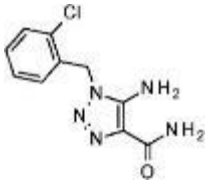
Ejemplos

Ejemplo 1 (comparativo)

3-[(2-clorofenil)metil]-5-ciclobutil-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina

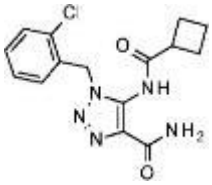


a) 5-amino-1-(2-clorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



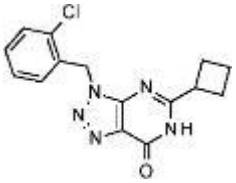
Se sometió a reflujo una mezcla de 1-(bromometil)-2-clorobenceno (5 g, 24,3 mmol) y acida de sodio (2,37 g, 36,5 mmol) en acetonitrilo (48,7 ml) durante 3 h en atmósfera de N_2. A continuación, se filtró la mezcla y se concentró al vacío. Se diluyó el residuo en DCM, se lavó con H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para dar 1-(azidometil)-2-clorobenceno en bruto. Se usó el residuo en la siguiente reacción sin purificación adicional. Se sometió a reflujo una mezcla del residuo en bruto anterior, 2-cianoacetamida (1,82 g, 21,7 mmol) y etanolato de sodio (1,47 g, 21,7 mmol) en etanol (43,3 ml) durante 3 h en atmósfera de N_2. Se concentró al vacío la mezcla, se diluyó con AcOH ac. 4 M y se filtró. Se lavó el residuo con H_2O y se secó al vacío para dar el compuesto del título como un sólido naranja pálido (5,10 g, 94 % para 2 etapas). EM(m/e): 252,1 (MH^+).

b) 1-[(2-clorofenil)metil]-5-(ciclobutanocarbonilamino)triazol-4-carboxamida



Se calentó una mezcla de 5-amino-1-(2-clorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (1,1 g, en bruto) y cloruro de ciclobutanocarbonilo (777 mg, 748 µl, 6,56 mmol) en piridina (30 ml) a 80 ºC durante 5 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, se añadió cuidadosamente HCl (50 ml, 1 M) y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 100 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas con $MgSO_4$, se filtraron y evaporaron hasta sequedad. Se usó el residuo en la etapa consecutiva sin purificación adicional. EM(m/e): 333,7 (MH^+).

c) 3-[(2-clorofenil)metil]-5-ciclobutil-6H-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-ona



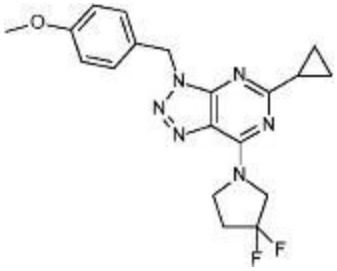
Se calentó a reflujo una mezcla de 1-[(2-clorofenil)metil]-5-(ciclobutanocarbonilamino)triazol-4-carboxamida (1,37 g, en bruto) y $KHCO_3$ (2,96 g, 29,6 mmol) en agua (60 ml) durante la noche. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, se añadió $NaHCO_3$ ac. (50 ml, 1 N) y se extrajo la mezcla con TBME (3 x 125 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas con $MgSO_4$ y se evaporaron hasta sequedad. Se sometió a purificación el residuo mediante HPLC preparativa en fase inversa eluyendo con un gradiente formado a partir de acetonitrilo, agua y NEt_3. Después de la evaporación de las fracciones que contenían el producto, se aislaron 182 mg (14 %) del compuesto del título como un sólido blanco. EM(m/e): 357,2 (MH^+).

d) 3-[(2-clorofenil)metil]-5-ciclobutil-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina

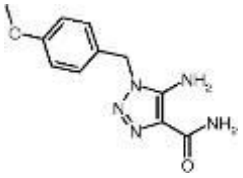
Se calentó una mezcla de 3-[(2-clorofenil)metil]-5-ciclobutil-6H-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-ona (185 mg, 0,586 mmol), $POCl_3$ (2,7 g, 17,6 mmol) y N,N-dietilanilina (0,21 g, 1,41 mmol) a 0 ºC a 120 ºC durante 4 h. Se evaporó la mezcla, se vertió el residuo en hielo/agua (100 ml) y se extrajo con DCM (2 x 200 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas con $MgSO_4$ y se evaporaron. Se llevó el residuo a acetonitrilo (10 ml) y se añadió clorhidrato de 3,3-difluoropirrolidina (295 mg, 2,05 mmol) y DIPEA (379 mg, 2,93 mmol) y se agitó la mezcla durante 2 días a temperatura ambiente. Después de la evaporación de la mezcla, se sometió a purificación el residuo mediante HPLC preparativa en fase inversa eluyendo con un gradiente formado a partir de acetonitrilo, agua y NEt_3. Después de la evaporación de las fracciones que contenían el producto, se aislaron 50 mg (21 %) del compuesto del título como un sólido amarillo claro. EM(m/e): 405,2 (MH^+).

Ejemplo 2 (comparativo)

5-ciclopropil-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-[(4-metoxifenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina



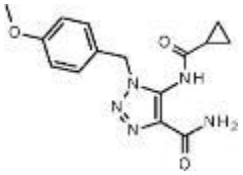
a) 5-amino-1-(4-metoxibencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



Se sometió a reflujo una mezcla de 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (20 g, 128 mmol) y acida de sodio (12,5 g, 192 mmol) en acetonitrilo (250 ml) durante 5 h en atmósfera de N_2. Se filtró la mezcla y se concentró al vacío. Se diluyó el residuo con DCM, se lavó con H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para dar 1-(azidometil)-4-metoxibenceno en bruto. Se usó el residuo en la siguiente reacción sin purificación adicional.

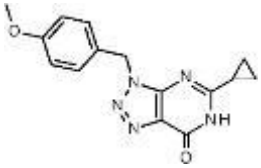
Se sometió a reflujo una mezcla del residuo en bruto anterior, 2-cianoacetamida (10,8 g, 128 mmol) y etanolato de sodio (8,71 g, 128 mmol) en etanol (250 ml) durante 21 h en atmósfera de N_2. Se concentró al vacío la mezcla, se diluyó con AcOH ac. 4 M y se filtró. Se lavó el residuo con H_2O y se secó al vacío para dar 5-amino-1-(4-metoxibencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida como un sólido naranja pálido (26,5 g, 84 % para 2 etapas). EM(m/e): 248,1 (MH^+).

b) 5-(ciclopropanocarbonilamino)-1-[(4-metoxifenil)metil]triazol-4-carboxamida



Se calentó una mezcla de 5-amino-1-(4-metoxibencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (1 g, en bruto) y cloruro de ciclopropanocarbonilo (1,27 g, 12,1 mmol) en piridina (8 ml) a 80 ºC durante 3 h. Se evaporó la mezcla y se añadió metanol (8 ml) y NaOH ac. (1,5 ml) y se calentó a 80 ºC durante 1 h. Se enfrió la mezcla y se vertió en HCl ac. (50 ml, 1 M) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas con $MgSO_4$ y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título en bruto que se usó en la etapa consecutiva sin purificación adicional. EM(m/e): 316,5 (MH^+).

c) 5-ciclopropil-3-[(4-metoxifenil)metil]-6H-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-ona



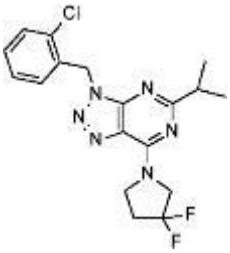
Se calentó a reflujo una mezcla de 5-(ciclopropanocarbonilamino)-1-[(4-metoxifenil)metil]triazol-4-carboxamida (1 g, en bruto) y $KHCO_3$ ac. (2,36 g, 23,6 mmol) en 46 ml de agua durante la noche. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, se filtró la mezcla y se secó el sólido amarillo claro. Se extrajo el filtrado con DCM (3 x 125 ml) y se secaron las capas orgánicas combinadas con $MgSO_4$ y se evaporaron. Se combinó este residuo con el sólido amarillo claro para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo claro. EM(m/e): 298,5 (MH^+).

d) 5-ciclopropil-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-[(4-metoxifenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina

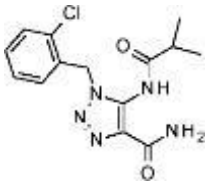
Se calentó una mezcla de 5-ciclopropil-3-[(4-metoxifenil)metil]-6H-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-ona (0,32 g, en bruto), $POCl_3$ (4,95 g, 32,3 mmol) y N,N-dietilanilina (0,385 g, 2,58 mmol) a 120 ºC durante 4 h. Se evaporó la mezcla, se vertió el residuo en hielo/agua (100 ml) y se extrajo con DCM (2 x 200 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas con $MgSO_4$ y se evaporaron. Se llevó el residuo a acetonitrilo (15 ml) y se añadió clorhidrato de 3,3-difluoropirrolidina (847 mg, 5,9 mmol) y DIPEA (693 mg, 5,36 mmol) y se agitó la mezcla durante 2 días a temperatura ambiente. Después de la evaporación de la mezcla, se sometió a purificación el residuo mediante HPLC preparativa en fase inversa eluyendo con un gradiente formado a partir de acetonitrilo, agua y NEt_3. Después de la evaporación de las fracciones que contenían el producto, se aislaron 160 mg (39 %) del compuesto del título como un sólido amarillo claro. EM(m/e): 387,2 (MH^+).

Ejemplo 3 (comparativo)

3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-isopropil-triazolo[4,5-d]pirimidina

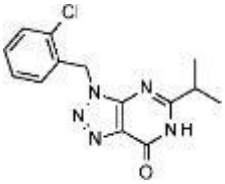


a) amida del ácido 1-(2-cloro-bencil)-5-isobutirilamino-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico



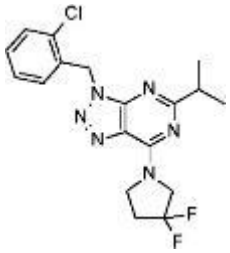
Se calentó una mezcla de 5-amino-1-(2-clorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (1 g, en bruto) y cloruro de isobutirilo (1,27 g, 12,1 mmol) en piridina (8 ml) a 80 ºC durante 3 h. Se evaporó la mezcla y se añadió metanol (8 ml) y NaOH ac. (1,5 ml) y se calentó a 80 ºC durante 1 h. Se enfrió la mezcla y se vertió en HCl ac. (50 ml, 1 M) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas con $MgSO_4$ y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título en bruto como un sólido amarillo claro que se usó en la etapa consecutiva sin purificación adicional. EM(m/e): 322,5 (MH^+).

b) 3-[(2-clorofenil)metil]-5-isopropil-6H-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-ona



Se calentó una mezcla de amida del ácido 1-(2-cloro-(bencil)-5-isobutirilamino-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (1,37 g, en bruto) y $KHCO_3$ (4,37 g, 43,6 mmol) en agua (50 ml) a 120 ºC durante la noche. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, se filtró la mezcla y se secó el residuo para proporcionar el compuesto del título en bruto como un polvo blanco. EM(m/e): 304,5 (MH^+).

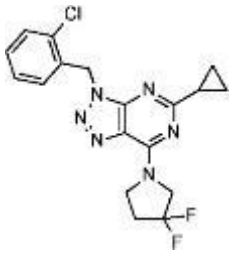
c) 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-isopropil-triazolo[4,5-d]pirimidina



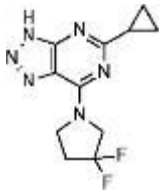
Se calentó una mezcla de 3-[(2-clorofenil)metil]-5-isopropil-6H-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-ona (0,74 g, en bruto), $POCl_3$ (8,97 g, 58,5 mmol) y N,N-dietilanilina (0,698 g, 4,68 mmol) a 120 ºC durante 2 h. Se evaporó la mezcla, se vertió el residuo en hielo/agua (100 ml) y se extrajo con DCM (2 x 200 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas con $MgSO_4$ y se evaporaron. Se llevó el residuo a acetonitrilo (10 ml) y se añadió clorhidrato de 3,3-difluoropirrolidina (1,53 g, 10,6 mmol) y DIPEA (1,25 g, 9,68 mmol) y se agitó la mezcla durante 2 días a temperatura ambiente. Después de la evaporación de la mezcla, se sometió a purificación el residuo mediante HPLC preparativa en fase inversa eluyendo con un gradiente formado a partir de acetonitrilo, agua y NEt_3. Después de la evaporación de las fracciones que contenían el producto, se aislaron 154 mg (20 %) del compuesto del título como un aceite amarillo. EM(m/e): 393,2 (MH^+).

Ejemplo 4 (comparativo)

3-[(2-clorofenil)metil]-5-ciclopropil-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina



a) 5-ciclopropil-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3H-triazolo[4,5-d]pirimidina



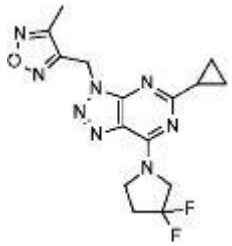
Se calentó una mezcla de 5-ciclopropil-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-(4-metoxibencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 2) (0,16 g, 0,41 mmol) y TFA (2 ml) a 80 ºC durante 2 h. Se evaporó la mezcla y se vertió el residuo en $NaHCO_3$ ac. (20 ml, 1 M) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas con $MgSO_4$, se filtraron y evaporaron para proporcionar el compuesto del título en bruto como un sólido naranja que se usó en la etapa consecutiva sin purificación adicional. EM(m/e): 267,1 (MH^+).

b) 3-[(2-clorofenil)metil]-5-ciclopropil-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina

Se calentó una mezcla de 5-ciclopropil-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3H-triazolo[4,5-d]pirimidina (55 mg, en bruto), 1-(bromometil)-2-clorobenceno (85 mg, 0,413 mmol) y DBU (94 mg. 0,62 mmol) en DMF (3 ml) a 80 ºC durante 12 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, se sometió a purificación la mezcla mediante HPLC preparativa en fase inversa eluyendo con un gradiente formado a partir de acetonitrilo, agua y NEt_3. Después de la evaporación de las fracciones que contenían el producto, se aislaron 8,1 mg (10 %, 2 etapas) del compuesto del título como un sólido verde oscuro. EM(m/e): 391,2 (MH^+).

Ejemplo 5 (comparativo)

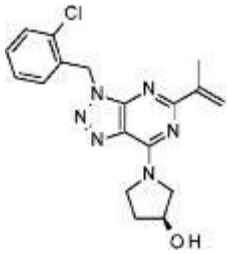
3-[[5-ciclopropil-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]metil]-4-metil-1,2,5-oxadiazol



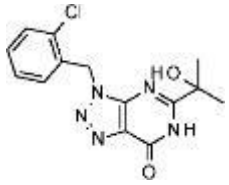
De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de 3-[(2-clorofenil)metil]-5-ciclopropil-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 4), se preparó el compuesto del título a partir de 5-ciclopropil-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y 3-(bromometil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol como un sólido marrón claro. EM(m/e): 363,2 (MH^+).

Ejemplo 6 (comparativo)

(3*S*)-1-[3-[(2-clorofenil)metil]-5-prop-1-en-2-iltriazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol



a) 3-[(2-clorofenil)metil]-5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-6H-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-ona



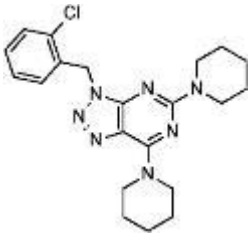
Se calentó una mezcla de 5-amino-1-(2-clorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (3 g, 11,9 mmol) y acetato de 1-cloro-2-metil-1-oxopropan-2-ilo (5,89 g, 35,8 mmol) en piridina (20 ml) a 80 ºC y se agitó durante 3 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, se evaporó la mezcla y se vertió en HCl ac. (50 ml, 1 M) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas con $MgSO_4$, se filtraron y evaporaron. Se añadió $KHCO_3$ (9,79 g, 97,8 mmol) y agua (150 ml) y se calentó la mezcla a 120 ºC durante 24 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, se extrajo la mezcla con DCM (2 x 200 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas con $MgSO_4$, se filtraron y evaporaron para proporcionar 1,4 g (4,47 mmol, 37 %) del compuesto del título como un aceite amarillo. EM(m/e): 361,2 (MH^+).

b) (3S)-1-[3-[(2-clorofenil)metil]-5-prop-1-en-2-iltriazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol

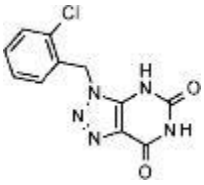
Se agitó una mezcla de 3-[(2-clorofenil)metil]-5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-6H-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-ona (1,18 g, 3,7 mmol) y NaH (193 mg, suspensión en aceite, 4,82 mmol) y (bromometil)benceno (951 mg, 5,56 mmol) en DMF (20 ml) a 0 ºC a temperatura ambiente y se continuó durante 4 h. Se vertió la mezcla en HCl ac. (20 ml, 1 M) y se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas con $MgSO_4$, se filtraron y evaporaron. Se añadió $POCl_3$ (28,2 g, 184 mmol) y N,N-dietilamina (1,32 g, 8,83 mmol) a 0 ºC y se calentó la mezcla a 120 ºC durante 4 h. Se evaporó la mezcla y se vertió en hielo/agua (100 ml) y se extrajo con DCM (2 x 200 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas con $MgSO_4$, se filtraron y evaporaron para proporcionar 2,5 g del intermedio clorado en bruto. Se disolvieron 205 mg del intermedio en bruto en acetonitrilo (5 ml) y se añadieron DIPEA (148 mg, 1,15 mmol) y (S)-pirrolidin-3-ol (37,5 mg, 0,43 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 6 h. Se sometió a purificación la mezcla mediante HPLC preparativa en fase inversa eluyendo con un gradiente formado a partir de acetonitrilo, agua y NEt_3. Después de la evaporación de las fracciones que contenían el producto, se aislaron 20 mg (0,054 mmol) del compuesto del título como un sólido verde claro. EM(m/e): 371,2 (MH^+).

Ejemplo 7 (comparativo)

3-[(2-clorofenil)metil]-5,7-di(piperidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina



a) 3-[(2-clorofenil)metil]-4H-triazolo[4,5-d]pirimidin-5,7-diona



Se calentó a reflujo una mezcla de 5-amino-1-(2-clorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (8 g, 25,4 mmol), etóxido de sodio (4,5 g, 66,1 mmol) y carbonato de dietilo (4,51 g, 38,1 mmol) en etanol (60 ml) durante la noche. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, se filtró la mezcla y el precipitado se filtró, se lavó con etanol y se secó para proporcionar 10 g (25,2 mmol, 99 %) del compuesto del título como un sólido blanco. EM(m/e): 278,0 (MH^+).

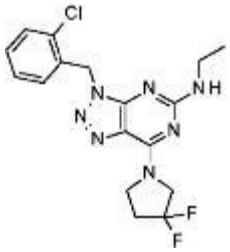
b) 3-[(2-clorofenil)metil]-5,7-di(piperidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina

Se calentó una mezcla de 3-[(2-clorofenil)metil]-4H-triazolo[4,5-d]pirimidin-5,7-diona (146 mg, 0,368 mmol), $POCl_3$ (1,98 g, 13 mmol) y N,N-dietilanilina (110 mg, 0,736 mmol) a 120 ºC durante 3 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, se vertió la mezcla en hielo/agua (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Se evaporaron las capas orgánicas combinadas para proporcionar 5,7-dicloro-3-[(2-clorofenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina en bruto que se usó en la etapa consecutiva sin purificación adicional.

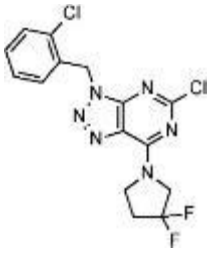
Se agitó una mezcla de 5,7-dicloro-3-[(2-clorofenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina en bruto (86 mg) y piperidina (186 mg, 2,19 mmol) en cloroformo (1 ml) a temperatura ambiente durante 1 h. Se sometió a purificación la mezcla mediante HPLC preparativa en fase inversa eluyendo con un gradiente formado a partir de acetonitrilo, agua y NEt_3. Después de la evaporación de las fracciones que contenían el producto, se aislaron 27 mg (0,065 mmol) del compuesto del título como un sólido blanco. EM(m/e): 412,2 (MH^+).

Ejemplo 8

3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-*N*-etiltriazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina



a) 5-cloro-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina



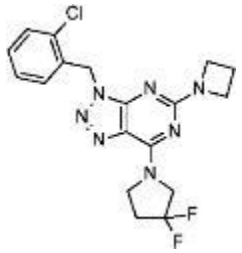
Se agitó una mezcla de 5,7-dicloro-3-[(2-clorofenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina (1,7 g, 5,4 mmol), DIPEA (3,49 g, 27 mmol) y clorhidrato de 3,3-difluoropirrolidina (1,09 g, 7,57 mmol) en DCM (0,4 ml) a 0 ºC durante 3 h. Se añadió Isolute y se sometió a purificación la mezcla absorbida mediante cromatografía ultrarrápida en columna en sílice eluyendo con un gradiente formado a partir de acetato de etilo y heptano para proporcionar, después de la evaporación de las fracciones que contenían el producto, 421 mg (1,09 mmol, 20 %) del compuesto del título como un aceite amarillo. EM(m/e): 385,1 (MH^+).

b) 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-N-etiltriazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina

Se agitó una mezcla de 5-cloro-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina (27 mg, 0,07 mmol), DIPEA (90 mg, 0,7 mmol) y etilamina (16 mg, 0,35 mmol) en DMF (1 ml) a 110 ºC durante la noche y se evaporó hasta sequedad. Se sometió a purificación el residuo mediante HPLC preparativa en fase inversa eluyendo con un gradiente formado a partir de acetonitrilo, agua y ácido fórmico. Después de la evaporación de las fracciones que contenían el producto, se aislaron 13,8 mg (50 %) del compuesto del título. EM(m/e): 394,2 (MH^+).

Ejemplo 9 (comparativo)

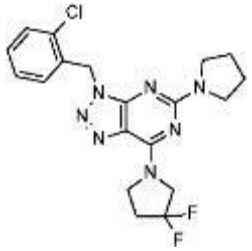
5-(azetidin-1-il)-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina



De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-N-etiltriazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina (ejemplo 8), se preparó el compuesto del título a partir de 5-cloro-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina y azetidina. EM(m/e): 406,2 (MH^+).

Ejemplo 10 (comparativo)

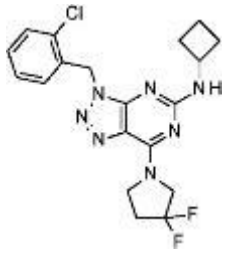
3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-pirrolidin-1-iltriazolo[4,5-d]pirimidina



De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-N-etiltriazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina (ejemplo 8), se preparó el compuesto del título a partir de 5-cloro-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina y pirrolidina. EM(m/e): 420,3 (MH^+).

Ejemplo 11

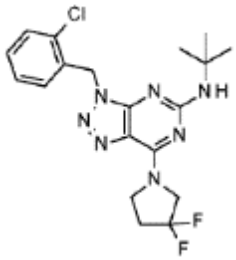
3-[(2-clorofenil)metil]-N-ciclobutil-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina



De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-N-etiltriazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina (ejemplo 8), se preparó el compuesto del título a partir de 5-cloro-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina y ciclobutilamina. EM(m/e): 420,3 (MH^+).

Ejemplo 12

N-*terc*-butil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina

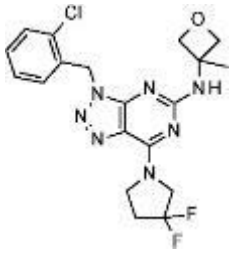


De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-N-etiltriazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina (ejemplo 8), se preparó el compuesto del título a partir de 5-cloro-3-[(2-

clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina y 2-metilpropan-2-amina. EM(m/e): 422,3 (MH^+).

Ejemplo 13

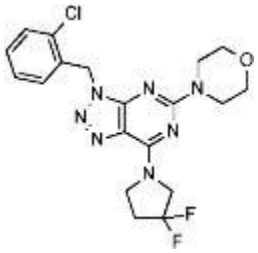
3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-N-(3-metiloxetan-3-il)triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina



De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-N-etiltriazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina (ejemplo 8), se preparó el compuesto del título a partir de 5-cloro-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina y 3-metiloxetan-3-amina. EM(m/e): 436,3 (MH^+).

Ejemplo 14 (comparativo)

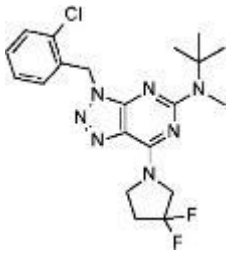
4-[3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]morfolina



De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-N-etiltriazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina (ejemplo 8), se preparó el compuesto del título a partir de 5-cloro-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina y morfolina. EM(m/e): 436,3 (MH^+).

Ejemplo 15

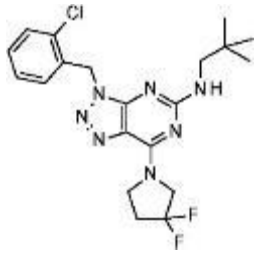
N-*terc*-butil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-N-metiltriazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina



De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-N-etiltriazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina (ejemplo 8), se preparó el compuesto del título a partir de 5-cloro-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina y *terc*-butil-metil-amina. EM(m/e): 436,3 (MH^+).

Ejemplo 16

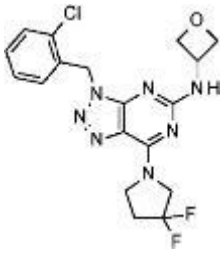
3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-N-(2,2-dimetilpropil)triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina



De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-N-etiltriazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina (ejemplo 8), se preparó el compuesto del título a partir de 5-cloro-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina y 2,2-dimetilpropan-1-amina. EM(m/e): 436,3 (MH^+).

Ejemplo 17

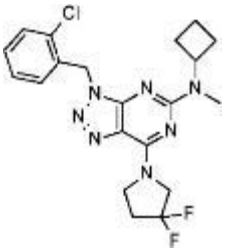
3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-N-(oxetan-3-il)triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina



De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-N-etiltriazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina (ejemplo 8), se preparó el compuesto del título a partir de 5-cloro-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina y clorhidrato de oxetan-3-amina. EM(m/e): 422,2 (MH^+).

Ejemplo 18

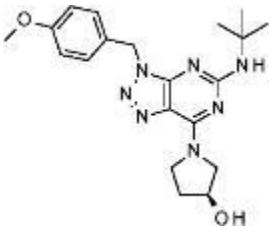
3-[(2-clorofenil)metil]-N-ciclobutil-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-N-metiltriazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina



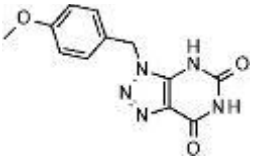
De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-N-etiltriazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina (ejemplo 8), se preparó el compuesto del título a partir de 5-cloro-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina y clorhidrato de N-metilciclobutanamina. EM(m/e): 434,3 (MH^+).

Ejemplo 19

(3S)-1-[5-(*terc*-butilamino)-3-[(4-metoxifenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol

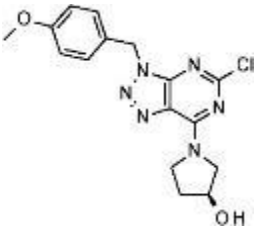


a) 3-[(4-metoxifenil)metil]-4H-triazolo[4,5-d]pirimidin-5,7-diona



Se calentó a reflujo una mezcla de 5-amino-1-(4-metoxibencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (7,6 g, 30,7 mmol), etóxido de sodio (3,76 g, 55,3 mmol) y carbonato de dietilo (4,72 g, 39,9 mmol) en etanol (97,1 ml) durante la noche. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, se filtró la mezcla y el precipitado se lavó con etanol para proporcionar, después del secado, 8,54 g (51 %) del compuesto del título como un sólido blanco. EM(m/e): 272,0 (MH^+).

b) (3S)-1-[5-cloro-3-[(4-metoxifenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol



Se calentó una mezcla de 3-[(4-metoxifenil)metil]-4H-triazolo[4,5-d]pirimidin-5,7-diona (5,2 g, 9,52 mmol), $POCl_3$ (73 g, 476 mmol) y N,N-dietilamina (2,56 g, 1,7 mmol) a 120 ºC durante 4 h. Se evaporó la mezcla y se vertió el residuo en hielo/agua (100 ml) y se extrajo con DCM (2 x 600 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas con $MgSO_4$, se filtraron y evaporaron para proporcionar 5,7-dicloro-3-[(4-metoxifenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina en bruto que se usó en la etapa consecutiva sin purificación adicional.

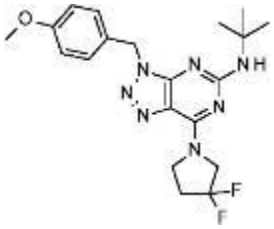
Se agitó una mezcla de la 5,7-dicloro-3-[(4-metoxifenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina en bruto (2,95 g), DIPEA (9,83 g, 76,1 mmol) y (S)-pirrolidin-3-ol (1,82 g, 20,9 mmol) en DCM (150 ml) a temperatura ambiente durante 30 min. Se vertió la mezcla en agua (150 ml) y se extrajo con DCM (2 x 125 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas con $MgSO_4$, se filtraron y evaporaron para proporcionar el compuesto del título en bruto como una espuma marrón oscuro que se usó en la etapa consecutiva sin purificación adicional. EM(m/e): 361,3 (MH^+).

c) (3S)-1-[5-(*terc*-butilamino)-3-[(4-metoxifenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol

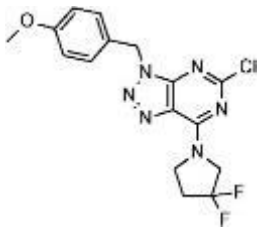
De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-N-etiltriazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina (ejemplo 8), se preparó el compuesto del título a partir de (3S)-1-[5-cloro-3-[(4-metoxifenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol y 2-metilpropan-2-amina. EM(m/e): 398,5 (MH^+).

Ejemplo 20

N-*terc*-butil-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-[(4-metoxifenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina



a) 5-cloro-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-[(4-metoxifenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina



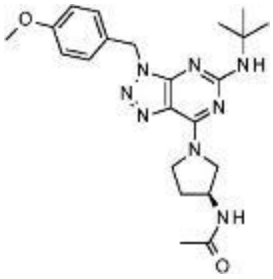
De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de (3S)-1-[5-cloro-3-[(4-metoxifenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol (ejemplo 19, etapa b), se preparó el compuesto del título a partir de la 5,7-dicloro-3-[(4-metoxifenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina en bruto y clorhidrato de 3,3-difluoropirrolidina como un sólido marrón claro. EM(m/e): 381,3 (MH^+).

b) N-*terc*-butil-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-[(4-metoxifenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina

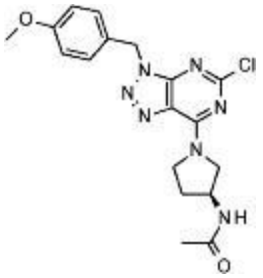
De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-N-etiltriazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina (ejemplo 8), se preparó el compuesto del título a partir de 5-cloro-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-[(4-metoxifenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina y *terc*-butilamina como una espuma amarillo claro. EM(m/e): 418,5 (MH^+).

Ejemplo 21

N-[(3S)-1-[5-(*terc*-butilamino)-3-[(4-metoxifenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-il]acetamida



a) N-[(3S)-1-[5-cloro-3-[(4-metoxifenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-il]acetamida



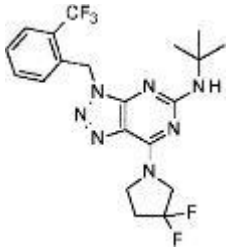
De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de (3S)-1-[5-cloro-3-[(4-metoxifenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol (ejemplo 19, etapa b), se preparó el compuesto del título a partir de la 5,7-dicloro-3-[(4-metoxifenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina en bruto y (S)-N-(pirrolidin-3-il)acetamida como un sólido marrón claro. EM(m/e): 402,4 (MH^+).

b) N-[(3S)-1-[5-(*terc*-butilamino)-3-[(4-metoxifenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-il]acetamida

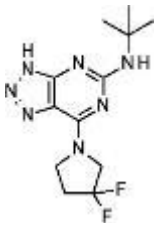
De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-N-etiltriazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina (ejemplo 8), se preparó el compuesto del título a partir de N-[(3S)-1-[5-cloro-3-[(4-metoxifenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-il]acetamida y *terc*-butilamina como una espuma amarillo claro. EM(m/e): 439,5 (MH^+).

Ejemplo 22

N-*terc*-butil-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina



a) N-*terc*-butil-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3H-triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina



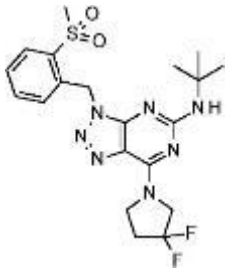
Se hidrogenó N-*terc*-butil-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-[(4-metoxifenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina (ejemplo 20) sobre Pd/C en metanol para proporcionar el compuesto del título que se usó en la etapa consecutiva sin purificación adicional.

b) N-*terc*-butil-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina

Se agitó una mezcla de N-*terc*-butil-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3H-triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina (25 mg, 0,08 mmol), NEt_3 (14,6 mg, 0,144 mmol) y 1-(bromometil)-2-(trifluorometil)benceno (26,8 mg, 0,112 mmol) en 2 ml de DMF a temperatura ambiente durante 5 h. Se sometió a purificación la mezcla mediante HPLC preparativa en fase inversa eluyendo con un gradiente formado a partir de acetonitrilo, agua y NEt_3. Después de la evaporación de las fracciones que contenían el producto, se aislaron 5,2 mg (14 %) del compuesto del título. EM(m/e): 456,4 (MH^+).

Ejemplo 23

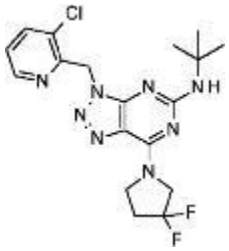
N-*terc*-butil-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-[(2-metilsulfonilfenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina



De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de N-*terc*-butil-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina (ejemplo 22), se preparó el compuesto del título a partir de N-*terc*-butil-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3H-triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina y 1-(bromometil)-2-(metilsulfonil)benceno. EM(m/e): 466,4 (MH^+).

Ejemplo 24

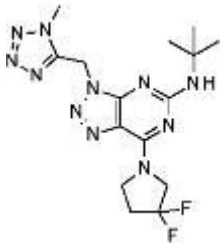
N-*terc*-butil-3-[(3-cloropiridin-2-il)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina



De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de N-*terc*-butil-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina (ejemplo 22), se preparó el compuesto del título a partir de N-*terc*-butil-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3H-triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina y 3-cloro-2-(clorometil)piridina. EM(m/e): 423,3 (MH^+).

Ejemplo 25

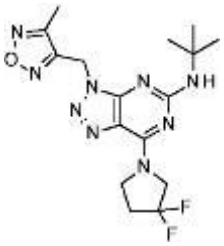
N-*terc*-butil-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-[(1-metiltetrazol-5-il)metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina



De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de N-*terc*-butil-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina (ejemplo 22), se preparó el compuesto del título a partir de N-*terc*-butil-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3H-triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina y 5-(clorometil)-1-metil-1H-tetrazol. EM(m/e): 394,4 (MH^+).

Ejemplo 26

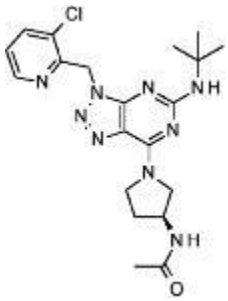
N-*terc*-butil-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-[(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina



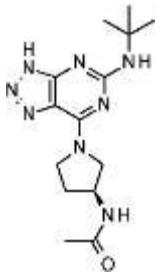
De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de N-*terc*-butil-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina (ejemplo 22), se preparó el compuesto del título a partir de N-*terc*-butil-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3H-triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina y 3-(bromometil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol. EM(m/e): 394,4 (MH^+).

Ejemplo 27

N-[(3S)-1-[5-(*terc*-butilamino)-3-[(3-cloropiridin-2-il)metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-il]acetamida



a) N-[(3S)-1-[5-(*terc*-butilamino)-3H-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-il]acetamida



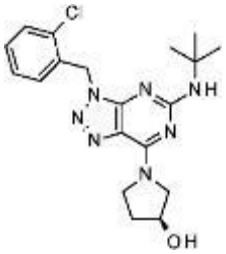
Se hidrogenó N-[(3S)-1-[5-(*terc*-butilamino)-3-[(4-metoxifenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-il]acetamida (ejemplo 21) sobre Pd/C en metanol para proporcionar el compuesto del título que se usó en la etapa consecutiva sin purificación adicional.

b) N-[(3S)-1-[5-(*terc*-butilamino)-3-[(3-cloropiridin-2-il)metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-il]acetamida

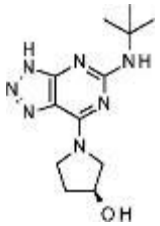
De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de N-*terc*-butil-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina (ejemplo 22), se preparó el compuesto del título a partir de N-[(3S)-1-[5-(*terc*-butilamino)-3H-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-il]acetamida y 3-cloro-2-(clorometil)piridina. EM(m/e): 444,4 (MH^+).

Ejemplo 28

(3S)-1-[5-(*terc*-butilamino)-3-[(2-clorofenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol



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



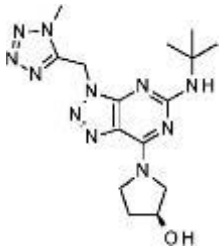
Se hidrogenó (3S)-1-[5-(*terc*-butilamino)-3-[(4-metoxifenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol (ejemplo 19) sobre Pd/C en metanol para proporcionar el compuesto del título que se usó en la etapa consecutiva sin purificación adicional.

b) (3S)-1-[5-(*terc*-butilamino)-3-[(2-clorofenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol

De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de N-*terc*-butil-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina (ejemplo 22), se preparó el compuesto del título a partir de (3S)-1-[5-(*terc*-butilamino)-3H-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol y 1-(bromometil)-2-clorobenceno. EM(m/e): 402,3 (MH^+).

Ejemplo 29

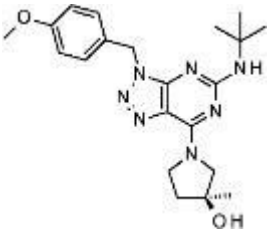
(3S)-1-[5-(*terc*-butilamino)-3-[(1-metiltetrazol-5-il)metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol



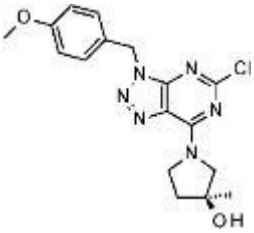
De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de N-*terc*-butil-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina (ejemplo 22), se preparó el compuesto del título a partir de (3S)-1-[5-(*terc*-butilamino)-3H-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol y 5-(clorometil)-1-metil-1H-tetrazol. EM(m/e): 374,3 (MH^+).

Ejemplo 30

(3S)-1-[5-(*terc*-butilamino)-3-[(4-metoxifenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metilpirrolidin-3-ol



a) (3S)-1-[5-cloro-3-[(4-metoxifenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol



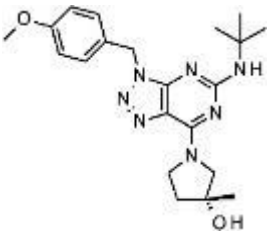
De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de (3S)-1-[5-cloro-3-[(4-metoxifenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol (ejemplo 19, etapa b), se preparó el compuesto del título a partir de la 5,7-dicloro-3-[(4-metoxifenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina en bruto y 3-metilpirrolidin-3-ol. Se separaron los dos enantiómeros mediante HPLC preparativa en fase quiral. EM(m/e): 375,4 (MH^+).

b) (3S)-1-[5-(*terc*-butilamino)-3-[(4-metoxifenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metilpirrolidin-3-ol

De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-N-etiltriazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina (ejemplo 8), se preparó el compuesto del título a partir de (3S)-1-[5-cloro-3-[(4-metoxifenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol y *terc*-butilamina. EM(m/e): 412,3 (MH^+).

Ejemplo 31

(3R)-1-[5-(*terc*-butilamino)-3-[(4-metoxifenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metilpirrolidin-3-ol

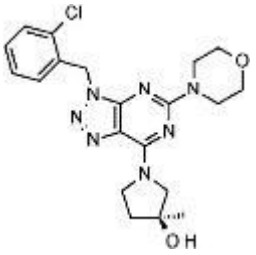


De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-N-etiltriazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina (ejemplo 8), se preparó el compuesto del título a partir de (3R)-1-[5-cloro-3-[(4-metoxifenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol (aislado como se describe en el ejemplo 30) y *terc*-

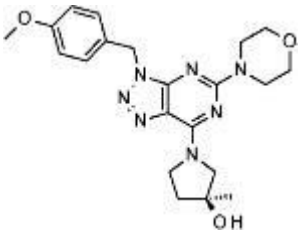
butilamina. EM(m/e): 412,3 (MH^+).

Ejemplo 32 (comparativo)

(3S)-1-[3-[(2-clorofenil)metil]-5-morfolino-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol

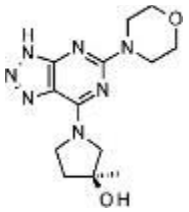


a) (3S)-1-[3-[(4-metoxifenil)metil]-5-morfolino-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol



De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-N-etiltriazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina (ejemplo 8), se preparó el compuesto del título a partir de (3S)-1-[5-cloro-3-[(4-metoxifenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol y morfolina. EM(m/e): 426,4 (MH^+).

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



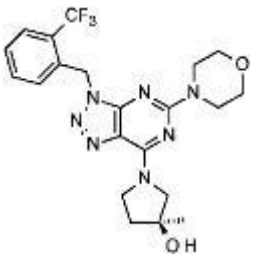
Se calentó (3S)-1-[3-[(4-metoxifenil)metil]-5-morfolino-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol (0,45 g, 1 mmol) en TFA (3,87 ml) a 80 ºC durante 4 h y se evaporó. Se usó el producto en bruto en la etapa consecutiva sin purificación adicional. EM(m/e): 306,2 (MH^+).

c) (3S)-1-[3-[(2-clorofenil)metil]-5-morfolino-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol

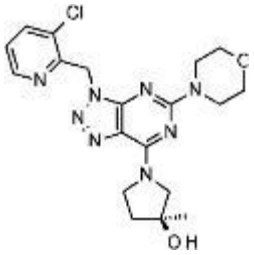
De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de N-*terc*-butil-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina (ejemplo 22), se preparó el compuesto del título a partir de (3S)-3-metil-1-(5-morfolino-3H-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-3-ol y 1-(bromometil)-2-clorobenceno. EM(m/e): 430,3 (MH^+).

Ejemplo 33 (comparativo)

(3S)-3-metil-1-[5-morfolin-4-il-3-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol



De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de N-*terc*-butil-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina (ejemplo 22), se preparó el compuesto del título a partir de (3S)-3-metil-1-(5-morfolino-3H-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-3-ol y 1-(bromometil)-2-(trifluorometil)benceno. EM(m/e): 464,4 (MH^+).

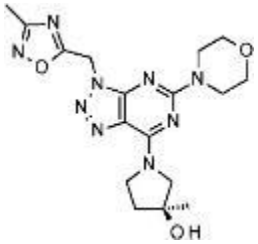


Ejemplo 34 (comparativo)

De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de N-*terc*-butil-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina (ejemplo 22), se preparó el compuesto del título a partir de (3S)-3-metil-1-(5-morfolino-3H-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-3-ol y 3-cloro-2-(clorometil)piridina. EM(m/e): 431,3 (MH^+).

Ejemplo 35 (comparativo)

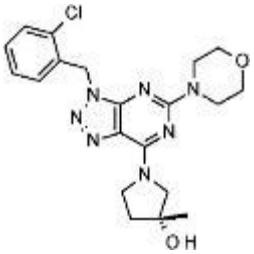
(3S)-3-metil-1-[3-[(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-5-morfolin-4-iltriazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol



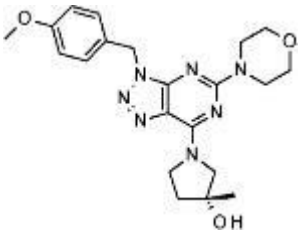
De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de N-*terc*-butil-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina (ejemplo 22), se preparó el compuesto del título a partir de (3S)-3-metil-1-(5-morfolino-3H-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-3-ol y 5-(clorometil)-3-metil-1,2,4-oxadiazol. EM(m/e): 402,3 (MH^+).

Ejemplo 36 (comparativo)

(3R)-1-[3-[(2-clorofenil)metil]-5-morfolin-4-iltriazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metilpirrolidin-3-ol

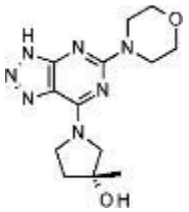


a) (3R)-1-[3-[(4-metoxifenil)metil]-5-morfolino-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol



De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-N-etiltriazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina (ejemplo 8), se preparó el compuesto del título a partir de (3R)-1-[5-cloro-3-[(4-metoxifenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol y morfolina. EM(m/e): 426,4 (MH^+).

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



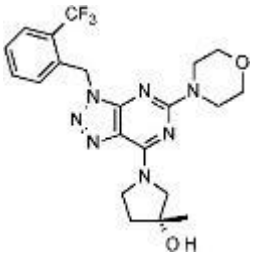
Se calentó (3R)-1-[3-[(4-metoxifenil)metil]-5-morfolino-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol (0,45 g, 1 mmol) en TFA (3,87 ml) a 80 ºC durante 4 h y se evaporó. Se usó el producto en bruto en la etapa consecutiva sin purificación adicional. EM(m/e): 306,2 (MH^+).

c) (3R)-1-[3-[(2-clorofenil)metil]-5-morfolino-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol

De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de N-*terc*-butil-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina (ejemplo 22), se preparó el compuesto del título a partir de (3R)-3-metil-1-(5-morfolino-3H-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-3-ol y 1-(bromometil)-2-clorobenceno. EM(m/e): 430,3 (MH^+).

Ejemplo 37 (comparativo)

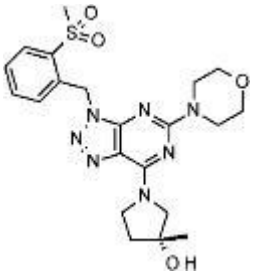
(3R)-3-metil-1-[5-morfolin-4-il-3-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol



De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de N-*terc*-butil-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina (ejemplo 22), se preparó el compuesto del título a partir de (3R)-3-metil-1-(5-morfolino-3H-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-3-ol y 1-(bromometil)-2-(trifluorometil)benceno. EM(m/e): 464,3 (MH^+).

Ejemplo 38 (comparativo)

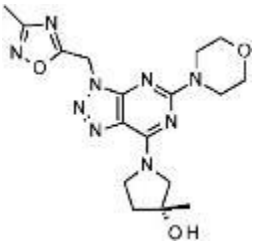
(3R)-3-metil-1-[3-[(2-metilsulfonilfenil)metil]-5-morfolin-4-iltriazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol



De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de N-*terc*-butil-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina (ejemplo 22), se preparó el compuesto del título a partir de (3R)-3-metil-1-(5-morfolino-3H-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-3-ol y 1-(bromometil)-2-(metilsulfonil)benceno. EM(m/e): 474,3 (MH^+).

Ejemplo 39 (comparativo)

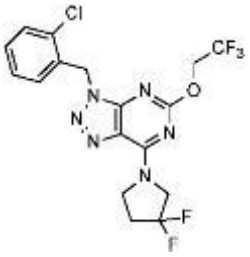
(3R)-3-metil-1-[3-[(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-5-morfolin-4-iltriazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol



De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de N-*terc*-butil-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina (ejemplo 22), se preparó el compuesto del título a partir de (3R)-3-metil-1-(5-morfolino-3H-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-3-ol y 5-(clorometil)-3-metil-1,2,4-oxadiazol. EM(m/e): 402,3 (MH^+).

Ejemplo 40

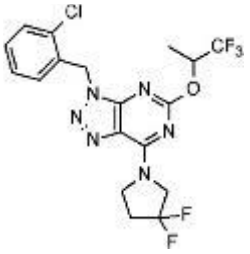
3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)triazolo[4,5-d]pirimidina



Se agitó una mezcla de 5-cloro-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 8, etapa a) (38,5 mg, 0,1 mmol), 2,2,2-trifluoro-etanol (99 mg, 1 mmol) y NaH (suspensión en aceite, 20 mg, 5 mmol) en DMF (1 ml) a 110 ºC durante 6 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, se añadió ácido fórmico y se sometió a purificación la mezcla mediante HPLC preparativa en fase inversa eluyendo con un gradiente formado a partir de acetonitrilo, agua y ácido fórmico. Después de la evaporación de las fracciones que contenían el producto, se aislaron 29,3 mg (65 %) del compuesto del título. EM(m/e): 449,2 (MH^+).

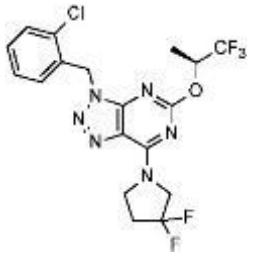
Ejemplo 41

3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-(1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)triazolo[4,5-d]pirimidina



De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 40), se preparó el compuesto del título a partir de 5-cloro-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina y 1,1,1-trifluoropropan-2-ol. EM(m/e): 463,2 (MH^+).

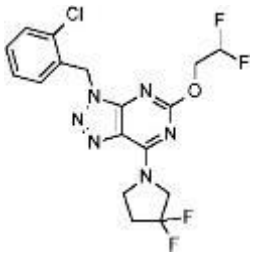
3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxitriazolo[4,5-d]pirimidina



De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 40), se preparó el compuesto del título a partir de 5-cloro-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina y (S)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol. EM(m/e): 463,3 (MH^+).

Ejemplo 43

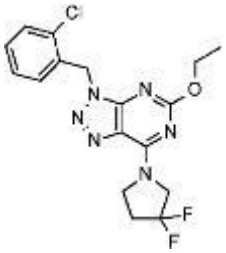
3-[(2-clorofenil)metil]-5-(2,2-difluoroetoxi)-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina



De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 40), se preparó el compuesto del título a partir de 5-cloro-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina y 2,2-difluoroetanol. EM(m/e): 431,3 (MH^+).

Ejemplo 44

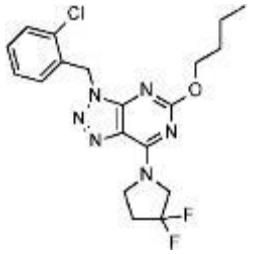
3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-etoxitriazolo[4,5-d]pirimidina



De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 40), se preparó el compuesto del título a partir de 5-cloro-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina y etanol con el uso de Cs_2CO_3 en lugar de NaH. EM(m/e): 395,3 (MH^+).

Ejemplo 45

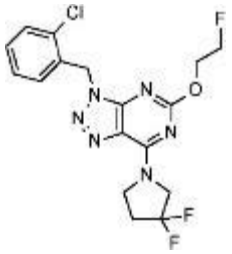
5-butoxi-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina



De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 40), se preparó el compuesto del título a partir de 5-cloro-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina y butanol con el uso de Cs_2CO_3 en lugar de NaH. EM(m/e): 423,3 (MH^+).

Ejemplo 46

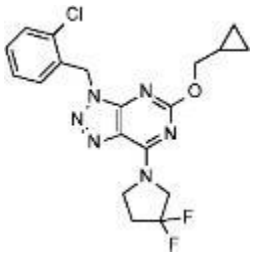
3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-(2-fluoroetoxi)triazolo[4,5-d]pirimidina



De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 40), se preparó el compuesto del título a partir de 5-cloro-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina y 2-fluoroetanol con el uso de Cs_2CO_3 en lugar de NaH. EM(m/e): 413,2 (MH^+).

Ejemplo 47

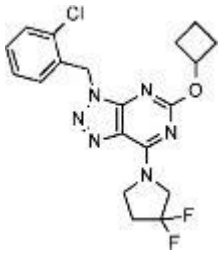
3-[(2-clorofenil)metil]-5-(ciclopropilmetoxi)-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina



De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 40), se preparó el compuesto del título a partir de 5-cloro-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina y ciclopropilmetanol con el uso de Cs_2CO_3 en lugar de NaH. EM(m/e): 421,3 (MH^+).

Ejemplo 48

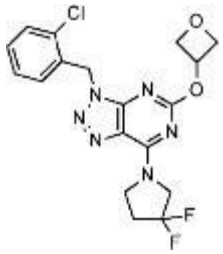
3-[(2-clorofenil)metil]-5-ciclobutiloxi-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina



De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 40), se preparó el compuesto del título a partir de 5-cloro-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina y ciclobutanol con el uso de Cs_2CO_3 en lugar de NaH. EM(m/e): 421,3 (MH^+).

Ejemplo 49

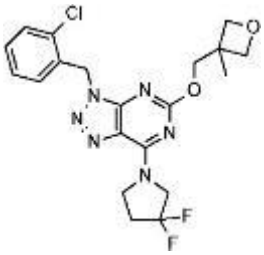
3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-(oxetan-3-iloxi)triazolo[4,5-d]pirimidina



De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 40), se preparó el compuesto del título a partir de 5-cloro-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina y oxetan-3-ol con el uso de Cs_2CO_3 en lugar de NaH. EM(m/e): 423,3 (MH^+).

Ejemplo 50

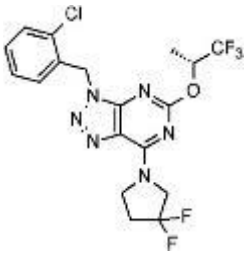
3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-[(3-metiloxetan-3-il)metoxi]triazolo[4,5-d]pirimidina



De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 40), se preparó el compuesto del título a partir de 5-cloro-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina y (3-metiloxetan-3-il)metanol con el uso de Cs_2CO_3 en lugar de NaH. EM(m/e): 451,3 (MH^+).

Ejemplo 51

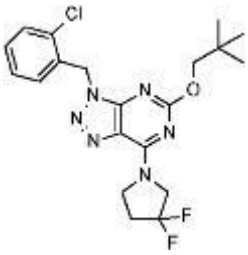
3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxitriazolo[4,5-d]pirimidina



De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 40), se preparó el compuesto del título a partir de 5-cloro-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina y (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol con el uso de Cs_2CO_3 en lugar de NaH. EM(m/e): 463,3 (MH^+).

Ejemplo 52

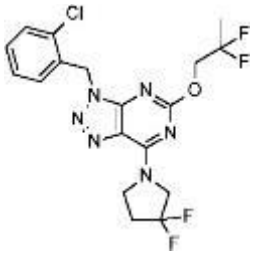
3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-(2,2-dimetilpropoxi)triazolo[4,5-d]pirimidina



De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 40), se preparó el compuesto del título a partir de 5-cloro-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina y 2,2-dimetilpropan-1-ol con el uso de Cs_2CO_3 en lugar de NaH. EM(m/e): 437,3 (MH^+).

Ejemplo 53

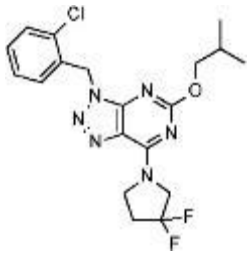
3-[(2-clorofenil)metil]-5-(2,2-difluoropropoxi)-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina



De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 40), se preparó el compuesto del título a partir de 5-cloro-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina y 2,2-difluoropropan-1-ol con el uso de Cs_2CO_3 en lugar de NaH. EM(m/e): 445,3 (MH^+).

Ejemplo 54

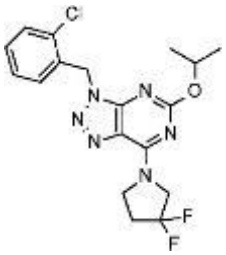
3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-(2-metilpropoxi)triazolo[4,5-d]pirimidina



De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 40), se preparó el compuesto del título a partir de 5-cloro-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina y 2-metilpropan-1-ol con el uso de Cs_2CO_3 en lugar de NaH. EM(m/e): 423,3 (MH^+).

Ejemplo 55

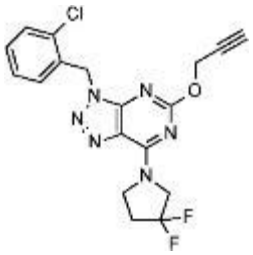
3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-propan-2-iloxitriazolo[4,5-d]pirimidina



De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 40), se preparó el compuesto del título a partir de 5-cloro-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina y propan-2-ol con el uso de Cs_2CO_3 en lugar de NaH. EM(m/e): 409,3 (MH^+).

Ejemplo 56

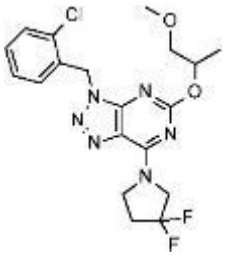
3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-prop-2-inoxitriazolo[4,5-d]pirimidina



De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 40), se preparó el compuesto del título a partir de 5-cloro-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina y prop-2-in-1-ol con el uso de Cs_2CO_3 en lugar de NaH. EM(m/e): 405,2 (MH^+).

Ejemplo 57

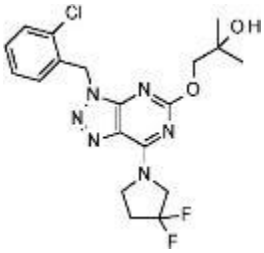
3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-(1-metoxipropan-2-iloxi)triazolo[4,5-d]pirimidina



De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 40), se preparó el compuesto del título a partir de 5-cloro-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina y 1-metoxipropan-2-ol con el uso de Cs_2CO_3 en lugar de NaH. EM(m/e): 439,3 (MH^+).

Ejemplo 58

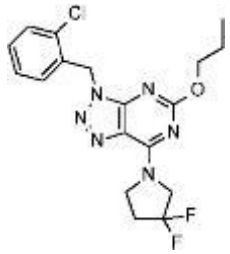
1-[3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]oxi-2-metilpropan-2-ol



De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 40), se preparó el compuesto del título a partir de 5-cloro-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina y 2-metilpropano-1,2-diol con el uso de Cs_2CO_3 en lugar de NaH. EM(m/e): 439,3 (MH^+).

Ejemplo 59

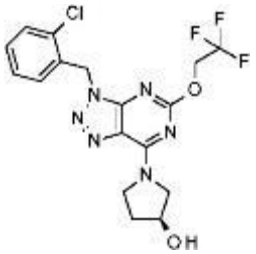
3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-propoxitriazolo[4,5-d]pirimidina



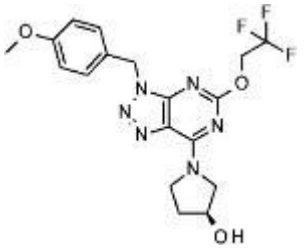
De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 40), se preparó el compuesto del título a partir de 5-cloro-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina y propanol con el uso de Cs_2CO_3 en lugar de NaH. EM(m/e): 409,3 (MH^+).

Ejemplo 60

(3S)-1-[3-[(2-clorofenil)metil]-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol

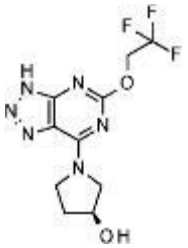


a) (3S)-1-[3-[(4-metoxifenil)metil]-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol



De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 40), se preparó el compuesto del título a partir de (3S)-1-[5-cloro-3-[(4-metoxifenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol (ejemplo 19, etapa b) y 1,1,1-trifluoropropan-2-ol. EM(m/e): 425,4 (MH^+).

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



Se calentó (3R)-1-[3-[(4-metoxifenil)metil]-5-morfolino-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol (0,45 g, 1 mmol) en TFA (3,87 ml) a 80 ºC durante la noche y se concentró. Se escindió el éster generado de forma intermedia mediante NaOH (1 M) y se extrajo con acetato de etilo. Se evaporaron las capas orgánicas combinadas. Se usó el producto en bruto en la etapa consecutiva sin purificación adicional. EM(m/e): 306,2 (MH^+).

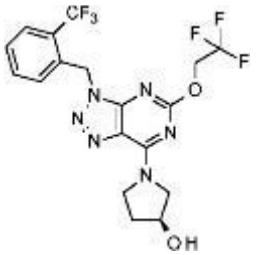
c) (3S)-1-[3-[(2-clorofenil)metil]-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol

De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de N-*terc*-butil-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina (ejemplo 22), se preparó el compuesto del título a partir de

(3S)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3H-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol y 1-(bromometil)-2-clorobenceno. EM(m/e): 429,4 (MH^+).

Ejemplo 61

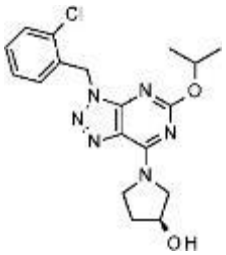
(3S)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol



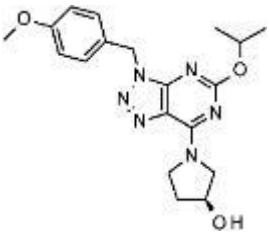
De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de N-*terc*-butil-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina (ejemplo 22), se preparó el compuesto del título a partir de (3S)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3H-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol y 1-(bromometil)-2-(trifluorometil)benceno. EM(m/e): 463,4 (MH^+).

Ejemplo 62

(3S)-1-[3-[(2-clorofenil)metil]-5-propan-2-iloxitriazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol

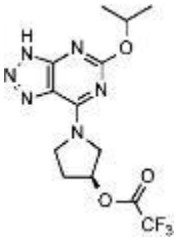


a) (3S)-1-[5-isopropoxi-3-[(4-metoxifenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol



De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 40), se preparó el compuesto del título a partir de (3S)-1-[5-cloro-3-[(4-metoxifenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol (ejemplo 19, etapa b) y propan-2-ol. EM(m/e): 385,4 (MH^+).

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



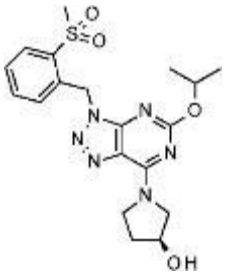
Se calentó (3S)-1-[5-isopropoxi-3-[(4-metoxifenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol en TFA a 70 ºC durante la noche y se evaporó. Se usó el producto en bruto en la etapa consecutiva sin purificación adicional.

c) (3S)-1-[3-[(2-clorofenil)metil]-5-propan-2-iloxitriazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol

De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de N-*terc*-butil-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina (ejemplo 22), se preparó el compuesto del título a partir de 2,2,2-trifluoroacetato de [(3S)-1-(5-isopropoxi-3H-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-3-ilo] y 1-(bromometil)-2-clorobenceno. EM(m/e): 389,3 (MH^+).

Ejemplo 63

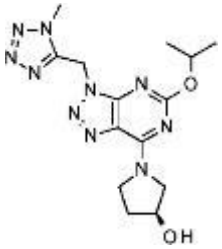
(3S)-1-[3-[(2-metilsulfonilfenil)metil]-5-propan-2-iloxitriazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol



De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de N-*terc*-butil-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina (ejemplo 22), se preparó el compuesto del título a partir de 2,2,2-trifluoroacetato de [(3S)-1-(5-isopropoxi-3H-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-3-ilo] y 1-(bromometil)-2-(metilsulfonil)benceno. EM(m/e): 433,3 (MH^+).

Ejemplo 64

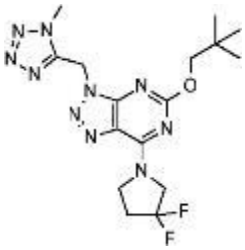
(3S)-1-[3-[(1-metiltetrazol-5-il)metil]-5-propan-2-iloxitriazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol



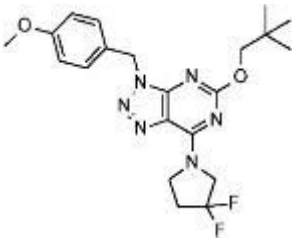
De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de N-*terc*-butil-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina (ejemplo 22), se preparó el compuesto del título a partir de 2,2,2-trifluoroacetato de [(3S)-1-(5-isopropoxi-3H-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-3-ilo] y 5-(clorometil)-1-metil-1H-tetrazol. EM(m/e): 361,3 (MH^+).

Ejemplo 65

7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-(2,2-dimetilpropoxi)-3-[(1-metiltetrazol-5-il)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina

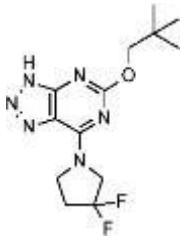


a) 7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-(2,2-dimetilpropoxi)-3-[(4-metoxifenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina



De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 40), se preparó el compuesto del título a partir de 5-cloro-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-[(4-metoxifenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 20, etapa a) y 2,2-dimetilpropan-1-ol con el uso de Cs_2CO_3 en lugar de NaH. EM(m/e): 433,2 (MH^+).

b) 7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-(2,2-dimetilpropoxi)-3H-triazolo[4,5-d]pirimidina



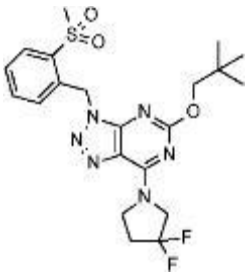
Se calentó 7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-(2,2-dimetilpropoxi)-3-[(4-metoxifenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina en TFA a 80 ºC durante 3 h y se evaporó. Se usó el producto en bruto en la etapa consecutiva sin purificación adicional. EM(m/e): 313,3 (MH^+).

c) 7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-(2,2-dimetilpropoxi)-3-[(1-metiltetrazol-5-il)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina

De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de N-*terc*-butil-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina (ejemplo 22), se preparó el compuesto del título a partir de 7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-(2,2-dimetilpropoxi)-3H-triazolo[4,5-d]pirimidina y 5-(clorometil)-1-metil-1H-tetrazol. EM(m/e): 409,4 (MH^+).

Ejemplo 66

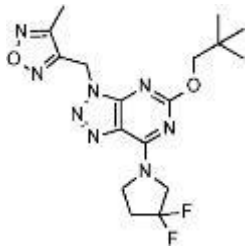
7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-(2,2-dimetilpropoxi)-3-[(2-metilsulfonilfenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina



De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de N-*terc*-butil-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina (ejemplo 22), se preparó el compuesto del título a partir de 7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-(2,2-dimetilpropoxi)-3H-triazolo[4,5-d]pirimidina y 1-(bromometil)-2-(metilsulfonil)benceno. EM(m/e): 481,4 (MH^+).

Ejemplo 67

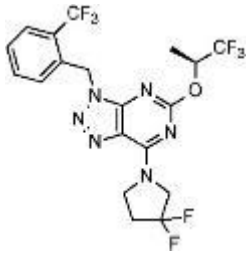
3-[[7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-(2,2-dimetilpropoxi)triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]metil]-4-metil-1,2,5-oxadiazol



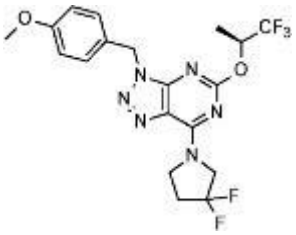
De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de N-*terc*-butil-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina (ejemplo 22), se preparó el compuesto del título a partir de 7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-(2,2-dimetilpropoxi)-3H-triazolo[4,5-d]pirimidina y 3-(clorometil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol. EM(m/e): 409,4 (MH^+).

Ejemplo 68

7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-5-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxitriazolo[4,5-d]pirimidina

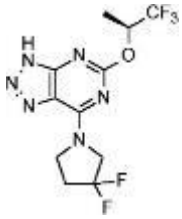


a) 7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-[(4-metoxifenil)metil]-5-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]triazolo[4,5-d]pirimidina



De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 40), se preparó el compuesto del título a partir de 5-cloro-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-[(4-metoxifenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 20, etapa a) y (S)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol con el uso de Cs_2CO_3 en lugar de NaH. EM(m/e): 459,4 (MH^+).

b) 7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]-3H-triazolo[4,5-d]pirimidina



Se calentó 7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-[(4-metoxifenil)metil]-5-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]triazolo[4,5-d]pirimidina en TFA a 80 ºC durante 2 h y se evaporó. Se vertió la mezcla en $NaHCO_3$ ac. (1 M) y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se filtraron y evaporaron. Se usó el producto en bruto en la etapa consecutiva sin purificación adicional.

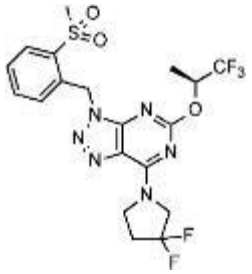
c) 7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-5-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxitriazolo[4,5-d]pirimidina

De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de N-*terc*-butil-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-[[2-

(trifluorometil)fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina (ejemplo 22), se preparó el compuesto del título a partir de 7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]-3H-triazolo[4,5-d]pirimidina y 1-(bromometil)-2-(trifluorometil)benceno. EM(m/e): 497,4 (MH^+).

Ejemplo 69

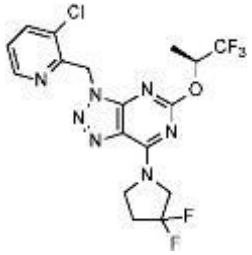
7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-[(2-metilsulfonilfenil)metil]-5-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxitriazolo[4,5-d]pirimidina



De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de N-*terc*-butil-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina (ejemplo 22), se preparó el compuesto del título a partir de 7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]-3H-triazolo[4,5-d]pirimidina y 1-(bromometil)-2-(metilsulfonil)benceno. EM(m/e): 507,4 (MH^+).

Ejemplo 70

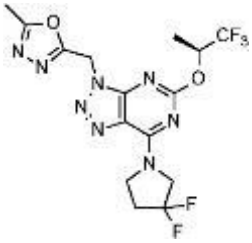
3-[(3-cloropiridin-2-il)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxitriazolo[4,5-d]pirimidina



De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de N-*terc*-butil-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina (ejemplo 22), se preparó el compuesto del título a partir de 7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]-3H-triazolo[4,5-d]pirimidina y 3-cloro-2-(clorometil)piridina. EM(m/e): 464,3 (MH^+).

Ejemplo 71

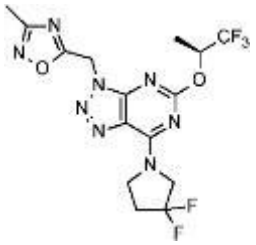
2-[[7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxitriazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]metil]-5-metil-1,3,4-oxadiazol



De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de N-*terc*-butil-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina (ejemplo 22), se preparó el compuesto del título a partir de 7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]-3H-triazolo[4,5-d]pirimidina y 2-(clorometil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol. EM(m/e): 435,4 (MH^+).

Ejemplo 72

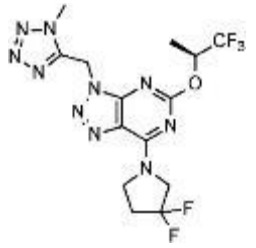
5-[[7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxitriazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]metil]-3-metil-1,2,4-oxadiazol



De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de N-*terc*-butil-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina (ejemplo 22), se preparó el compuesto del título a partir de 7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]-3H-triazolo[4,5-d]pirimidina y 5-(clorometil)-3-metil-1,2,4-oxadiazol. EM(m/e): 435,4 (MH^+).

Ejemplo 73

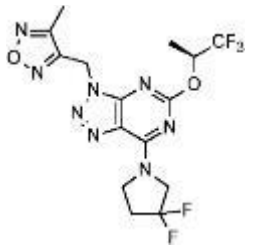
7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-[(1-metiltetrazol-5-il)metil]-5-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxitriazolo[4,5-d]pirimidina



De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de N-*terc*-butil-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina (ejemplo 22), se preparó el compuesto del título a partir de 7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]-3H-triazolo[4,5-d]pirimidina y 5-(clorometil)-1-metil-1H-tetrazol. EM(m/e): 435,4 (MH^+).

Ejemplo 74

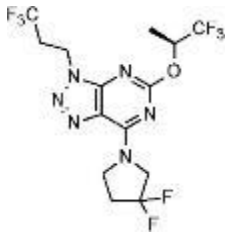
3-[[7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxitriazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]metil]-4-metil-1,2,5-oxadiazol



De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de N-*terc*-butil-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina (ejemplo 22), se preparó el compuesto del título a partir de 7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]-3H-triazolo[4,5-d]pirimidina y 3-(bromometil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol. EM(m/e): 435,4 (MH^+).

Ejemplo 75

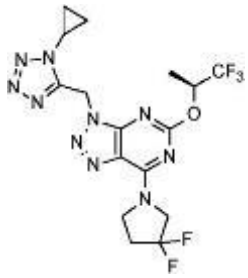
7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxi-3-(3,3,3-trifluoropropil)triazolo[4,5-d]pirimidina



De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de N-*terc*-butil-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina (ejemplo 22), se preparó el compuesto del título a partir de 7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]-3H-triazolo[4,5-d]pirimidina y 3-bromo-1,1,1-trifluoropropano. EM(m/e): 435,4 (MH^+).

Ejemplo 76

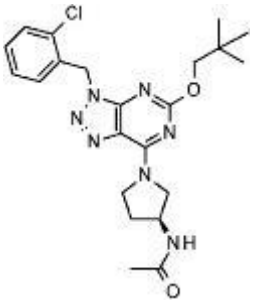
3-[(1-ciclopropiltetrazol-5-il)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxitriazolo[4,5-d]pirimidina



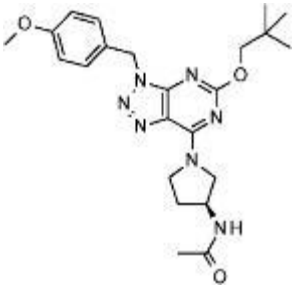
De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de N-*terc*-butil-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina (ejemplo 22), se preparó el compuesto del título a partir de 7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]-3H-triazolo[4,5-d]pirimidina y 5-(clorometil)-1-ciclopropil-1H-tetrazol. EM(m/e): 461,4 (MH^+).

Ejemplo 77

N-[(3S)-1-[3-[(2-clorofenil)metil]-5-(2,2-dimetilpropoxi)triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-il]acetamida



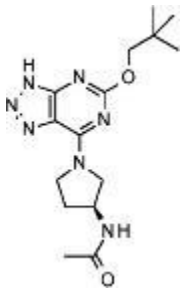
a) N-[(3S)-1-[5-(2,2-dimetilpropoxi)-3-[(4-metoxifenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-il]acetamida



De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 40), se preparó el compuesto del título a partir de N-[(3S)-1-[5-

cloro-3-[(4-metoxifenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-il]acetamida (ejemplo 21, etapa a) y 2,2-dimetilpropan-1-ol. EM(m/e): 254,4 (MH^+).

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



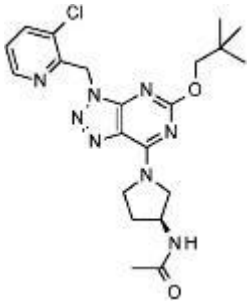
Se hidrogenó N-[(3S)-1-[5-(2,2-dimetilpropoxi)-3-[(4-metoxifenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-il]acetamida sobre Pd/C en metanol para proporcionar el compuesto del título que se usó en la etapa consecutiva sin purificación adicional.

c) N-[(3S)-1-[3-[(2-clorofenil)metil]-5-(2,2-dimetilpropoxi)triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-il]acetamida

De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de N-*terc*-butil-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina (ejemplo 22), se preparó el compuesto del título a partir de N-[(3S)-1-[5-(2,2-dimetilpropoxi)-3H-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-il]acetamida y 1-(bromometil)-2-clorobenceno. EM(m/e): 458,4 (MH^+).

Ejemplo 78

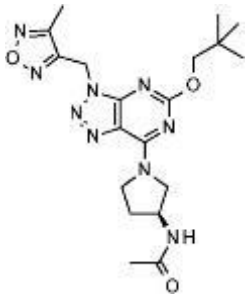
N-[(3S)-1-[3-[(3-cloropiridin-2-il)metil]-5-(2,2-dimetilpropoxi)triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-il]acetamida



De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de N-*terc*-butil-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina (ejemplo 22), se preparó el compuesto del título a partir de N-[(3S)-1-[5-(2,2-dimetilpropoxi)-3H-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-il]acetamida y 3-cloro-2-(clorometil)piridina. EM(m/e): 459,4 (MH^+).

Ejemplo 79

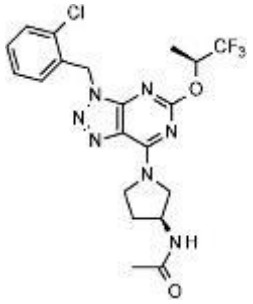
N-[(3S)-1-[5-(2,2-dimetilpropoxi)-3-[(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-il]acetamida



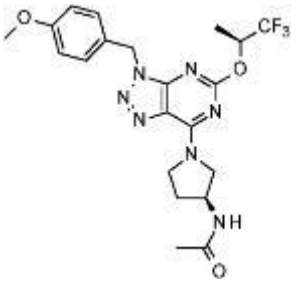
De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de N-*terc*-butil-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina (ejemplo 22), se preparó el compuesto del título a partir de N-[(3S)-1-[5-(2,2-dimetilpropoxi)-3H-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-il]acetamida y 3-(bromometil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol. EM(m/e): 430,4 (MH^+).

Ejemplo 80

N-[(3S)-1-[3-[(2-clorofenil)metil]-5-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxitriazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-il]acetamida

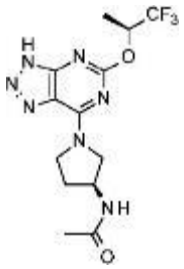


a) N-[(3S)-1-[3-[(4-metoxifenil)metil]-5-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-il]acetamida



De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 40), se preparó el compuesto del título a partir de N-[(3S)-1-[5-cloro-3-[(4-metoxifenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-il]acetamida (ejemplo 21, etapa a) y (S)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol. EM(m/e): 480,5 (MH^+).

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



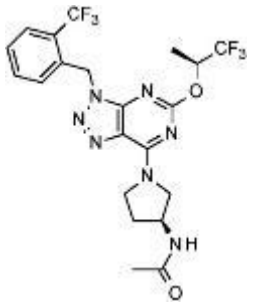
Se hidrogenó N-[(3S)-1-[3-[(4-metoxifenil)metil]-5-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-il]acetamida sobre Pd/C en metanol para proporcionar el compuesto del título que se usó en la etapa consecutiva sin purificación adicional.

c) N-[(3S)-1-[3-[(2-clorofenil)metil]-5-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxitriazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-il]acetamida

De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de N-*terc*-butil-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina (ejemplo 22), se preparó el compuesto del título a partir de N-[(3S)-1-[5-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]-3H-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-il]acetamida y 1-(bromometil)-2-clorobenceno. EM(m/e): 484,4 (MH^+).

Ejemplo 81

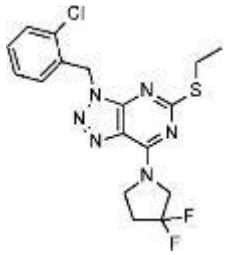
N-[(3S)-1-[3-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-5-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxitriazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-il]acetamida



De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de N-*terc*-butil-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina (ejemplo 22), se preparó el compuesto del título a partir de N-[(3S)-1-[5-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]-3H-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-il]acetamida y 1-(bromometil)-2-(trifluorometil)benceno. EM(m/e): 528,5 (MH^+).

Ejemplo 82

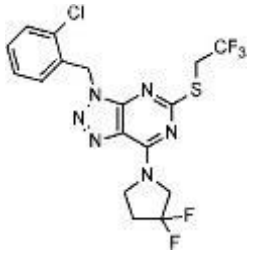
3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-etilsulfaniltriazolo[4,5-d]pirimidina



Se agitó una mezcla de 5-cloro-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 8, etapa a) (77 mg, 0,2 mmol), DIPEA (90,5 mg, 0,7 mmol) y etanotiol (62,5 mg, 1 mmol) en DMF (3 ml) a 110 ºC durante la noche. Se concentró la mezcla y se sometió a purificación el residuo mediante HPLC preparativa en fase inversa eluyendo con un gradiente formado a partir de acetonitrilo, agua y ácido fórmico. Se evaporaron las fracciones que contenían el producto para proporcionar 62,3 mg (50 %) del compuesto del título. EM(m/e): 411,2 (MH^+).

Ejemplo 83

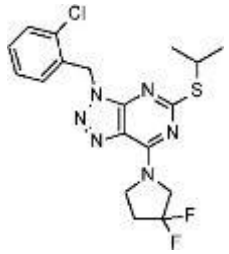
3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-(2,2,2-trifluoroetilsulfanil)triazolo[4,5-d]pirimidina



De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-etilsulfaniltriazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 82), se preparó el compuesto del título a partir de 5-cloro-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 8, etapa a) y 2,2,2-trifluoroetanotiol. EM(m/e): 465,2 (MH^+).

Ejemplo 84

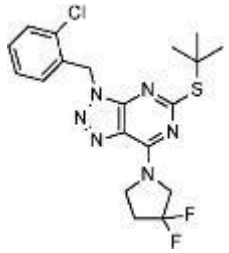
3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-propan-2-ilsulfaniltriazolo[4,5-d]pirimidina



De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-etilsulfaniltriazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 82), se preparó el compuesto del título a partir de 5-cloro-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 8, etapa a) y propano-2-tiol. EM(m/e): 425,3 (MH^+).

Ejemplo 85

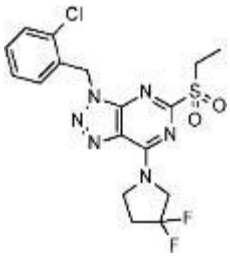
5-*terc*-butilsulfanil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina



De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-etilsulfaniltriazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 82), se preparó el compuesto del título a partir de 5-cloro-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 8, etapa a) y 2-metilpropano-2-tiol. EM(m/e): 439,3 (MH^+).

Ejemplo 86

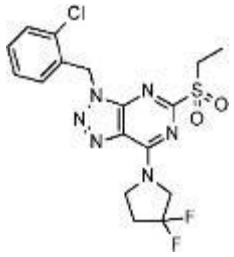
3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-etilsulfoniltriazolo[4,5-d]pirimidina



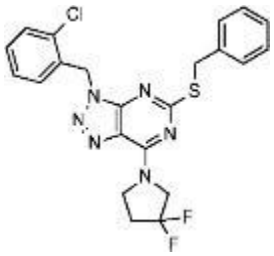
Se agitó una mezcla de 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-etilsulfaniltriazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 82) (79,4 mg, 0,2 mmol) y ácido 3-clorobenzoperoxoico (80 mg, 0,46 mmol) en DCM (2 ml) a temperatura ambiente durante 4 h. Se evaporó la mezcla y se sometió a purificación el residuo mediante HPLC preparativa en fase inversa eluyendo con un gradiente formado a partir de acetonitrilo, agua y ácido fórmico. Se evaporaron las fracciones que contenían el producto para proporcionar 26 mg (29 %) del compuesto del título. EM(m/e): 443,2 (MH^+).

Ejemplo 87

5-bencilsulfonil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina



a) 5-bencilsulfanil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina



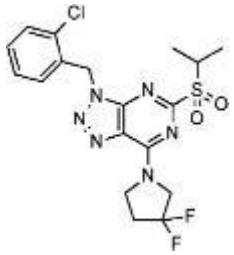
De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-etilsulfaniltriazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 82), se preparó el compuesto del título a partir de 5-cloro-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 8, etapa a) y fenilmetanotiol. EM(m/e): 473,2 (MH^+).

b) 5-bencilsulfonil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina

De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-etilsulfoniltriazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 86), se preparó el compuesto del título a partir de 5-bencilsulfanil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina a través de la oxidación con MCPBA. EM(m/e): 505,2 (MH^+).

Ejemplo 88

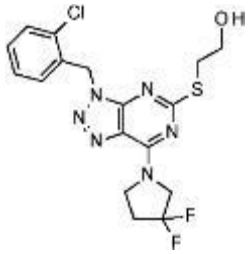
3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-propan-2-ilsulfoniltriazolo[4,5-d]pirimidina



De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-etilsulfoniltriazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 86), se preparó el compuesto del título a partir de 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-propan-2-ilsulfaniltriazolo[4,5-d]pirimidina a través de la oxidación con MCPBA. EM(m/e): 457,3 (MH^+).

Ejemplo 89

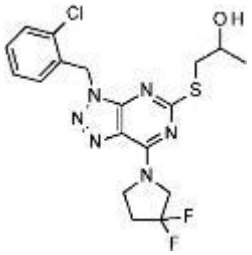
2-[3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]sulfaniletanol



De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-etilsulfaniltriazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 82), se preparó el compuesto del título a partir de 5-cloro-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 8, etapa a) y 2-mercaptoetanol. EM(m/e): 427,2 (MH^+).

Ejemplo 90

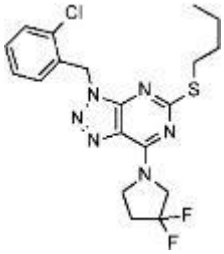
1-[3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]sulfanilpropan-2-ol



De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-etilsulfaniltriazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 82), se preparó el compuesto del título a partir de 5-cloro-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 8, etapa a) y 1-mercaptopropan-2-ol. EM(m/e): 441,2 (MH^+).

Ejemplo 91

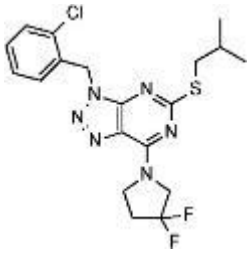
5-butilsulfanil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina



De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-etilsulfaniltriazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 82), se preparó el compuesto del título a partir de 5-cloro-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 8, etapa a) y butano-1-tiol a temperatura elevada en DMF. EM(m/e): 439,2 (MH^+).

Ejemplo 92

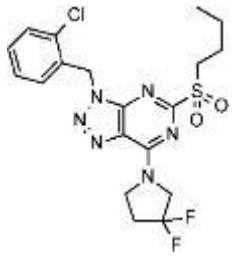
3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-(2-metilpropilsulfanil)triazolo[4,5-d]pirimidina



De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-etilsulfaniltriazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 82), se preparó el compuesto del título a partir de 5-cloro-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 8, etapa a) y 2-metilpropano-1-tiol a temperatura elevada en DMF. EM(m/e): 439,2 (MH^+).

Ejemplo 93

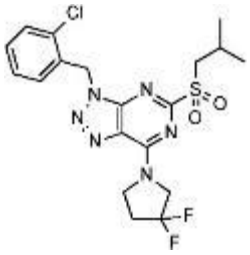
5-butilsulfonil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina



De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-etilsulfoniltriazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 86), se preparó el compuesto del título a partir de 5-butilsulfanil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina a través de la oxidación con MCPBA. EM(m/e): 471,3 (MH^+).

Ejemplo 94

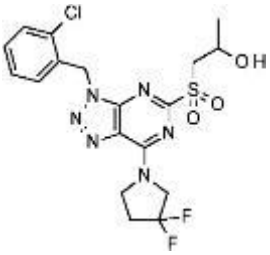
3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-(2-metilpropilsulfonil)triazolo[4,5-d]pirimidina



De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-etilsulfoniltriazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 86), se preparó el compuesto del título a partir de 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-(2-metilpropilsulfanil)triazolo[4,5-d]pirimidina a través de la oxidación con MCPBA. EM(m/e): 471,3 (MH^+).

Ejemplo 95

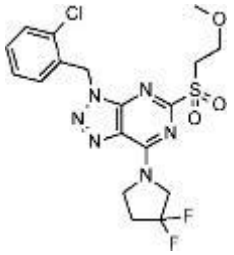
1-[3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]sulfonilpropan-2-ol



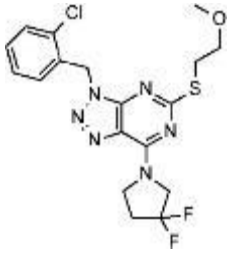
De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-etilsulfoniltriazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 86), se preparó el compuesto del título a partir de 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-(2-metilpropilsulfanil)triazolo[4,5-d]pirimidina a través de la oxidación con MCPBA. EM(m/e): 473,2 (MH^+).

Ejemplo 96

3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-(2-metoxietilsulfonil)triazolo[4,5-d]pirimidina



a) 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-(2-metoxietilsulfanil)triazolo[4,5-d]pirimidina



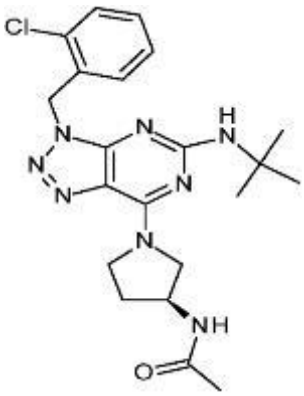
De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-etilsulfaniltriazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 82), se preparó el compuesto del título a partir de 5-cloro-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 8, etapa a) y 2-metoxietanotiol a temperatura elevada en DMF. EM(m/e): 441,2 (MH^+).

b) 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-(2-metoxietilsulfonil)triazolo[4,5-d]pirimidina

De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-etilsulfoniltriazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 86), se preparó el compuesto del título a partir de 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-(2-metoxietilsulfanil)triazolo[4,5-d]pirimidina a través de la oxidación con MCPBA. EM(m/e): 473,2 (MH^+).

Ejemplo 97

N-[(3S)-1-[5-(*terc*-butilamino)-3-[(2-clorofenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-il]acetamida



De forma análoga al procedimiento descrito para la síntesis de N-*terc*-butil-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina (ejemplo 22), se preparó el compuesto del título a partir de N-[(3S)-1-[5-(*terc*-butilamino)-3H-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-il]acetamida y 1-(bromometil)-2-clorobenceno. EM(m/e): 443,4 (MH+).

Ejemplo 98

Pruebas farmacológicas

Las siguientes pruebas se llevaron a cabo a fin de determinar la actividad de los compuestos de fórmula I:

Ensayo de unión a radioligando

Se determinó la afinidad de los compuestos de la invención por los receptores cannabinoides CB1 usando cantidades recomendadas de preparaciones de membrana (PerkinElmer) de células de riñón embrionario humano (HEK) que expresaban los receptores CNR1 o CNR2 humanos junto con [3H]-CP-55,940 1,5 o 2,6 nM (Perkin Elmer) como radioligando, respectivamente. La unión se realizó en un tampón de unión (Tris 50 mM, $MgCl_2$ 5 mM, EDTA 2,5 mM y BSA libre de ácidos grasos al 0,5 % (p/v), pH 7,4, para el receptor CB1 y Tris 50 mM, $MgCl_2$ 5 mM, EGTA 2,5 mM y BSA libre de ácidos grasos al 0,1 % (p/v), pH 7,4, para el receptor CB2) en un volumen total de 0,2 ml durante 1 h a 30 ºC en agitación. Se terminó la reacción mediante filtración rápida a través de placas de microfiltración recubiertas con polietilenimina al 0,5 % (placa de filtro UniFilter GF/B; Packard). Se analizó la radioactividad unida para Ki usando análisis de regresión no lineal (Activity Base, ID Business Solution, Limited), con los valores de Kd para [3H]CP55,940 determinados a partir de experimentos de saturación. Los compuestos de fórmula (I) muestran una afinidad excelente por el receptor CB2 con afinidades por debajo de 10 µM, más en particular, de 1 nM a 3 µM y, lo más en particular, de 1 nM a 100 nM.

Ensayo de AMPc

Se siembran células CHO que expresan los receptores CB1 o CB2 humanos 17-24 horas antes del experimento, 50.000 células por pocillo en una placa de 96 pocillos negra con fondo transparente plano (Corning Costar n.º 3904) en DMEM (Invitrogen n.º 31331), 1x complemento HT, con suero bovino fetal al 10 %, y se incuban con un 5 % de CO_2 y 37 ºC en una incubadora humidificada. Se intercambió el medio de crecimiento con tampón Krebs-Ringer-bicarbonato con IBMX 1 mM y se incubó a 30 ºC durante 30 min. Se añadieron compuestos hasta un volumen de ensayo final de 100 µl y se incubó durante 30 min a 30 ºC. Usando el kit de detección cAMP-Nano-TRF (Roche Diagnostics), se detuvo el ensayo mediante la adición de 50 µl de reactivo de lisis (Tris, NaCl, Triton X100 al 1,5 %, NP40 al 2,5 %, NaN_3 al 10 %) y 50 µl de soluciones de detección (mAb Alexa700-AMPc 1:1 20 µM, y rutenio-2-AHA-AMPc 48 µM) y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se mide la transferencia de energía resuelta en el tiempo mediante un lector de TRF (Evotec Technologies GmbH) equipado con un láser de ND:YAG como fuente de excitación. Se mide dos veces la placa con la excitación a 355 nm y a la emisión con un retardo de 100 ns y un conteo de 100 ns, un tiempo de exposición total de 10 s a 730 (ancho de banda de 30 nm) o 645 nm (ancho de banda de 75 nm), respectivamente. Se calcula la señal de FRET como sigue: FRET = T730-Alexa730-P(T645-B645) con P = Ru730-B730/Ru645-B645, donde T730 es el pocillo de prueba medido a 730 nM, T645 es el pocillo de prueba medido a 645 nm, B730 y B645 son los controles tampón a 730 nm y 645 nm, respectivamente. Se determina el contenido de AMPc a partir de la función de una curva estándar que se extiende desde AMPc 10 µM a 0,13 nM.

Se determinaron los valores de CE_{50} usando el análisis Activity Base (ID Business Solution, Limited). Los valores de CE_{50} para un amplio intervalo de agonistas de cannabinoides generados a partir de este ensayo estaban en concordancia con los valores publicados en la literatura científica.

Los compuestos de la invención son agonistas del receptor CB2 con CE_{50} por debajo de 1 µM y selectividad frente a CB1 en el ensayo correspondiente de al menos 10 veces. Los compuestos particulares de la invención son agonistas del receptor CB2, con CE_{50} por debajo de 0,05 µM y selectividad frente a CB1 en el ensayo correspondiente de al menos 500 veces.

Por ejemplo, los siguientes compuestos mostraron los siguientes valores de CE_{50} humana en el ensayo de AMPc funcional descrito anteriormente:

Ejemplo	CE_{50} uM en AMPch para CB2	CE_{50} uM en AMPch para CB1	Ejemplo	CE_{50} uM en AMPch para CB2	CE_{50} uM en AMPch para CB1
1	0,001	>10	**49**	0,0219	>10
2	0,0064	>10	**50**	0,0028	>10
3	0,0005	0,77	**51**	0,0021	>10
4	0,001	0,75	**52**	0,0008	>10
5	0,001	>10	**53**	0,0055	>10
6	0,0036	>10	**54**	0,0012	>10
7	0,0092	>10	**55**	0,0012	>10
8	0,0045	>10	**56**	0,011	>10
9	0,0016	0,363	**57**	0,0088	>10
10	0,0029	0,217	**58**	0,0157	>10
11	0,0026	>10	**59**	0,0009	>10
12	0,0009	0,365	**60**	0,0008	>10
13	0,0125	>10	**61**	0,0075	>10
14	0,0035	>10	**62**	0,0148	>10

15	0,0022	0,336	**63**	0,1898	>10
16	0,0031	>10	**64**	0,1735	>10
17	0,0266	>10	**65**	0,0119	>10
18	0,0081	0,967	**66**	0,0039	>10
19	0,0274	>10	**67**	0,0017	>10
20	0,0203	>10	**68**	0,0004	>10
21	0,1411	>10	**69**	0,0032	>10
22	0,0021	>10	**70**	0,0051	>10
23	0,0011	0,487	**71**	0,2135	>10
24	0,0034	>10	**72**	0,0674	>10
25	0,0075	>10	**73**	0,0423	>10
26	0,001	>10	**74**	0,0018	>10
27	0,2674	>10	**75**	0,0043	>10
28	0,0023	>10	**76**	0,0177	>10
29	0,0486	>10	**77**	0,0582	>10
30	0,0899	>10	**78**	0,1676	>10
31	0,056	>10	**79**	0,0727	>10
32	0,0096	>10	**80**	0,1594	>10
33	0,0072	>10	**81**	0,0789	>10
34	0,0453	>10	**82**	0,0007	0,183
35	0,0108	>10	**83**	0,0019	>10
36	0,2204	>10	**84**	0,0023	0,08
37	0,0236	>10	**85**	0,0009	0,108
38	0,3118	>10	**86**	0,0866	>10
39	0,3014	>10	**87**	0,083	>10
40	0,0061	>10	**88**	0,0017	>10
41	0,0085	>10	**89**	0,0074	>10
42	0,0033	>10	**90**	0,0156	>10
43	0,0264	>10	**91**	0,0069	>10
44	0,004	>10	**92**	0,0025	>10
45	0,0012	>10	**93**	0,0088	>10
46	0,0053	>10	**94**	0,0028	>10
47	0,0036	>10	**95**	0,0644	>10
48	0,0017	>10	**96**	0,0051	>10
			97	0,038	>10

Ejemplo A

Se pueden fabricar de una manera convencional los comprimidos recubiertos de película que contienen los siguientes ingredientes:

Ingredientes	Por comprimido	
Núcleo:		
Compuesto de fórmula (I)	10,0 mg	200,0 mg
Celulosa microcristalina	23,5 mg	43,5 mg
Lactosa hidratada	60,0 mg	70,0 mg
Povidona K30	12,5 mg	15,0 mg
Glicolato sódico de almidón	12,5 mg	17,0 mg

Estearato de magnesio	1,5 mg	4,5 mg
(Peso del núcleo)	120,0 mg	350,0 mg
Recubrimiento de película:		
Hidroxipropilmetilcelulosa	3,5 mg	7,0 mg
Polietilenglicol 6000	0,8 mg	1,6 mg
Talco	1,3 mg	2,6 mg
Óxido de hierro (amarillo)	0,8 mg	1,6 mg
Dióxido de titanio	0,8 mg	1,6 mg

Se tamiza el ingrediente activo y se mezcla con celulosa microcristalina y se granula la mezcla con una solución de polivinilpirrolidona en agua. A continuación, se mezcla el granulado con glicolato sódico de almidón y estearato de magnesio y se comprime para proporcionar núcleos de 120 o 350 mg, respectivamente. Se lacan los núcleos con una solución/suspensión ac. del recubrimiento de película mencionado anteriormente.

Ejemplo B

Se pueden fabricar de una manera convencional las cápsulas que contienen los siguientes ingredientes:

Ingredientes	Por cápsula
Compuesto de fórmula (I)	25,0 mg
Lactosa	150,0 mg
Almidón de maíz	20,0 mg
Talco	5,0 mg

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

Ejemplo C

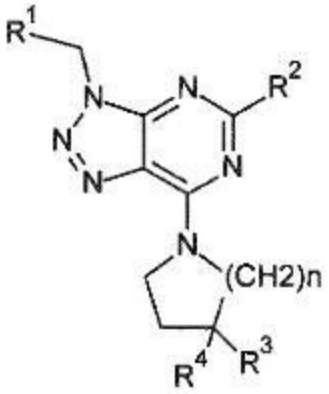
Las soluciones inyectables pueden tener la siguiente composición:

Compuesto de fórmula (I)	3,0 mg
Polietilenglicol 400	150,0 mg
Ácido acético	c.s. hasta pH 5,0
Agua para soluciones inyectables	hasta 1,0 ml

Se disuelve el ingrediente activo en una mezcla de polietilenglicol 400 y agua para inyectables (parte). Se ajusta el pH a 5,0 mediante adición de ácido acético. Se ajusta el volumen a 1,0 ml mediante adición de la cantidad residual de agua. Se filtra la solución, se carga en viales usando un excedente apropiado y se esteriliza.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



(I)

en la que

R^1 es haloalquilo, halofenilo, alcoxifenilo, alquil-1,2,5-oxadiazolilo, haloalquilfenilo, alquilsulfonilfenilo, halopiridinilo o alquiltetrazolilo;

R^2 es alquilamino, cicloalquilamino, alquiloxetanilamino, (cicloalquil)(alquil)amino, haloalquiloxi, alcoxi, cicloalquilalcoxi, cicloalquiloxi, oxetaniloxi, alquiloxetanilalquiloxi, alquiniloxi, alcoxialcoxi, hidroxialquiloxi, alquilsulfanilo, haloalquilsulfanilo, alquilsulfonilo, hidroxialquilsulfanilo, hidroxialquilsulfonilo o alcoxialquilsulfonilo;

R^3 y R^4 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilcarbonilamino y alquilo, siempre que tanto R^3 como R^4 no sean hidrógeno al mismo tiempo; y

n es 1 o 2;

o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo;

siempre que se excluya (S)-1-[3-(4-metoxi-bencil)-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^1 es halofenilo, haloalquilfenilo o alquilsulfonilfenilo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que R^1 es clorofenilo, trifluorometilfenilo o metilsulfonilfenilo.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R^2 es alquilamino, alcoxi, haloalquiloxi o alquilsulfanilo.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R^2 es *terc*-butilamino, pentiloxi, isopropiloxi, trifluoroetiloxi, trifluoropropiloxi, etilsulfanilo o *terc*-butilsulfanilo.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R^3 y R^4 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno e hidroxilo.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que uno de R^3 y R^4 es hidrógeno y el otro es hidroxilo, o en el que tanto R^3 como R^4 son halógeno al mismo tiempo.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que uno de R^3 y R^4 es hidrógeno y el otro es hidroxilo, o en el que tanto R^3 como R^4 son flúor al mismo tiempo.

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 seleccionado de

3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-N-etiltriazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

3-[(2-clorofenil)metil]-N-ciclobutil-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

N-*terc*-butil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-N-(3-metiloxetan-3-il)triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

N-*terc*-butil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-N-metiltriazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-N-(2,2-dimetilpropil)triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-N-(oxetan-3-il)triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

3-[(2-clorofenil)metil]-N-ciclobutil-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-N-metiltriazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

(3S)-1-[5-(*terc*-butilamino)-3-[(4-metoxifenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol;

N-*terc*-butil-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-[(4-metoxifenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

N-[(3S)-1-[5-(*terc*-butilamino)-3-[(4-metoxifenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-il]acetamida;

N-*terc*-butil-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

N-*terc*-butil-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-[(2-metilsulfonilfenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

N-*terc*-butil-3-[(3-cloropiridin-2-il)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

N-*terc*-butil-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-[(1-metiltetrazol-5-il)metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

N-*terc*-butil-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-[(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

N-[(3S)-1-[5-(*terc*-butilamino)-3-[(3-cloropiridin-2-il)metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-il]acetamida;

(3S)-1-[5-(*terc*-butilamino)-3-[(2-clorofenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol;

(3S)-1-[5-(*terc*-butilamino)-3-[(1-metiltetrazol-5-il)metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol;

(3S)-1-[5-(*terc*-butilamino)-3-[(4-metoxifenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metilpirrolidin-3-ol;

(3R)-1-[5-(*terc*-butilamino)-3-[(4-metoxifenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metilpirrolidin-3-ol;

3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)triazolo[4,5-d]pirimidina;

3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-(1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)triazolo[4,5-d]pirimidina;

3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxitriazolo[4,5-d]pirimidina;

3-[(2-clorofenil)metil]-5-(2,2-difluoroetoxi)-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina;

3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-etoxitriazolo[4,5-d]pirimidina;

5-butoxi-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina;

3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-(2-fluoroetoxi)triazolo[4,5-d]pirimidina;

3-[(2-clorofenil)metil]-5-(ciclopropilmetoxi)-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina;

3-[(2-clorofenil)metil]-5-ciclobutiloxi-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina;

3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-(oxetan-3-iloxi)triazolo[4,5-d]pirimidina;

3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-[(3-metiloxetan-3-il)metoxi]triazolo[4,5-d]pirimidina;

3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxitriazolo[4,5-d]pirimidina;

3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-(2,2-dimetilpropoxi)triazolo[4,5-d]pirimidina;

3-[(2-clorofenil)metil]-5-(2,2-difluoropropoxi)-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina;

3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-(2-metilpropoxi)triazolo[4,5-d]pirimidina;

3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-propan-2-iloxitriazolo[4,5-d]pirimidina;

3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-prop-2-inoxitriazolo[4,5-d]pirimidina;

3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-(1-metoxipropan-2-iloxi)triazolo[4,5-d]pirimidina;

1-[3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]oxi-2-metilpropan-2-ol;

3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-propoxitriazolo[4,5-d]pirimidina;

(3S)-1-[3-[(2-clorofenil)metil]-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol;

(3S)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol;

(3S)-1-[3-[(2-clorofenil)metil]-5-propan-2-iloxitriazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol;

(3S)-1-[3-[(2-metilsulfonilfenil)metil]-5-propan-2-iloxitriazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol;

(3S)-1-[3-[(1-metiltetrazol-5-il)metil]-5-propan-2-iloxitriazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol;

7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-(2,2-dimetilpropoxi)-3-[(1-metiltetrazol-5-il)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina;

7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-(2,2-dimetilpropoxi)-3-[(2-metilsulfonilfenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina;

3-[[7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-(2,2-dimetilpropoxi)triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]metil]-4-metil-1,2,5-oxadiazol;

7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-5-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxitriazolo[4,5-d]pirimidina;

7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-[(2-metilsulfonilfenil)metil]-5-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxitriazolo[4,5-d]pirimidina;

3-[(3-cloropiridin-2-il)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxitriazolo[4,5-d]pirimidina;

2-[[7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxitriazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]metil]-5-metil-1,3,4-oxadiazol;

5-[[7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxitriazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]metil]-3-metil-1,2,4-oxadiazol;

7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-[(1-metiltetrazol-5-il)metil]-5-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxitriazolo[4,5-d]pirimidina;

3-[[7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxitriazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]metil]-4-metil-1,2,5-oxadiazol;

7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxi-3-(3,3,3-trifluoropropil)triazolo[4,5-d]pirimidina;

3-[(1-ciclopropiltetrazol-5-il)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxitriazolo[4,5-d]pirimidina;

N-[(3S)-1-[3-[(2-clorofenil)metil]-5-(2,2-dimetilpropoxi)triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-il]acetamida;

N-[(3S)-1-[3-[(3-cloropiridin-2-il)metil]-5-(2,2-dimetilpropoxi)triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-il]acetamida;

N-[(3S)-1-[5-(2,2-dimetilpropoxi)-3-[(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-il]acetamida;

N-[(3S)-1-[3-[(2-clorofenil)metil]-5-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxitriazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-il]acetamida;

N-[(3S)-1-[3-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-5-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxitriazolo[4,5-d]pirimidin-7-

il]pirrolidin-3-il]acetamida;

3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-etilsulfaniltriazolo[4,5-d]pirimidina;

3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-(2,2,2-trifluoroetilsulfanil)triazolo[4,5-d]pirimidina;

3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-propan-2-ilsulfaniltriazolo[4,5-d]pirimidina;

5-*terc*-butilsulfanil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina;

3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-etilsulfoniltriazolo[4,5-d]pirimidina;

5-bencilsulfonil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina;

3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-propan-2-ilsulfoniltriazolo[4,5-d]pirimidina;

2-[3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]sulfaniletanol;

1-[3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]sulfanilpropan-2-ol;

5-butilsulfanil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina;

3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-(2-metilpropilsulfanil)triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-butilsulfonil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina;

3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-(2-metilpropilsulfonil)triazolo[4,5-d]pirimidina;

1-[3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]sulfonilpropan-2-ol;

3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-(2-metoxietilsulfonil)triazolo[4,5-d]pirimidina; y

N-[(3S)-1-[5-(*terc*-butilamino)-3-[(2-clorofenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-il]acetamida.

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 seleccionado de

N-*terc*-butil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

N-*terc*-butil-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-[(2-metilsulfonilfenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-(2,2-dimetilpropoxi)triazolo[4,5-d]pirimidina;

3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-(2-metilpropoxi)triazolo[4,5-d]pirimidina;

(3S)-1-[3-[(2-clorofenil)metil]-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol;

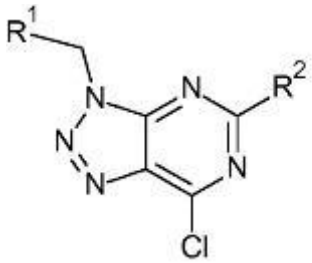
7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-5-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxitriazolo[4,5-d]pirimidina;

3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-etilsulfaniltriazolo[4,5-d]pirimidina; y

5-*terc*-butilsulfanil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina.

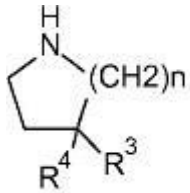
11. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende una de las siguientes etapas:

(a) la reacción de un compuesto de fórmula (A1)



(A1)

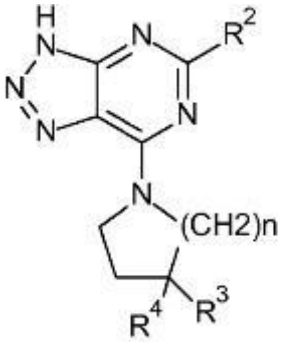
en presencia de un compuesto de fórmula (A2)



(A2)

en las que R^2 es isopropilo, cicloalquilo o alquenilo y R^1, R^3, R^4 y n son como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8;

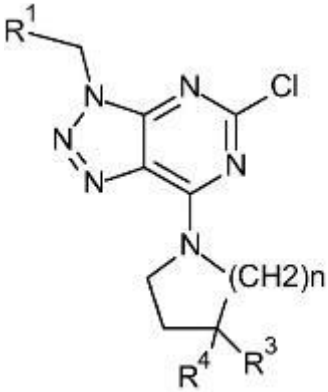
(b) la reacción de un compuesto de fórmula (B1)



(B1)

en presencia de R^1CH_2X, en el que X es un halógeno, un hidroxilo o un grupo sulfonato, en la que R^2 es isopropilo, cicloalquilo o alquenilo y en la que de R^3 a R^4 y n son como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8;

(c) la reacción de un compuesto de fórmula (C1)



(C)

en presencia de R^2-H, en el que R^2 es piperidinilo, alquilamino, azetidinilo, pirrolidinilo, cicloalquilamino, alquiloxetanilamino, morfolinilo, (cicloalquil)(alquil)amino, haloalquiloxi, alcoxi, cicloalquilalcoxi, cicloalquiloxi, oxetaniloxi, alquiloxetanilalquiloxi, alquiniloxi, alcoxialcoxi, hidroxialquiloxi, alquilsulfanilo, haloalquilsulfanilo, alquilsulfonilo, hidroxialquilsulfanilo, hidroxialquilsulfonilo o alcoxialquilsulfonilo y en la que R^1, R^3, R^4 y n son como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso como sustancia terapéuticamente activa.

13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y un vehículo terapéuticamente inerte.

14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso en el tratamiento o profilaxis de dolor, ateroesclerosis, degeneración macular senil, retinopatía diabética, glaucoma, diabetes mellitus, inflamación, enfermedad inflamatoria intestinal, lesión por isquemia-reperfusión, insuficiencia hepática aguda, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis renal, fibrosis sistémica, rechazo agudo del aloinjerto, nefropatía crónica del aloinjerto, nefropatía diabética, glomerulonefropatía, miocardiopatía, insuficiencia cardíaca, isquemia miocárdica, infarto de miocardio, esclerodermia, lesión térmica, escozor, cicatrices hipertróficas, queloides, gingivitis, fiebre, cirrosis hepática o tumores, regulación de la masa ósea, neurodegeneración, apoplejía, accidente isquémico transitorio o uveítis.