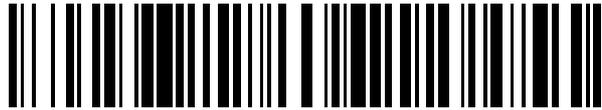


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 763 566**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.07.2015 PCT/KR2015/007219**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.01.2016 WO16006974**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.07.2015 E 15818399 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.10.2019 EP 3166945**

54 Título: **Nuevos derivados de triazolopirimidinona o triazolopiridinona, y uso**

30 Prioridad:

11.07.2014 KR 20140087798

15.05.2015 KR 20150068375

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

29.05.2020

73 Titular/es:

ST PHARM CO. LTD. (100.0%)

231 Hyeomnyeok-ro

Siheung-si, Gyeonggi-do 429-848, KR

72 Inventor/es:

HEO, JUNG NYOUNG;

LIM, HWAN JUNG;

KIM, KWANG ROK;

KIM, KYUNG JIN;

KIM, UK IL;

BANG, HYUNG TAE y

YOON, JI HYE

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 763 566 T3

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

DESCRIPCIÓN

Nuevos derivados de triazolopirimidinona o triazolopiridinona, y uso

5 Campo técnico

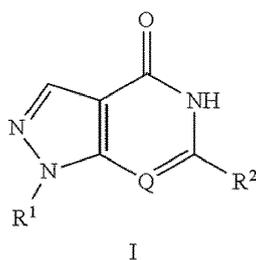
La presente invención se refiere a un nuevo triazolopirimidinona o derivado de triazolopiridinona, un tautómero del mismo, un estereoisómero del mismo y su mezcla, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y una composición farmacéutica para prevenir o tratar una enfermedad relacionada con la tanquirasa, que contiene el mismo como un ingrediente activo.

10

Antecedentes de la técnica

El documento WO 2013/182546 se refiere a compuestos de la Fórmula (I):

15



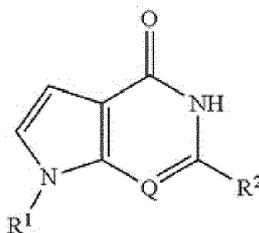
20

25

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Q, R1 y R2 como se define en la presente. Se informa que los compuestos de Fórmula I son útiles en el tratamiento del cáncer.

El documento WO 2013/182580 se refiere a compuestos de la Fórmula (I):

30



35

40

en donde Q, R1 y R2 como se define en la presente. Se informa que los compuestos tienen actividad como agentes anticancerígenos.

La tanquirasa humana pertenece a la familia de las proteínas poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP) que consta de 17 miembros que comparten un dominio catalítico PARP. Las PARP constituyen una familia de enzimas de señalización celular presentes en eucariotas que catalizan la poli(ADP-ribosilación) (PARsilación) de proteínas de unión a ADN y otras proteínas de sustrato. Las PARP también se conocen como poli(ADP-ribosa) sintasas o poli(ADP-ribosa) transferasas (pART). Algunos PARP también transfieren restos ADP-ribosil-simples. Estas enzimas, por ejemplo, juegan un papel importante en la respuesta celular inmediata al daño del ADN. En respuesta al daño en el ADN inducido por la radiación ionizante, el estrés oxidativo y los fármacos antitumorales que se unen al ADN, los PARP agregan unidades de ADP-ribosa a los grupos carboxilato de residuos aspárticos y glutámicos de proteínas objetivo. Esta poli(ADP-ribosilación) es un proceso de modificación postraduccional que desencadena la inactivación de la proteína aceptora mediante la unión de un complejo ramificado por un polímero de unidades ADP-ribosa. La ribosilación de ADP es un proceso de modificación de proteínas postraduccional en el que el resto ADP-ribosa se transfiere de NAD a cadenas laterales de aminoácidos específicas de proteínas objetivo (Schreiber y otros, 2006, Nature Reviews Cell Biology, 7: 517–528).

55

Las proteínas de la familia PARP son objetivos terapéuticos prometedores. La PARP1 y la PARP2 juegan un papel en las respuestas al daño del ADN y los inhibidores de PARP sensibilizan las células cancerosas para las terapias con medicamentos y radiación. Además, la PARP1 se ha relacionado con otras enfermedades, que incluyen la inflamación, muerte celular neuronal e isquemia. Las tanquirasas (TNKS1 y TNKS2), que comparten una alta similitud de secuencia con la PARP1, también son objetivos terapéuticos emergentes. Las tanquirasas inicialmente se conocían como reguladores de la actividad de la telomerasa y están involucradas en las respuestas al daño del ADN y la señalización de Wnt (Wahlbert y otros, 2012, Nat. Biotechnol., 30(3): 283–288).

60

La familia de proteínas tanquirasa consiste en tanquirasa 1 (TNKS1) y tanquirasa 2 (TNKS2) que comparten 85% de identidad de aminoácidos. Se estudiaron las funciones biológicas tanto de la tanquirasa 1 como de la tanquirasa 2 en ratones genéticamente modificados que carecían de tanquirasa 1 y/o de tanquirasa 2 de ratón. Los ratones con deficiencia

65

de tanquirasa 2 se desarrollaron normalmente y no mostraron cambios detectables en la longitud de los telómeros, pero sí mostraron una disminución significativa en el peso corporal total que podría reflejar un papel de la tanquirasa 2 en el metabolismo de la glucosa o la grasa. No se detectaron defectos en el mantenimiento de la longitud de los telómeros en ratones con deficiencia de tanquirasa 1. Sin embargo, en ratones doble knockout que carecían de letalidad embrionaria la tanquirasa 1 y tanquirasa 2 se observó el día 10 del embrión (Chiang y otros, 2008, PLoS One, 3(7): e2639).

Una característica clave de la vía Wnt/ β -catenina es la proteólisis regulada del efector aguas abajo β -catenina por el complejo de destrucción de β -catenina. Los componentes principales de un complejo de destrucción de β -catenina son la poliposis coli adenomatosa (APC), axina y GSK3 α/β . En ausencia de la activación de la vía Wnt, la β -catenina citosólica es fosforilada constitutivamente y está dirigida a la degradación. Tras la estimulación de Wnt, se disocia un complejo de destrucción de β -catenina, lo que conduce a la acumulación de β -catenina en el núcleo y a la transcripción de genes sensibles a la vía Wnt.

Recientemente se ha descubierto que, en la vía Wnt/ β -catenina, un inhibidor de tanquirasa inhibe selectivamente la transcripción mediada por β -catenina al promover la degradación de β -catenina mediante la estabilización de la axina (Huang y otros, 2009, Nature, 461(7264): 614–620).

Se ha observado una activación inadecuada de la vía, mediada por la sobreexpresión de proteínas Wnt o mutaciones que afectan los componentes del complejo de destrucción de β -catenina, lo que conduce a la estabilización de β -catenina, en muchos tipos de cáncer, por ejemplo, cáncer de colon, cáncer gástrico, carcinoma hepatocelular, cáncer de mama, meduloblastoma, melanoma, cáncer de pulmón no microcítico, adenocarcinoma pancreático y cáncer de próstata (Waalder y otros, 2012, Cancer Res., 72(11): 2822–2832). En particular, las mutaciones truncadas de un APC supresor de tumores son las alteraciones genéticas más prevalentes en los carcinomas colorrectales (Miyaki y otros, 1994, Cancer Res., 54: 3011–3020). Además, se han identificado mutaciones Axin1 y Axin2 en pacientes con hepatocarcinomas y carcinomas colorrectales (Taniguchi y otros, 2002, Oncogene, 21: 4863–4871; Liu y otros, 2000, Nat. Genet., 26: 146–147). Estas mutaciones somáticas dan como resultado una estabilización independiente de Wnt de β -catenina y la activación constitutiva de la transcripción mediada por β -catenina. Además, la actividad de la vía Wnt desregulada también se ha implicado en muchas otras enfermedades no cancerosas, incluyendo osteoporosis, osteoartritis, enfermedad renal poliquística, fibrosis pulmonar, diabetes, esquizofrenia, enfermedades vasculares, enfermedades cardíacas, enfermedades proliferativas no oncogénicas, enfermedades neurodegenerativas tal como la enfermedad de Alzheimer, etc.

Las terapias dirigidas y que pueden corregir la desregulación de la vía de señalización de Wnt se han implicado en afecciones tales como defectos de densidad ósea, enfermedad coronaria, enfermedad de Alzheimer de inicio tardío, vitreoretinopatía exudativa familiar, angiogénesis retiniana, tetraamelia, regresión del conducto de Muellerian y virilización, síndrome de Serkal, diabetes tipo 2, síndrome de Fuhrmann, displasia esquelética, hipoplasia dérmica focal y defectos del tubo neural. Aunque la introducción se ha centrado en la relevancia de la señalización de Wnt en el cáncer, la vía de señalización de Wnt es de fundamental importancia en una amplia gama de enfermedades humanas, no necesariamente se limita a los ejemplos proporcionados anteriormente con fines ilustrativos.

Mientras tanto, recientemente se ha informado que los niveles intracelulares de axina están influenciados por miembros de la familia de poli(ADP-ribosa) polimerasa, tanquirasa-1 y tanquirasa-2 (también conocidas como PARP5a y PARP5b) (Nature Chemical Biology, 2009, 5: 100; Nature, 2009, 461: 614). Las enzimas tanquirasa son capaces de formar poli-ADP ribosilato (PARsilato) axina, que marca esta proteína para su posterior ubiquitinación y degradación proteosómica. Por lo tanto, se esperaría que en presencia de un inhibidor de la actividad catalítica de la tanquirasa, la concentración de proteína axina aumentara, lo que daría como resultado una mayor concentración del complejo de destrucción, una disminución de la concentración de β -catenina intracelular no fosforilada y una disminución de la señalización de Wnt. Un inhibidor de la tanquirasa-1 y -2 también se esperaría que tuviera un efecto sobre otras funciones biológicas de las proteínas de la tanquirasa (por ejemplo, protección del extremo cromosómico (telómero), capacidad de respuesta a la insulina y ensamblaje del huso durante la mitosis) (Chang y otros, 2005, Biochem. J., 391: 177–184; Chi y otros, 2000, J. Biol. Chem., 275: 38437–38444; Bae y otros, 2003, J. Biol. Chem., 278: 5195–5204).

Divulgación de la invención

Problema técnico

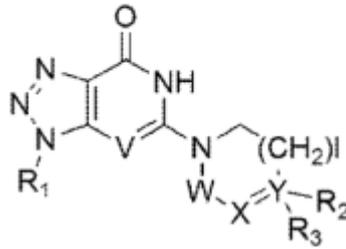
Existen necesidades constantes de nuevos agentes terapéuticos que puedan usarse para el cáncer y las afecciones hiperproliferativas. Por lo tanto, los inventores de la presente invención han investigado para diseñar y desarrollar nuevos compuestos farmacéuticos que puedan inhibir o modular la actividad de las enzimas tanquirasa que son miembros de la familia PARP y regular la actividad Wnt. Como resultado, descubrieron que los derivados de triazolopirimidinona o triazolopirimidinona recientemente diseñados y sintetizados representados por la Fórmula química 1 pueden inhibir o regular la actividad de la tanquirasa y han completado la presente invención:

65

[Fórmula química 1]

5

10



15

Solución técnica

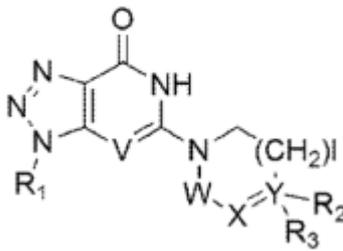
20

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 representado por la Fórmula química 1, un tautómero del mismo, un estereoisómero del mismo y su mezcla, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

[Fórmula química 1]

25

30



35

en donde

V es N o CH;

40

R₁ es hidrógeno, o C₁₋₆ alquilo;

W es CH₂;

X es CHR₄;

45

Y es N o C;

50

es un enlace simple o un enlace doble, determinado por X y Y;

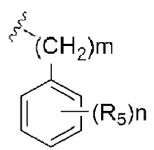
l es 1;

R₂ es ninguno, hidrógeno o hidroxilo;

55

R₃ es

60



o heteroarilo;

65

R₄ es ninguno o hidrógeno;

ES 2 763 566 T3

- m es 0, o 1;
- n es 0, 1, 2, o 3;
- 5 cada uno de R₅ es independientemente halo, C₂₋₆ alquenilo, C₁₋₆ hidroxialquilo, o -Z-(CH₂)_p-R₆;
- p es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;
- Z es -O-, o ninguno;
- 10 R₆ es hidroxilo, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₃ alcoxi-C₁₋₃ alquilo, C₅₋₁₀ arilo, carboxi, C₁₋₆ dihidroxialquilo, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo, heterociclilo, heteroarilo, -O-(C=O)-R₈, -(C=O)-R₈, -OR₈, -COOR₈, o -NR₉R₁₀;
- 15 R₈ es hidrógeno, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ aminoalquilo, o heterociclilo;
- cada uno de R₉ y R₁₀ es independientemente hidrógeno, C₁₋₆ alquilo, o C₁₋₃ alcoxi-C₁₋₃ alquilo;
- 20 cada uno de los heteroarilos es un anillo simple de 5 a 10 miembros que contiene uno o más átomos de nitrógeno, y cada uno de los heterociclilos es un anillo simple de 3 a 10 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O, y una combinación de los mismos;
- cada uno de los heterociclilos opcionalmente puede estar sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en C₁₋₆ alquilo, hidroxilo, oxo, y amino; y
- 25 cada uno de los arilos y heteroarilos puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres C₁₋₆ alquilo.
- Preferentemente, en la Fórmula química 1,
- 30 m es 0; y
- n es 1, 2 o 3,
- o un tautómero del mismo, un estereoisómero del mismo o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 35 Preferentemente, en la Fórmula química 1,
- m es 0; y
- 40 n es 1, 2 o 3,
- o un tautómero del mismo, un estereoisómero del mismo o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 45 Preferentemente, en la Fórmula química 1,
- cada uno de los arilos es fenilo o naftilo;
- 50 cada uno de los heteroarilos es seleccionado del grupo que consiste en tetrazolilo, imidazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidilo, triazinilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, y pirazinilo; y
- cada uno de los heterociclilos es seleccionado del grupo que consiste en tetrahidropiraniilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, dihidropiraniilo, dioxaniilo, dioxolaniilo, imidazolidinilo, oxetaniilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, oxopiperidinilo, oxopirrolidinilo y oxo-oxazolidinilo,
- 55 o un tautómero del mismo, un estereoisómero del mismo o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 60 Preferentemente, en la Fórmula química 1,
- cada uno de los arilos es fenilo o naftilo;
- 65 cada uno de los heteroarilos es seleccionado del grupo que consiste en tetrazolilo, imidazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidilo, triazinilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, y pirazinilo; y

cada uno de los heterociclos es seleccionado del grupo que consiste en tetrahidropiraniolo, tetrahydrofuranilo, dihydrofuranilo, dihydropiraniolo, dioxanilo, dioxolanilo, imidazolidinilo, oxetanilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, oxopiperidinilo, oxopirrolidinilo y oxo-oxazolidinilo,

5 o un tautómero del mismo, un estereoisómero del mismo o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Preferentemente, en la Fórmula química 1,

10 cada uno de los arilos es fenilo;

cada uno de los heteroarilos es tetrazolilo o imidazolilo; y

15 cada uno de los heterociclos es tetrahydrofuranilo, oxetanilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo,

o un tautómero del mismo, un estereoisómero del mismo o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Preferentemente, en la Fórmula química 1,

20 cada uno de los heterociclos es tetrahydrofuranilo, oxetanilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, 4-metilpiperazinilo, 4-metil-2-oxopiperazinilo, 3-hidroxi-pirrolidinilo, 2-hidroximetilpirrolidinilo, N-metilpirrolidinilo, 4-hidroxi-piperidinilo, 4-hidroxi-4-metilpiperidinilo, 4-aminopiperidinilo, 2-oxopiperidinilo, o 2,6-dimetilpiperidinilo, o un tautómero del mismo, un estereoisómero del mismo o una mezcla del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Más preferentemente, el compuesto es

1)

30 5-(4-(2-fluorofenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona,

2)

35 5-(4-(2,6-difluoro-4-(2-metoxietoxi)fenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona,

3)

5-(4-(4-(benciloxi)-2,6-difluorofenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona,

40 4)

5-(4-(2,6-difluoro-4-(2-morfolinoetoxi)fenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona,

5) 45

5-(4-(2,6-difluoro-4-(2-(piperidin-1-il)etoxi)fenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona,

6)

50 5-(4-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)-2,6-difluorofenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona,

7)

5-(4-(2,6-difluoro-4-(2-hidroxietoxi)fenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona,

55

8)

acetato de 2-(3,5-difluoro-4-(4-(3-metil-7-oxo-6,7-dihidro-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)piperazin-1-il)fenoxi)etilo,

60

9)

5-(4-(2,6-difluoro-4-isopropoxifenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona,

65

10)

ES 2 763 566 T3

- cloruro de (R)-2-(3,5-difluoro-4-(4-(3-metil-7-oxo-6,7-dihidro-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)piperazin-1-il)fenoxi)etoxi)-1-oxopropan-2-aminio,
 5 11)
- cloruro de (S)-2-(3,5-difluoro-4-(4-(3-metil-7-oxo-6,7-dihidro-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)piperazin-1-il)fenoxi)etoxi)-1-oxopropan-2-aminio,
 10 12)
- 5-(4-(4-(2,3-dihidroxi)propoxi)-2,6-difluorofenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona,
 13)
- 5-(4-(2,6-difluoro-4-(morfolinometil)fenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona,
 14)
- 5-(4-(2,6-difluoro-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona,
 20 15)
- 5-(4-(2,6-difluoro-4-(oxetan-3-iloxi)fenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona,
 25 16)
- 5-(4-(4-(1-cloro-3-hidroxi)propan-2-iloxi)-2,6-difluorofenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona,
 30 17)
- 5-(4-(2,6-difluoro-4-(1-hidroxi)etil)fenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona,
 35 18)
- 5-(4-(2,6-difluoro-4-(1-metoxi)etil)fenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona,
 40 19)
- ácido 6-(3,5-difluoro-4-(4-(3-metil-7-oxo-6,7-dihidro-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)piperazin-1-il)fenoxi)hexanoico,
 20)
- 5-(4-(2,6-difluoro-4-(((2-metoxi)etil)(metil)amino)metil)fenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona,
 45 21)
- 5-(4-(2,6-difluorofenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona,
 50 22)
- 3-metil-5-(4-(2,4,6-trifluorofenil)piperazin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona,
 55 23)
- 5-(4-(4-(1,2-dihidroxi)etil)-2,6-difluorofenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona,
 60 24)
- 5-(4-(4-(2,3-dihidroxi)propil)-2,6-difluorofenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona,
 65 25)

ES 2 763 566 T3

- 5–(4–(2,6–difluoro–4–(2–metoxietoksi)fenil)–4–idrossipiperidin–1–il)–3–metil–3H–[1,2,3]triazolo[4,5–d]pirimidin–7(6H)–ona,
 26)
- 5 5–(4–(1H–tetrazol–5–il)piperidin–1–il)–3–metil–3H–[1,2,3]triazolo[4,5–d]pirimidin–7(6H)–ona,
 27)
- 10 5–(4–(2,6–difluoro–4–(2–metoxietilamino)fenil)piperazin–1–il)–3–metil–3H–[1,2,3]triazolo[4,5–d]pirimidin–7(6H)–ona,
 28)
- 5–(4–(2,6–difluoro–4–vinilfenil)piperazin–1–il)–3–metil–3H–[1,2,3]triazolo[4,5–d]pirimidin–7(6H)–ona,
 29)
- 15 3–metil–5–(4–(1–metil–1H–tetrazol–5–il)piperidin–1–il)–3H–[1,2,3]triazolo[4,5–d]pirimidin–7(6H)–ona,
 30)
- 20 3–metil–5–(4–(2–metil–2H–tetrazol–5–il)piperidin–1–il)–3H–[1,2,3]triazolo[4,5–d]pirimidin–7(6H)–ona,
 31)
- 5–(4–(2,6–difluoro–4–(2–(pirrolidin–1–il)etoksi)fenil)piperazin–1–il)–3–metil–3H–[1,2,3]triazolo[4,5–d]pirimidin–7(6H)–ona,
 32) 5–(4–(2,6–difluoro–4–(2–(4–metilpiperazin–1–il)etoksi)fenil)piperazin–1–il)–3–metil–3H–[1,2,3]triazolo[4,5–
 d]pirimidin–7(6H)–ona,
 33)
- 30 5–(4–(2,6–difluoro–4–(3–(piperidin–1–il)propoksi)fenil)piperazin–1–il)–3–metil–3H–[1,2,3]triazolo[4,5–d]pirimidin–7(6H)–
 ona,
 34)
- 35 5–(4–(4–(bis(2–metoxietil)amino)–2,6–difluorofenil)piperazin–1–il)–3–metil–3H–[1,2,3]triazolo[4,5–d]pirimidin–7(6H)–
 ona,
 35) 5–(4–(2,6–difluoro–4–(2–oxo–2–(piperidin–1–il)etoksi)fenil)piperazin–1–il)–3–metil–3H–[1,2,3]triazolo[4,5–d]pirimidin–
 7(6H)–ona,
 36) 5–(4–(2,6–difluoro–4–(2–oxo–2–(pirrolidin–1–il)etoksi)fenil)piperazin–1–il)–3–metil–3H–[1,2,3]triazolo[4,5–d]pirimidin–
 7(6H)–ona,
 37)
- 45 5–(4–(4–(2–aminoetoksi)–2,6–difluorofenil)piperazin–1–il)–3–metil–3H–[1,2,3]triazolo[4,5–d]pirimidin–7(6H)–ona,
 38) 5–(4–(2,6–difluoro–4–(2–(4–metil–2–oxopiperazin–1–il)etoksi)fenil)piperazin–1–il)–3–metil–3H–[1,2,3]triazolo[4,5–
 d]pirimidin–7(6H)–ona,
 39) 5–(4–(4–(2–(4–aminopiperidin–1–il)etoksi)–2,6–difluorofenil)piperazin–1–il)–3–metil–3H–[1,2,3]triazolo[4,5–
 d]pirimidin–7(6H)–ona,
 40)
- 55 5–(4–(2,6–difluoro–4–(3–metoxipropil)fenil)piperazin–1–il)–3–metil–3H–[1,2,3]triazolo[4,5–d]pirimidin–7(6H)–ona,
 41) 5–(4–(2,6–difluoro–4–(2–(3–idrossipirrolidin–1–il)etoksi)fenil)piperazin–1–il)–3–metil–3H–[1,2,3]triazolo[4,5–
 d]pirimidin–7(6H)–ona,
 42) 5–(4–(2,6–difluoro–4–(2–(4–idrossipiperidin–1–il)etoksi)fenil)piperazin–1–il)–3–metil–3H–[1,2,3]triazolo[4,5–
 d]pirimidin–7(6H)–ona,
 43)
- 65

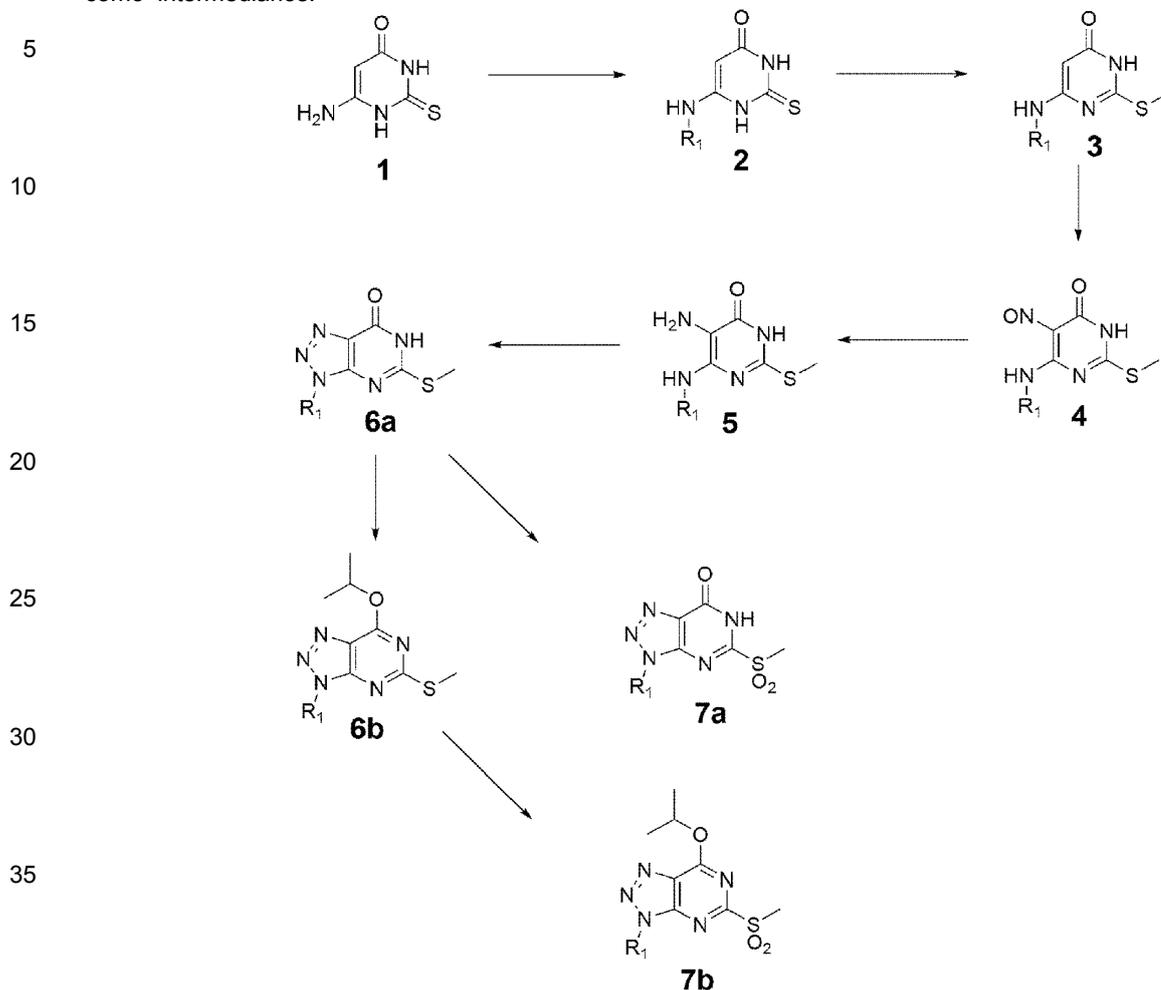
ES 2 763 566 T3

- 5-(4-(2,6-difluoro-4-(2-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)etoxi)fenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona,
44)
- 5 5-(4-(2,6-difluoro-4-(2-metoxietoxi)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona,
45)
- 10 5-(4-(2,6-difluoro-4-(2-metoxietoxi)fenil)piperidin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona,
46)
- 15 5-(4-(2,6-difluoro-4-(2-(2-oxopiperidin-1-il)etoxi)fenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona,
47)
- 20 5-(4-(4-(2-etoxietoxi)-2,6-difluorofenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona,
48)
- 25 5-(4-(4-(2-(cis-2,6-dimetilpiperidin-1-il)etoxi)-2,6-difluorofenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona,
49)
- 30 5-(4-(4-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etoxi)-2,6-difluorofenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona,
50)
- 35 5-(4-(4-(2-(dietilamino)etoxi)-2,6-difluorofenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona,
51)
- 40 5-(4-(4-(2-(1H-imidazol-1-il)etoxi)-2,6-difluorofenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona,
52)
- 45 5-(4-(2,6-difluoro-4-((tetrahidrofuran-2-il)metoxi)fenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona,
53)
- 50 6-(4-(2,6-difluoro-4-(2-metoxietoxi)fenil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,
54)
- 55 6-(4-(2,6-difluoro-4-(2-morfolinoetoxi)fenil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,
55)
- 60 6-(4-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)-2,6-difluorofenil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,
56)
- 65 6-(4-(2,6-difluoro-4-(2-hidroxietoxi)fenil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,
57)
- 65 58) clorhidrato de (S)-2-(3,5-difluoro-4-(4-(1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-6-il)piperazin-1-il)fenoxi)etil-2-aminopropanoato,

- 59)
6-(4-(4-(2,3-dihidroxipropoxi)-2,6-difluorofenil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,
- 5 60)
6-(4-(2,6-difluoro-4-(morfolinometil)fenil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,
- 61)
10 6-(4-(2,6-difluoro-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,
- 62)
15 6-(4-(2,6-difluoro-4-(oxetan-3-iloxi)fenil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,
- 63)
20 6-(4-(2,6-difluoro-4-(1-hidroxietil)fenil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,
- 64)
25 6-(4-(2,6-difluoro-4-(1-metoxietil)fenil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,
- 65) 6-(4-(2,6-difluoro-4-(((2-metoxi etil)(metil)amino)metil)fenil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,
- 66)
30 1-metil-6-(4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)piperidin-1-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,
- 67)
35 6-(4-(2,6-difluoro-4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,
- 68) 6-(4-(2,6-difluoro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,
- 40 69)
6-(4-(2,6-difluoro-4-(3-(piperidin-1-il)propoxi)fenil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,
- 45 70) 6-(4-(2,6-difluoro-4-(2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,
- 71)
50 6-(4-(4-(2-aminoetoxi)-2,6-difluorofenil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,
- 72) 6-(4-(4-(2-(4-aminopiperidin-1-il)etoxi)-2,6-difluoro fenil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona, o
- 55 73)
5-(4-(2,6-difluoro-4-(2-metoxietoxi)fenil)piperazin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona.

60 Por ejemplo, el compuesto de la presente invención puede sintetizarse a partir de 6-amino-2-tioxo-2,3-dihidropirimidin-4(1H)-ona o 4-amino-6-tioxo-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona a través de una serie de reacciones. El siguiente esquema de reacción se presenta como un método de preparación ilustrativo del compuesto de la presente invención. Sin embargo, el método para preparar el compuesto de la presente invención no está limitado al mismo y se puede emplear un método conocido en la técnica con la modificación apropiada, si es necesario.

Primero, a través de una serie de reacciones que se describen a continuación, 5-(metilsulfonyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona (7a); o 7-isopropoxi-5-(metilsulfonyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (7b) puede sintetizarse como intermediarios.



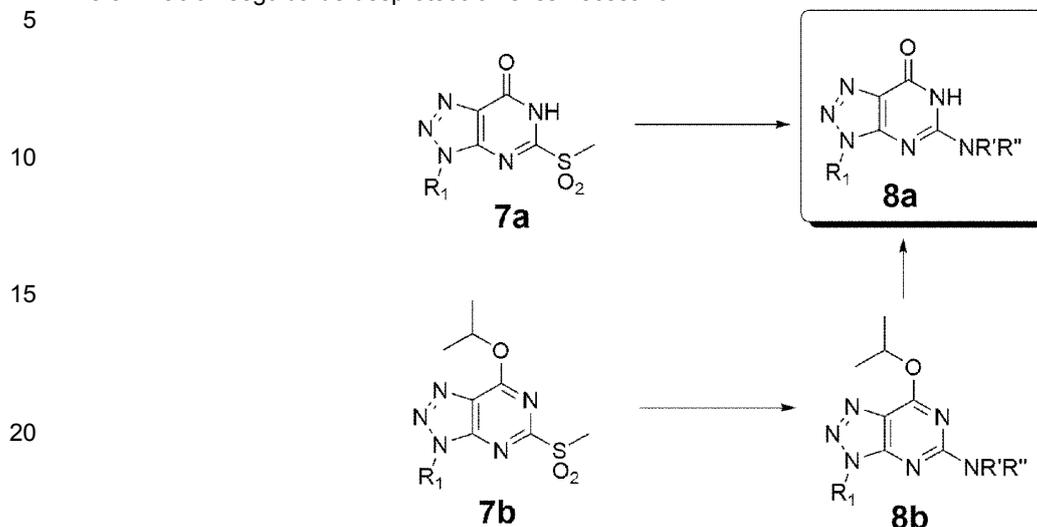
En el esquema de reacción anterior, R_1 es es como se define en la Fórmula química 1.

Primero, 6-amino-2-tioxo-2,3-dihidropirimidin-4(1H)-ona (1), un compuesto de dihidropirimidinona que contiene un grupo amino y un grupo tioxo, reacciona con un cloruro de alquilamonio en un disolvente de N-metilformamida para introducir un sustituyente R_1 al grupo amino. Preferentemente, la reacción puede llevarse a cabo durante 2 h bajo reflujo, y la reacción puede omitirse cuando R_1 es hidrógeno. El producto (2) reacciona con sulfato de dimetilo en una solución acuosa en presencia de KOH para formar un derivado de metiltio (3) en el que se introduce un grupo metilo en el grupo tioxo. Preferentemente, esta reacción puede realizarse a ta durante 2 h. Posteriormente, el derivado de metiltio del compuesto de dihidropirimidinona (3) reacciona con nitrito de sodio en ácido acético para introducir un grupo nitroso (4), y el grupo nitroso introducido se reduce a un grupo amino usando sulfuro de amonio (5). Preferentemente, esta reacción puede llevarse a cabo a 90°C durante 1 h. El compuesto resultante, que incluye un grupo amino y otro grupo amino sustituido o no sustituido con R_1 , que son adyacentes entre sí, reacciona además con nitrito de sodio para inducir la ciclación entre los grupos amino adyacentes. Preferentemente, esta reacción puede llevarse a cabo a ta en presencia de ácido clorhídrico. La estructura original del compuesto de la presente invención, triazolopirimidinona (6a), que tiene una forma fusionada entre un triazolo con un nitrógeno no sustituido o sustituido con R_1 y una pirimidinona, es oxidado, por ejemplo, con el agente oxidante Oxone® en una mezcla disolvente de THF y agua para convertir el grupo metiltio en un grupo metilsulfonyl y se obtiene un intermediario 7a. Alternativamente, la triazolopirimidinona (6a) reacciona con el yoduro de isopropilo en DMF como disolvente en presencia de CsF para introducir un grupo de isopropilo en un grupo cetona y se obtiene un compuesto 6b. Posteriormente, el compuesto reacciona con ácido meta-cloroperoxibenzoico (mCPBA) en cloruro de metileno como disolvente para convertir el grupo metiltio en un grupo metilsulfonyl y se obtiene un intermediario 7b.

Después de que el intermediario (7a o 7b) que constituye la estructura original del compuesto de la presente invención se sintetiza como se describió anteriormente, se introduce un sustituyente que sustituye al grupo metilsulfonyl al llevar a cabo además una o más reacción(es) conocidas en la técnica.

65

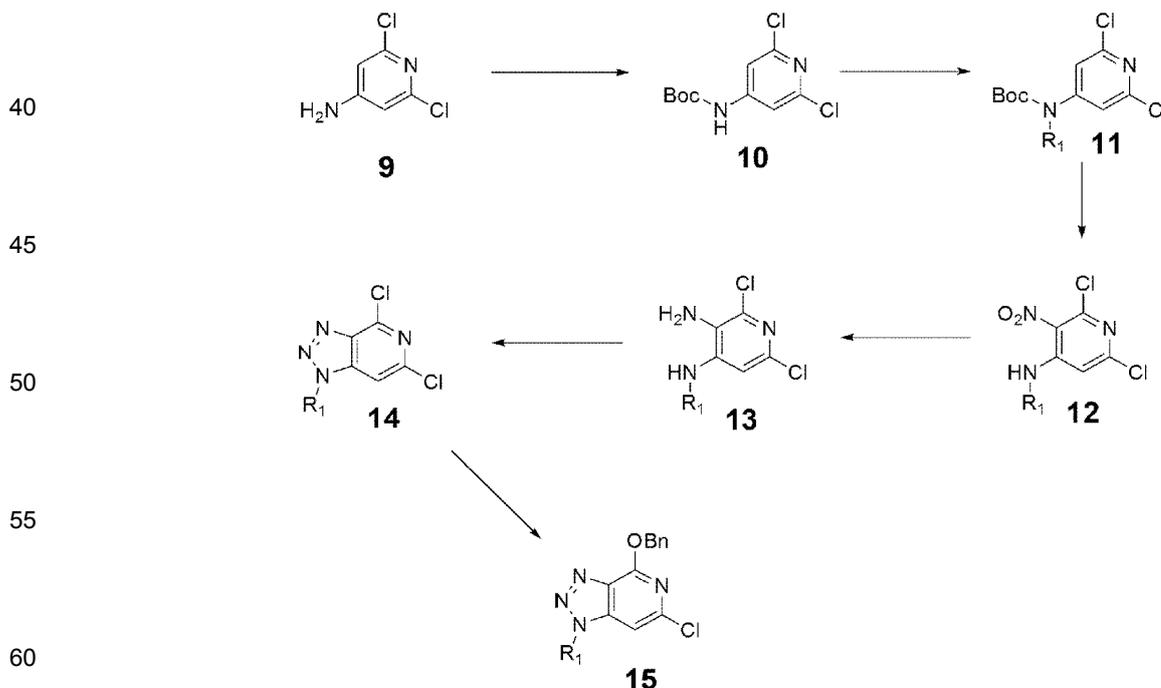
Por ejemplo, cuando el sustituyente que reemplaza al grupo metilsulfonilo es un grupo amina, el compuesto derivado de triazolopirimidinona (8a) como el compuesto objetivo de la presente invención puede obtenerse del compuesto intermediario (7a o 7b) por aminación de acuerdo con el siguiente esquema de reacción y, opcionalmente, llevando a cabo la aminación seguida de desprotección si es necesario.



Preferentemente, la aminación puede llevarse a cabo cuando se provoca que el intermediario reaccione con un compuesto de amina que contiene un sustituyente adecuado para el compuesto objetivo deseado, DIPEA, en un disolvente alcohólico (isopropanol o etanol). Preferentemente, para un compuesto que contiene un grupo lactama, la reacción puede llevarse a cabo a 150 °C durante 0,5 h y, para un compuesto que contiene un grupo isopropilo como grupo protector, la reacción puede llevarse a cabo durante 2 h bajo reflujo en un recipiente sellado.

Preferentemente, la desprotección se puede lograr mediante la eliminación del grupo isopropilo por reacción con AcOH que contiene ácido clorhídrico concentrado.

Además, a través de una serie de reacciones que se describen a continuación, la 4-(benciloxi)-6-cloro-1-metil-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina (15) puede ser sintetizado como un intermediario.



En el esquema de reacción anterior, R₁ es es como se define en la Fórmula química 1.

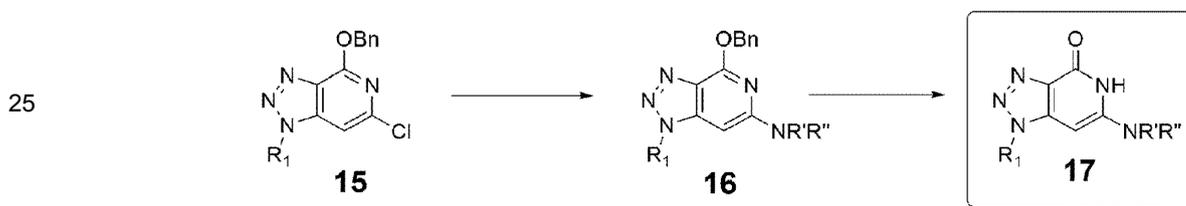
Primero, la 4-amino-2,6-dicloropiridina (9) reacciona con dicarbonato de di-terc-butilo en presencia de 4-dimetilaminopiridina en THF para introducir un grupo protector al grupo amino. Preferentemente, la reacción puede llevarse a cabo a 60°C a 70°C durante 23 h. El producto (10) reacciona con NaH y metilioduro en una mezcla de DMF/THF para formar un derivado de piridina (11) en el que se introduce un grupo metilo al grupo amino. La reacción puede omitirse

cuando R_1 es hidrógeno. Preferentemente, la reacción puede llevarse a cabo a 0°C a ta durante 2 h. Luego, se puede introducir un grupo nitro (12) en el derivado de piridina (11) usando ácido sulfúrico y ácido nítrico, y reducirlo a un grupo amino (13) mediante 5% Pt/C(S). Preferentemente, la reacción puede llevarse a cabo a ta durante 4 h. El compuesto resultante que incluye un grupo amino vecino y otro grupo amino no sustituido o sustituido con R_1 , reacciona además con nitrito de sodio para inducir la ciclación entre los dos grupos amino vecinos. Preferentemente, la reacción puede llevarse a cabo a 0°C a ta en presencia de ácido clorhídrico.

El derivado de dicloro (14) reacciona con NaH y alcohol bencílico en disolvente DMF para introducir un grupo bencilo selectivamente en una de las posiciones cloro. Por lo tanto, una parte de una estructura original del compuesto de la presente invención, la triazolopiridina (15) puede obtenerse como un anillo fusionado de un triazol sustituido con R_1 en un átomo de nitrógeno y una piridina sustituida con un grupo cloro.

Después de que el intermedio (15) que constituye la estructura original del compuesto de la presente invención se sintetiza como se describió anteriormente, se introduce un sustituyente que reemplaza un grupo cloro llevando a cabo una o más reacciones conocidas en la técnica.

Por ejemplo, cuando el sustituyente que reemplaza un grupo cloro es un grupo amina, el compuesto derivado de triazolopiridinona (17) como el compuesto objetivo de la presente invención puede obtenerse del compuesto intermedio (15) por aminación de acuerdo con el siguiente esquema de reacción y, opcionalmente, llevando a cabo la desprotección después de la aminación si es necesario.



30 Preferentemente, la aminación se puede llevar a cabo mediante la aminación de Buchwald-Hartwig del intermedio para reaccionar con un compuesto de amina que contiene un sustituyente adecuado para el compuesto objetivo deseado, en disolvente de dioxano o tolueno. Preferentemente, la reacción puede llevarse a cabo a 110°C durante 12 h a 24 h.

35 Preferentemente, la desprotección se puede lograr mediante hidrogenación en metanol bajo un catalizador de Pd/C al 10% para eliminar un grupo bencilo.

40 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para tratar o prevenir una enfermedad relacionada con la tanquirasa, que contiene el compuesto de la presente invención, un tautómero del mismo, un estereoisómero del mismo y su mezcla, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un ingrediente activo.

45 Preferentemente, el compuesto de la presente invención, el tautómero del mismo, el estereoisómero del mismo y su mezcla, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden exhibir actividad inhibidora de tanquirasa 1, tanquirasa 2 o ambas. Preferentemente, una composición farmacéutica que comprenda el compuesto de la presente invención como ingrediente activo puede usarse útilmente para la prevención o el tratamiento de un cáncer, esclerosis múltiple (MS), una enfermedad cardiovascular, lesión del sistema nervioso central y una enfermedad inflamatoria. El cáncer puede seleccionarse del grupo que consiste en un cáncer de cabeza, cuello, ojos, boca, garganta, esófago, bronquios, laringe, faringe, tórax, huesos, pulmones, colon, recto, estómago, próstata, vejiga, útero, cuello uterino, mama, ovarios, testículos u otros órganos reproductivos, piel, tiroides, sangre, ganglios linfáticos, riñones, hígado, páncreas, cerebro o sistema nervioso central, un tumor sólido, un tumor de diseminación hemática, etc. Preferentemente, la enfermedad relacionada con la tanquirasa que puede prevenirse o tratarse usando la composición farmacéutica de la presente invención puede ser cáncer colorrectal que incluye cáncer de colon y cáncer de recto, cáncer de mama, cáncer de pulmón o neoplasia hematológica, aunque no se limita a los mismos.

55 El compuesto de la presente invención puede existir en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Una sal de adición de ácido formada por un ácido libre farmacéuticamente aceptable es útil como la sal. El término "sal farmacéuticamente aceptable" usado en la presente invención se refiere a cualquier sal de adición orgánica o inorgánica del compuesto representado por la Fórmula química 1 que está en una tal concentración que es relativamente no tóxica para un paciente y tiene una acción eficaz inofensiva, y los efectos secundarios adversos de la sal no contrarrestan los beneficios del compuesto.

60 La sal de adición de ácido puede prepararse de acuerdo con un método comúnmente empleado, por ejemplo, disolviendo el compuesto en una cantidad en exceso de una solución ácida acuosa y precipitando la sal usando un disolvente orgánico miscible en agua, por ejemplo, metanol, etanol, acetona o acetonitrilo. Después de calentar el compuesto con un ácido equimolar o alcohol (por ejemplo, éter monometílico de glicol) en agua, la mezcla se puede secar por evaporación, o la sal precipitada se puede filtrar por succión.

65

Aquí, un ácido libre puede ser un ácido orgánico o un ácido inorgánico. Como un ácido inorgánico, se puede usar ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido estánnico, etc. y, como un ácido orgánico se puede usar, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido maleico, ácido succínico, ácido oxálico, ácido benzoico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido mandélico, ácido propiónico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido glicólico, ácido glucónico, ácido galacturónico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido glucurónico, ácido aspártico y ascórbico, pueden usarse ácido carbónico, ácido vanílico, ácido yodhídrico, etc., aunque no se limitan a los mismos.

Además, se puede preparar una sal metálica farmacéuticamente aceptable usando una base. Se puede obtener una sal de metal alcalino o una sal de metal alcalinotérreo, por ejemplo, al disolver el compuesto en una cantidad en exceso de una solución de hidróxido de metal alcalino o de hidróxido de metal alcalinotérreo, filtrando una sal del compuesto no disuelto y luego evaporando y secando el filtrado. Preferentemente, como la sal metálica, la sal de sodio, potasio o calcio puede ser farmacéuticamente adecuada, aunque no está limitada a la misma. Además, se puede obtener una sal de plata correspondiente haciendo reaccionar la sal de metal alcalino o alcalinotérreo con una sal de plata apropiada (por ejemplo, nitrato de plata).

A menos que se especifique lo contrario, la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la presente invención incluye una sal ácida o básica plausible del compuesto de Fórmula química 1. Por ejemplo, la sal farmacéuticamente aceptable incluye sales de sodio, calcio y potasio que tienen un hidróxido. Además, las sales de hidrobromuro, sulfato, sulfato de hidrógeno, fosfato, fosfato de hidrógeno, fosfato de dihidrógeno, acetato, succinato, citrato, tartrato, lactato, mandelato, metanosulfonato (mesilato) y p-toluenosulfonato (tosilato) que tienen un grupo amino pueden incluirse como otras sales farmacéuticamente aceptables. Estas se pueden preparar por métodos de preparación de sal conocidos en la técnica.

La sal farmacéuticamente aceptable de derivado de triazolopirimidinona o triazolopiridinona de la presente invención puede ser cualquier sal farmacéuticamente aceptable de derivados de triazolopirimidinona o triazolopiridinona que exhiban actividad inhibitoria contra tanquirasa 1 y/o tanquirasa 2, que es equivalente a la de los compuestos derivados de triazolopirimidinona o triazolopiridinona, sin limitación.

En la presente invención, el término "prevención" se refiere a cualquier acto de inhibición o retraso del inicio, desarrollo y recurrencia de enfermedades relacionadas con la tanquirasa mediante la administración de la composición de la presente invención, y el término "tratamiento" se refiere a cualquier acto de mejora o corregir los síntomas de las enfermedades administrando la composición de la presente invención.

Dado que la composición de la presente invención puede prevenir o tratar la enfermedad relacionada con la tanquirasa al inhibir la actividad de la tanquirasa 1 y/o la tanquirasa 2 y, por lo tanto, regular la proliferación y/o metástasis de la muerte celular, puede usarse de manera útil para prevenir o tratar una enfermedad inducida por la actividad anormal de la tanquirasa 1 y/o tanquirasa 2.

Preferentemente, la composición farmacéutica según la presente invención puede contener de 0,1% en peso a 75% en peso, más preferentemente de 1% en peso a 50% en peso, del compuesto representado por la Fórmula química 1, el tautómero del mismo, el estereoisómero del mismo y su mezcla, o el sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo, basado en el peso total de la composición.

La composición de la presente invención puede contener además un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, y puede prepararse en diversas formulaciones que incluyen formulaciones orales tales como polvo, gránulo, tableta, cápsula, suspensión, emulsión, jarabe, aerosol, etc., solución de inyección estéril, etc., de acuerdo con los métodos comúnmente empleados. Se puede administrar por vía oral o por diversas vías, incluidas las vías intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, rectal y tópica. Los ejemplos del portador, excipiente o diluyente adecuado que puede estar contenido en la composición pueden incluir lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, xilitol, eritritol, maltitol, almidón, goma de acacia, alginato, gelatina, fosfato de calcio, silicato de calcio, celulosa, metilcelulosa, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, agua, hidroxibenzoato de metilo, hidroxibenzoato de propilo, talco, estearato de magnesio, aceite mineral, etc. Además, la composición de la presente invención puede contener también una carga, un antiagregante, un lubricante, un agente humectante, una fragancia, un emulsionante, un conservante, etc.

Las formulaciones sólidas para administración oral pueden incluir tabletas, píldoras, polvos, gránulos, cápsulas, etc. Estas formulaciones sólidas se pueden preparar mezclando al menos un excipiente, por ejemplo, almidón, carbonato de calcio, sacarosa, lactosa, gelatina, etc., en la composición. Además de un excipiente simple, se puede usar un lubricante como el estearato de magnesio y el talco.

Las formulaciones líquidas para administración oral pueden ejemplificarse mediante suspensión, solución para aplicación interna, emulsión, jarabe, etc. Además de un diluyente simple de uso común tal como agua y parafina líquida, se pueden incluir varios excipientes tales como un agente humectante, un edulcorante, un aromático, un conservante, etc.

Las formulaciones para administración parenteral pueden incluir solución acuosa esterilizada, solución no acuosa, suspensión, emulsión, liofilizado y supositorio. Para la solución o suspensión no acuosa, se puede usar propilenglicol, polietilenglicol, aceite vegetal tal como aceite de oliva, éster inyectable tal como oleato de etilo, etc. Como base para el supositorio, se pueden usar Witepsol, macrogol, Tween 61, manteca de cacao, manteca de laurina, glicerogelatina, etc.

Entre tanto, las formulaciones inyectables pueden contener aditivos comúnmente usados como un solubilizante, un agente isotonzante, un agente de suspensión, un emulsionante, un estabilizador, un conservante, etc.

5 La composición de la presente invención se administra en una cantidad farmacéuticamente eficaz. En la presente invención, el término "cantidad farmacéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad que es suficiente para tratar una enfermedad en una relación beneficio/riesgo razonable aplicable para tratamiento médico sin causar efectos secundarios. El nivel de dosificación eficaz puede determinarse en función del estado de salud de un paciente, un tipo de enfermedad y la gravedad de la misma, actividad del fármaco, sensibilidad al fármaco, método de administración, tiempo de administración, ruta de administración, tasa de excreción, período de tratamiento, fármacos usados en combinación o simultáneamente y otros factores bien conocidos en el campo de la medicina. La composición de la presente invención puede administrarse como un agente terapéutico independiente o en combinación con otro(s) agente(s) terapéutico(s) de forma secuencial o simultánea. Además, se puede administrar en forma de dosis única o multidosis. Es importante administrar una cantidad que pueda derivar los efectos máximos con la cantidad mínima sin efectos secundarios en consideración de todos los factores descritos anteriormente, que pueden ser fácilmente determinados por los expertos en la técnica.

20 Específicamente, la cantidad eficaz del compuesto en la composición de la presente invención puede variar dependiendo de la edad, el sexo y el peso corporal de un paciente. En general, se puede administrar una cantidad de 1 mg a 100 mg, preferentemente de 5 mg a 60 mg, por kg de peso corporal una vez al día, una vez cada dos días o de 1 a 3 veces al día. Sin embargo, dado que la dosis de administración puede aumentarse o disminuirse dependiendo de la ruta de administración, la gravedad de la enfermedad, el sexo, el peso corporal y la edad, etc., esta no limita el alcance de la presente invención de ninguna manera.

25 La presente descripción también proporciona un método para prevenir o tratar una enfermedad relacionada con la tanquirasa de un sujeto, que incluye administrar el compuesto representado por la Fórmula química 1, el tautómero del mismo, el estereoisómero del mismo y su mezcla, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo al sujeto que lo necesite.

30 En la presente invención, el término "sujeto" se refiere a un animal en el que se ha producido o es probable que ocurra una enfermedad relacionada con la tanquirasa, incluidos humanos, monos, vacas, caballos, ovejas, cerdos, pollos, pavos, codornices, gatos, perro, ratón, rata, conejo o conejillo de indias. La enfermedad puede prevenirse o tratarse eficazmente mediante la administración al sujeto de la composición farmacéutica de la presente invención. La composición farmacéutica de la presente invención puede administrarse en combinación con el agente terapéutico existente.

35 En la presente invención, el término "administración" se refiere a la introducción de una sustancia deseada a un paciente de cualquier manera apropiada. La composición de la presente invención puede administrarse a través de cualquier ruta de administración general siempre que pueda alcanzar un tejido objetivo. Por ejemplo, la composición puede administrarse por vía intraperitoneal, intravenosa, intramuscular, subcutánea, intradérmica, oral, tópica, intranasal, intrapulmonar o rectal, aunque no está limitada a las mismas. Además, la composición farmacéutica de la presente invención puede administrarse mediante cualquier aparato que pueda suministrar una sustancia activa a una célula objetivo. Los métodos y formulaciones de administración preferidos incluyen inyección intravenosa, inyección subcutánea, inyección intradérmica, inyección intramuscular, inyección en bolo, etc. La inyección puede prepararse usando soluciones a base de agua como solución salina fisiológica, solución de Ringer, etc., o soluciones no a base de agua como aceites vegetales, ésteres de ácidos grasos superiores (por ejemplo, oleato de etilo) o alcoholes (por ejemplo, etanol, alcohol bencílico, propilenglicol, glicerina, etc.), y puede contener un excipiente farmacéutico como un estabilizador para prevenir la desnaturalización (por ejemplo, ácido ascórbico, bisulfito sódico, pirosulfito sódico, BHA, tocoferol, EDTA, etc.), un emulsionante, un tampón para el control del pH, un conservante para inhibir el crecimiento microbiano (por ejemplo, nitrato de fenilmercurio, timerosal, cloruro de benzalconio, fenol, cresol, alcohol bencílico, etc.), etc

50 En la presente invención, el término "cantidad terapéuticamente eficaz" usado en combinación con un ingrediente activo se refiere a una cantidad del compuesto derivado de triazolopirimidinona o triazolopiridinona, el tautómero del mismo, el estereoisómero del mismo y su mezcla, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo que es eficaz para prevenir o tratar una enfermedad objetivo.

55 Además del compuesto derivado de triazolopirimidinona o triazolopiridinona, el tautómero del mismo, el estereoisómero del mismo y su mezcla, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo, la composición farmacéutica de la presente invención puede comprender además un fármaco usado y conocido para la prevención o el tratamiento de una enfermedad en particular, dependiendo del tipo de enfermedad que se prevenga o trate. Por ejemplo, cuando se usa para la prevención o el tratamiento de un cáncer, la composición puede contener también, además del compuesto derivado de triazolopirimidinona o triazolopiridinona, el tautómero del mismo, el estereoisómero del mismo y su mezcla, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo, un agente anticancerígeno conocido. Además, se pueden usar otras terapias en combinación para tratar la enfermedad, que incluyen quimioterapia, radioterapia, terapia hormonal, trasplante de médula ósea, terapia de reemplazo de células madre, otras terapias biológicas, inmunoterapia, etc., aunque no se limitan a las mismas.

65

Los ejemplos de agentes anticancerígenos que pueden estar contenidos en la composición farmacéutica de la presente invención incluyen un agente alquilante de ADN tal como mecloretamina, clorambucilo, fenilalanina, mostaza, ciclofosfamida, ifosfamida, carmustina (BCNU), lomustina (CCNU), estreptozotocina, busulfano, tiotepa, cisplatino y carboplatino; un antibiótico anticancerígeno como dactinomicina (actinomicina D), doxorubicina (Adriamicina), daunorrubicina, idarrubicina, mitoxantrona, plicamicina, mitomicina C y bleomicina; y un alcaloide vegetal tal como vincristina, vinblastina, paclitaxel, docetaxel, etopósido, tenipósido, topotecan e iridotecan, etc., aunque no están limitados a los mismos.

Efectos ventajosos

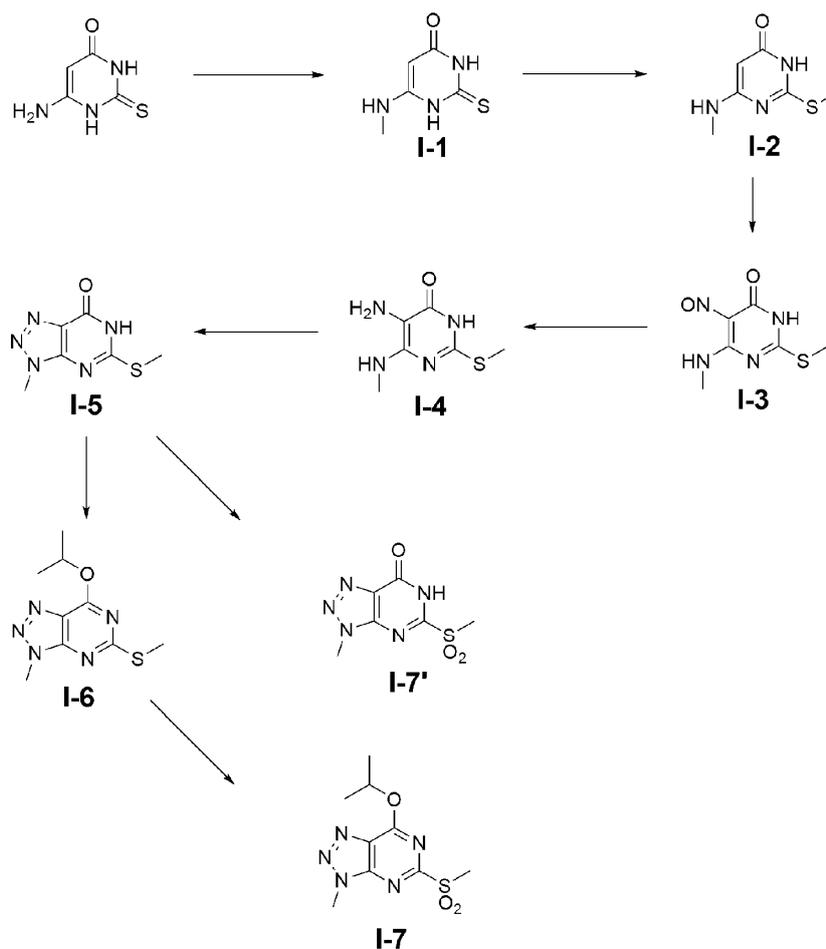
Dado que un nuevo derivado de triazolopirimidinona o triazolopiridinona de la presente invención puede inhibir la tanquirasa 1 y/o la tanquirasa 2, se puede usar eficazmente para tratar o prevenir una enfermedad inducida por sobreexpresión o hiperactivación de las tanquirasas.

Mejor modo

En lo sucesivo, la constitución y el efecto de la presente invención se describirán con más detalle a través de los Ejemplos. Sin embargo, los siguientes ejemplos son solo para fines ilustrativos y el alcance de la presente invención no está limitado por los ejemplos.

Ejemplo de preparación 1: 7-Isopropoxi-3-metil-5-(metilsulfonil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (I-7)

7-Isopropoxi-3-metil-5-(metilsulfonil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (I-7) se preparó como un intermediario para la síntesis de derivados de triazolopirimidinona basado en el siguiente esquema de reacción.



1.1. 6-(Metilamino)-2-(metilthio)pirimidin-4(3H)-ona (I-2)

Una mezcla de 6-amino-tiouracilo (10 g, 62 mmol) y metilamina HCl (5 g) en N-metilformamida (40 mL) se calentó a reflujo durante 4 h. Después de que se completó la reacción, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante 0,5 h. Luego, se añadió agua, y el precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto N-metilo I-1 (5,3 g) como un sólido amarillo. A una solución del sólido amarillo I-1 (5,3 g) y KOH (4,18 g, 74,450 mmol)

en agua (100 mL) se añadió gota a gota sulfato de dimetilo (5.87 mL) a 0°C durante 1 h. Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 h, el precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el producto deseado I-2 (5,3 g) como un sólido amarillo.

5 GC-MS (EI, m/z) = 171 (M⁺).

1.2. 6-(Metilamino)-2-(metilthio)-5-nitrosopirimidin-4(3H)-ona (I-3)

10 A una solución del compuesto I-2 (5,3 g, 30,954 mmol) en una mezcla de agua (90 mL) y AcOH (9 mL) se añadió gota a gota una solución de NaNO₂ (5,34 g, 77,385 mmol) en agua (25 mL) a 0°C durante 2 h. Después de agitar a ta durante 22 h, el precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó para proporcionar el producto deseado I-3 (5,2 g) como un sólido azul.

15 GC-MS (EI, m/z) = 200 (M⁺).

1.3. 3-Metil-5-(metiltio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona (I-5)

20 A una S(NH₄)₂ precalentado (75°C a 80°C) 20% en agua (110 mL) se aladió gota a gota el compuesto I-3 (5,2 g, 25,971 mmol) durante 1 h. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta, y el precipitado se filtró, se lavó con MeOH, y se secó para proporcionar el intermediario I-4 como un sólido amarillo. A una solución del intermediario I-4 en HCl 1 N (120 mL) se añadió gota a gota una solución de NaNO₂ (3,05 g, 44,151 mmol) en agua (30 mL) a 0°C durante 2 h. Después de agitar a ta durante 3 h, la mezcla de reacción se filtró para proporcionar el producto deseado I-5 (4.356 g) como un sólido amarillo.

25 GC-MS (EI, m/z) = 197 (M⁺).

1.4. 7-isopropoxi-3-metil-5-(metiltio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (I-6)

30 Una mezcla del compuesto I-5 (4,356 g, 22,087 mmol), CsF (13,42 g, 88,348 mmol) y 2-yodopropano (6,62 mL, 66,261 mmol) en DMF (50 mL) se calentó a 70°C a 80°C durante 3 h. Después de enfriar a ta, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el producto deseado I-6 (2.82 g) como un sólido amarillo.

35 GC-MS (EI, m/z) = 239 (M⁺).

1.5. 7-Isopropoxi-3-metil-5-(metilsulfonyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (I-7)

40 A una solución del compuesto I-6 (2,82 g, 11,784 mmol) en CH₂Cl₂ (35 mL) se añadió gota a gota mCPBA (6,1 g, 35,3 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 4 h, se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ saturado. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con éter y el precipitado se filtró para proporcionar el producto deseado (2,76 g) como un sólido blanco.

GC-MS (EI, m/z) = 271 (M⁺).

45 Ejemplo de preparación 2: 3-Metil-5-(metilsulfonyl)-3,6-dihidro-7H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-ona (I-7')

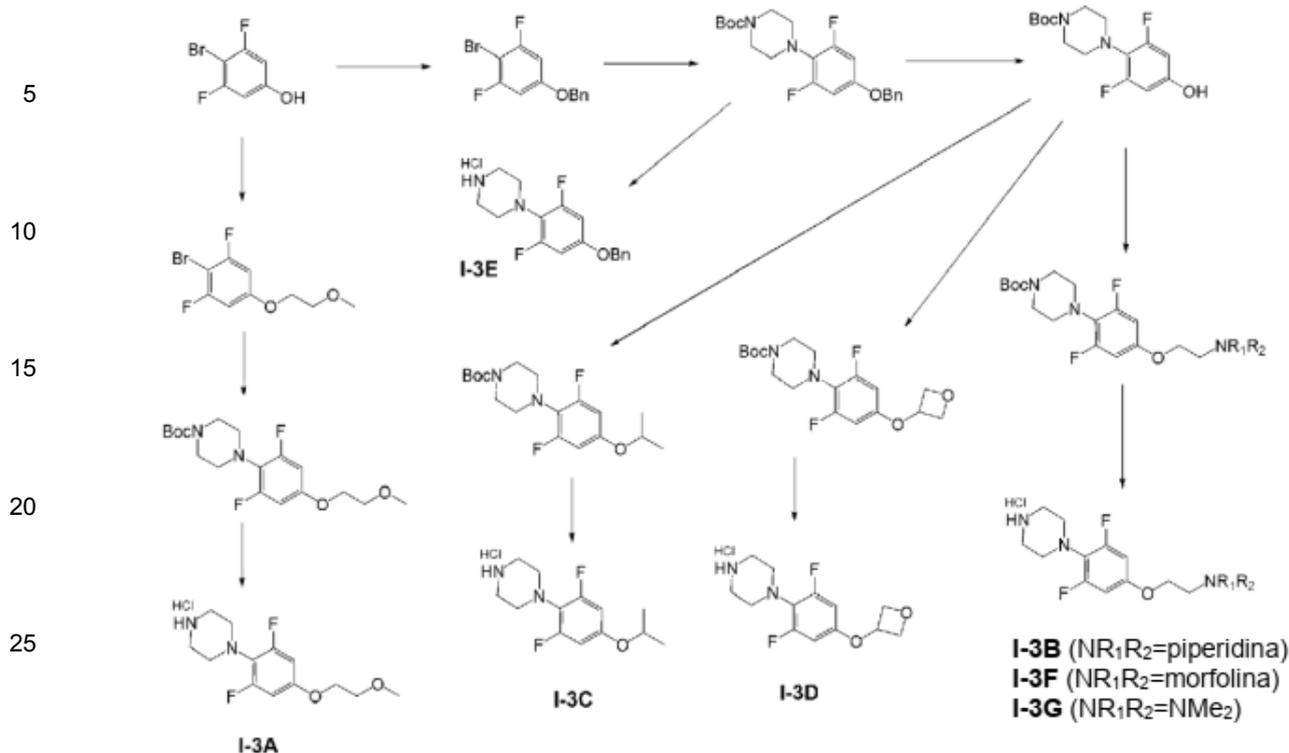
50 A una solución del compuesto I-5 en agua se añadió Oxone® a ta. Después de agitar a ta durante 3 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ saturado. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a presión reducida, el residuo se diluyó con éter y se filtró para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco.

LC-MS (ESI, m/z) = 230,2 (M+H⁺).

55 Ejemplo de preparación 3: Clorhidrato de 1-(2,6-difluoro-4-sustituido-fenil)piperazina (I-3A a I-3E), clorhidrato de 4-(2-(3,5-difluoro-4-(piperazin-1-il)fenoxi)etil)morfolina (I-3F) y clorhidrato de 2-(3,5-difluoro-4-(piperazin-1-il)fenoxi)-N,N-dimetiletan-1-amina (I-3G)

60

65



3.1. 5-(Benciloxi)-2-bromo-1,3-difluorobenceno

Una mezcla de 4-bromo-3,5-difluorofenol (7 g, 33,49 mmol), bromuro de bencilo (4,0 mL, 40,18 mmol) y K₂CO₃ (13,8 g, 100,47 mmol) en DMF (83 mL) se calentó a 50°C a 60°C bajo condiciones de calentamiento por microondas durante 14 h. Después de enfriarse a ta, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto deseado (9,6 g) como un aceite amarillo.

LC-MS (ESI, m/z) = 299,0 (M+H⁺).

3.2. terc-Butil 4-(4-(benciloxi)-2,6-difluorofenil)piperazina-1-carboxilato

Una mezcla del compuesto (1 g, 3,34 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 3.1 Boc-piperazina (1,49 g, 8,02 mmol), terc-butóxido de sodio (898 mg, 9,352 mmol), BINAP (249 mg, 0,4 mmol) y Pd₂(dba)₃ (122 mg, 0,133 mmol) en tolueno (10 mL) se calentó a 130°C bajo condiciones de calentamiento por microondas durante 20 min. Después de enfriarse a ta, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el producto deseado (459 mg) como un sólido rosa.

LC-MS (ESI, m/z) = 405,2 (M+H⁺).

3.3. terc-Butil 4-(2,6-difluoro-4-hidroxifenil)piperazina-1-carboxilato

A una solución del compuesto (200 mg, 0,917 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 3.2 en MeOH (2,5 mL) se añadió Pd/C 10%. Después de agitar a ta durante 3 h bajo gas hidrógeno, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto deseado (154 mg, 0,489 mmol, 98%) como un sólido blanco.

3.4. terc-Butil 4-(2,6-difluoro-4-(2-(piperidin-1-il)etoxi)fenil)piperazina-1-carboxilato

Una mezcla del compuesto fenólico (300 mg, 0,954 mmol), clorhidrato de 1-(2-cloroetil)piperidina (211 mg, 1,145 mmol), y K₂CO₃ (527 mg, 3,816 mmol) en DMF (3,0 mL) se calentó a 50°C a 60°C durante 17 h. Después de enfriar a ta, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto deseado (390 mg, 0,917 mmol, rendimiento 96%) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI, m/z) = 426,2 (M+H⁺).

3.5. Diclorhidrato de 1-(2,6-difluoro-4-(2-(piperidin-1-il)etoxi)fenil)piperazina

5 A una solución del compuesto (390 mg, 0,917 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 3.4 en CH₂Cl₂ (1 mL) y MeOH (0,5 mL) se añadió 4 M HCl (3 mL). Después de agitar a ta durante 4 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el producto deseado I-3B (390 mg) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI, m/z) = 326,2 (M+H⁺).

3.6. Clorhidrato de 1-(2,6-difluoro-4-(2-eee(metoxietoxi)fenil)piperazina

10

El compuesto I-3A se preparó mediante la siguiente secuencia de reacciones: O-alkilación usada en el Ejemplo de preparación 3.1 N-alkilación usada en el Ejemplo de preparación 3.2 y desprotección del grupo Boc usada en el Ejemplo de preparación 3.5.

15 LC-MS (ESI, m/z) = 273,2 (M+H⁺).

De manera análoga, los siguientes compuestos se sintetizan siguiendo el procedimiento anterior (Ejemplo de preparación 3.4 y 3.5):

20 3.7. Clorhidrato de 1-(2,6-difluoro-4-isopropoxifenil)piperazina

A partir de terc-Butil 4-(2,6-difluoro-4-hidroxifenil)piperazina-1-carboxilato y 2-yodopropano: se obtuvo clorhidrato de piperazina 1-(2,6-difluoro-4-isopropoxifenil) (I-3C).

25 LC-MS (ESI, m/z) = 257,3 (M+H⁺).

3.8. Clorhidrato de 1-(2,6-difluoro-4-(oxetan-3-iloxi)fenil)piperazina

30 A partir de terc-Butil 4-(2,6-difluoro-4-hidroxifenil)piperazina-1-carboxilato y oxetan-3-il 4-metilbencenosulfonato: se obtuvo clorhidrato de 1-(2,6-difluoro-4-(oxetan-3-iloxi)fenil)piperazina (I-3D).

LC-MS (ESI, m/z) = 271,3 (M+H⁺).

3.9. Clorhidrato de 1-(4-(benciloxi)-2,6-difluorofenil)piperazina

35

A partir de terc-Butil 4-(2,6-difluoro-4-hidroxifenil)piperazina-1-carboxilato y (bromometil)benceno: se obtuvo clorhidrato de 1-(4-(benciloxi)-2,6-difluorofenil)piperazina (I-3E).

LC-MS (ESI, m/z) = 305,3 (M+H⁺).

40 3.10. Diclorhidrato 4-(2-(3,5-difluoro-4-(piperazin-1-il)fenoxi)etil)morfolina

A partir de terc-Butil 4-(2,6-difluoro-4-hidroxifenil)piperazina-1-carboxilato y clorhidrato de 4-(2-cloroetil)morfolina: se obtuvo diclorhidrato de 4-(2-(3,5-difluoro-4-(piperazin-1-il)fenoxi)etil)morfolina (I-3F).

45 LC-MS (ESI, m/z) = 328,4 (M+H⁺).

3.11. Diclorhidrato de 2-(3,5-Difluoro-4-(piperazin-1-il)fenoxi)-N,N-dimetiletan-1-amina

50 A partir de terc-Butil 4-(2,6-difluoro-4-hidroxifenil)piperazina-1-carboxilato y clorhidrato de 2-cloro-N,N-dimetiletanamina: se obtuvo diclorhidrato de 2-(3,5-difluoro-4-(piperazin-1-il)fenoxi)-N,N-dimetiletan-1-amina (I-3G).

LC-MS (ESI, m/z) = 286,3 (M+H⁺).

Ejemplo de preparación 4: Diclorhidrato de 4-(3,5-difluoro-4-(piperazin-1-il)bencil)morfolina

55

4.1. terc-Butil 4-(2,6-difluoro-4-formilfenil)piperazina-1-carboxilato

60 Una mezcla de 3,4,5-trifluorobenzaldehído (2 g, 12,493 mmol), Boc-piperazina (2,33 g, 12,493 mmol) y K₂CO₃ (3,45 g, 24,986 mmol) en DMF (4 mL) se calentó a 110°C a 120°C durante 18 h. Después de enfriar a ta, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el producto deseado (2,7 g) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI, m/z) = 327,1 (M+H⁺).

65 4.2. terc-Butil 4-(2,6-difluoro-4-(morfolinometil)fenil)piperazina-1-carboxilato

Una mezcla del compuesto (500 mg, 1,532 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 4.1 morfolina (0,27 mL, 3,064 mmol), y $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ (0,91 mL, 3,064 mmol) en MeOH (5 mL) se agitó a ta durante 17 h. NaCNBH_3 (193 mg, 3,064 mmol) se añadió a la mezcla de reacción a 0°C. Después de agitar a ta durante 3 h, la mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo se diluyó con EtOAc y se filtró a través de una almohadilla de Celite. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el producto deseado (272 mg) como un aceite amarillo.

LC-MS (ESI, m/z) = 398,2 (M+H⁺).

4.3. Diclorhidrato de 4-(3,5-difluoro-4-(piperazin-1-il)bencil)morfolina

Usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de preparación 4.2 el producto deseado se preparó siguiendo un método similar al descrito en Ejemplo de preparación 3.5.

LC-MS (ESI, m/z) = 298,1 (M+H⁺).

Ejemplo de preparación 5: Clorhidrato de 1-(3,5-difluoro-4-(piperazin-1-il)fenil)etanol

5.1. terc-Butil 4-(2,6-difluoro-4-(1-hidroxietil)fenil)piperazina-1-carboxilato

A una solución del compuesto (600 mg, 1,839 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 4.1 en THF (5 mL) se añadió gota a gota 1,6 M MeLi en éter dietílico (1,26 mL, 2,023 mmol) a -78°C durante 2 h. La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta ta. Después, la mezcla de reacción se apagó con unas gotas de agua y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el producto deseado (503 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI, m/z) = 342,2 (M+H⁺).

5.2. Clorhidrato de 1-(3,5-difluoro-4-(piperazin-1-il)fenil)etanol

El compuesto (250 mg, 0,730 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 5.1 se desprotegió por 4 M HCl (4 mL) siguiendo un método similar al descrito en el Ejemplo de preparación 3.5 para proporcionar el producto deseado (226 mg, cuant) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI, m/z) = 243,1 (M+H⁺).

Ejemplo de preparación 6: Clorhidrato de 1-(2,6-difluoro-4-(1-metoxietil)fenil)piperazina

6.1. terc-Butil 4-(2,6-difluoro-4-(1-metoxietil)fenil)piperazina-1-carboxilato

A una solución del compuesto (250 mg, 0,730 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 5.1 en THF (2,5 mL) se añadió NaH (53 mg, 1,095 nmmol, 55% en aceite mineral) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y se añadió sulfato de dimetilo gota a gota a la mezcla de reacción a 0°C. Después de agitar a ta durante 1 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el producto deseado (294 mg) como un aceite incoloro.

LC-MS (ESI, m/z) = 356,2 (M+H⁺).

6.2. Clorhidrato de 1-(2,6-difluoro-4-(1-metoxietil)fenil)piperazina

Usando el compuesto (294 mg, 0.730 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 6.1 el compuesto (198 mg) se preparó siguiendo un método similar al descrito en el Ejemplo de preparación 3.5.

LC-MS (ESI, m/z) = 257,1 (M+H⁺).

Ejemplo de preparación 7: Clorhidrato de 4-(2,6-difluoro-4-(2-metoxietoxi)fenil)piperidin-4-ol

7.1. terc-Butil 4-(2,6-difluoro-4-(2-metoxietoxi)fenil)piperazina-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato

A una solución de 2-bromo-1,3-difluoro-5-(2-metoxietoxi)benceno (600 mg, 2,246 mmol) en éter (20 mL) se añadió gota a gota 2,5 M n-BuLi en hexano (0,98 mL, 2,47 mmol) a -78°C durante 10 min. Después de agitar a -78°C por 30 min una solución de Boc-piperidona (537 mg, 2,69 mmol) en éter (4 mL) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción a -78°C durante 20 min. La mezcla de reacción se dejó calentar a ta, se enfrió con agua (15 mL), y se diluyó con éter. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto deseado (1,01 g) como un aceite amarillo.

LC-MS (ESI, m/z) = 388,2 (M+H⁺).

7.2. Clorhidrato de 4-(2,6-difluoro-4-(2-metoxietoxi)fenil)piperidin-4-ol

5 Usando el producto deseado obtenido en el Ejemplo de preparación 7.1 el compuesto (370 mg) se preparó siguiendo un método similar al descrito en el Ejemplo de preparación 3.5.

LC-MS (ESI, m/z) = 288,1 (M+H⁺).

10 Ejemplo de preparación 8: Clorhidrato de 4-(1H-tetrazol-5-il)piperidina

8.1. terc-Butil 4-(1H-tetrazol-5-il)piperidina-1-carboxilato

15 Una mezcla de terc-Butil 4-cianopiperidina-1-carboxilato (1 g, 4,75 mmol), azida sódica (923 mg, 14,26 mmol), y cloruro amónico (763 g, 14,26 mmol) en DMF (9,4 mL) se calentó a 140°C por 20 h. Después de enfriarse a ta, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con 0,5 N HCl y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con éter y el precipitado se filtró para proporcionar el producto deseado (764 mg).

20 LC-MS (ESI, m/z) = 254,1 (M+H⁺).

8.2. Clorhidrato de 4-(1H-tetrazol-5-il)piperidina

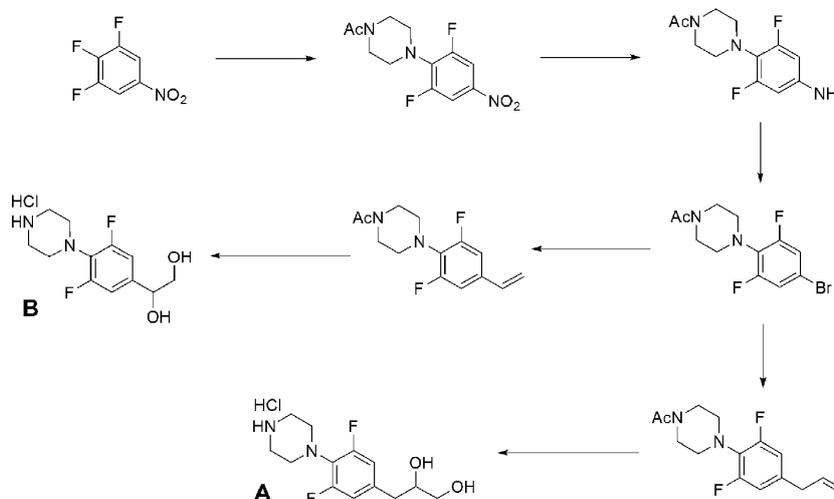
Usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de preparación 8.1 el compuesto se preparó siguiendo un método similar al descrito en el Ejemplo de preparación 3.5.

25

LC-MS (ESI, m/z) = 154,1 (M+H⁺).

Ejemplos de preparación 9 y 10: Clorhidrato de 3-(3,5-difluoro-4-(piperazin-1-il)fenil)propano-1,2-diol (A) y clorhidrato de 1-(3,5-difluoro-4-(piperazin-1-il)fenil)etano-1,2-diol (B)

30



35

40

45

50 9.1. 1-(4-(2,6-Difluoro-4-nitrofenil)piperazin-1-il)etan-1-ona

Una mezcla de 3,4,5-trifluoronitrobenzono y N-acetilpiperazina en MeCN se calentó a 60°C por 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna.

55 LC-MS (ESI, m/z) = 287,2 (M+H⁺).

9.2. 1-(4-(2,6-Difluoro-4-aminofenil)piperazin-1-il)etan-1-ona

60 El compuesto obtenido en el Ejemplo de preparación 9.1 se hidrogenó por Pd/C bajo gas hidrógeno para proporcionar el producto deseado.

LC-MS (ESI, m/z) = 256,2 (M+H⁺).

9.3. 1-(4-(4-Bromo-2,6-difluorofenil)piperazin-1-il)etan-1-ona

65

El grupo amina del compuesto obtenido en el Ejemplo de preparación 9.2 se reemplazó por bromuro a través de la reacción de Sandmeyer.

LC-MS (ESI, m/z) = 319,0 (M+H⁺).

5

9.4. 1-(4-(4-Alil-2,6-difluorofenil)piperazin-1-il)etan-1-ona

Se introdujo un grupo alilo al compuesto obtenido en el Ejemplo de preparación 9.3 a través de la reacción de acoplamiento Stille usando Pd(PPh₃)₄, alilSnBu₃, y DMF (100°C, 18 h). Luego, el producto deseado se purificó por cromatografía en columna.

10

LC-MS (ESI, m/z) = 281,3 (M+H⁺).

9.5. Clorhidrato de 3-(3,5-difluoro-4-(piperazin-1-il)fenilpropano-1,2-diol (A)

15

El compuesto alílico obtenido en el Ejemplo de preparación 9. fue dihidroxilado por OsO₄. Luego, se obtuvo el producto deseado eliminando el grupo N-acetilo del compuesto dihidroxilado en condiciones ácidas.

LC-MS (ESI, m/z) = 273,3 (M+H⁺).

20

10.1. 1-(4-(4-Vinil-2,6-difluorofenil)piperazin-1-il)etan-1-ona

El grupo vinil se introdujo mediante la reacción de acoplamiento Stille empleada en Ejemplo de preparación 9.3 usando (vinil)SnBu₃.

25

LC-MS (ESI, m/z) = 267,3 (M+H⁺).

10.2. Clorhidrato de 1-(3,5-difluoro-4-(piperazin-1-il)fenil)etano-1,2-diol (B)

30

El compuesto vinílico obtenido en el Ejemplo de preparación 10.1 fue dihidroxilado por OsO₄. Luego, el compuesto B se obtuvo mediante eliminación del grupo N-acetilo del compuesto dihidroxilado en condiciones ácidas.

LC-MS (ESI, m/z) = 259,2 (M+H⁺).

Ejemplo de preparación 11: Clorhidrato de 3,5-difluoro-N-(2-metoxietil)-4-(piperazin-1-il)anilina (I-i)

35

11.1. terc-Butil 4-(2,6-difluoro-4-nitrofenil)piperazina-1-carboxilato

A una solución de 1,2,3-trifluoro-5-nitrobenceno (1 g, 5,65 mmol) en MeCN (11 mL) se añadió Boc-piperazina (2,63, 14,12 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a 60°C por 3 h. Después de enfriar a ta, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el producto deseado (1,93 g, quant) como un sólido amarillo.

40

LC-MS (ESI, m/z) = 344,1 (M+H⁺).

11.2. terc-Butil 4-(4-amino-2,6-difluorofenil)piperazina-1-carboxilato

45

El compuesto (1,75 g, 5,09 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 11.1 se hidrogenó por Pd/C bajo gas hidrógeno para proporcionar el producto deseado (1,57 g) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI, m/z) = 314,1 (M+H⁺).

50

11.3. terc-Butil 4-(2,6-difluoro-4-(2-metoxietilamino)fenil)piperazina-1-carboxilato

A una solución del compuesto (1,57 g, 5,01 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 11,2 en DMF se aladió gota a gota NaH (437 mg, 10,02 mmol, 55% en aceite mineral) a 0°C durante 30 min. Una solución de 1-bromo-2-metoxietano (835 mg, 6,01 mmol) en DMF (3 mL) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción a 0°C. Después de agitar durante la noche a ta, la mezcla se inactivó con agua helada y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el producto deseado (140 mg, quant) como un aceite amarillo.

55

LC-MS (ESI, m/z) = 372,2 (M+H⁺).

60

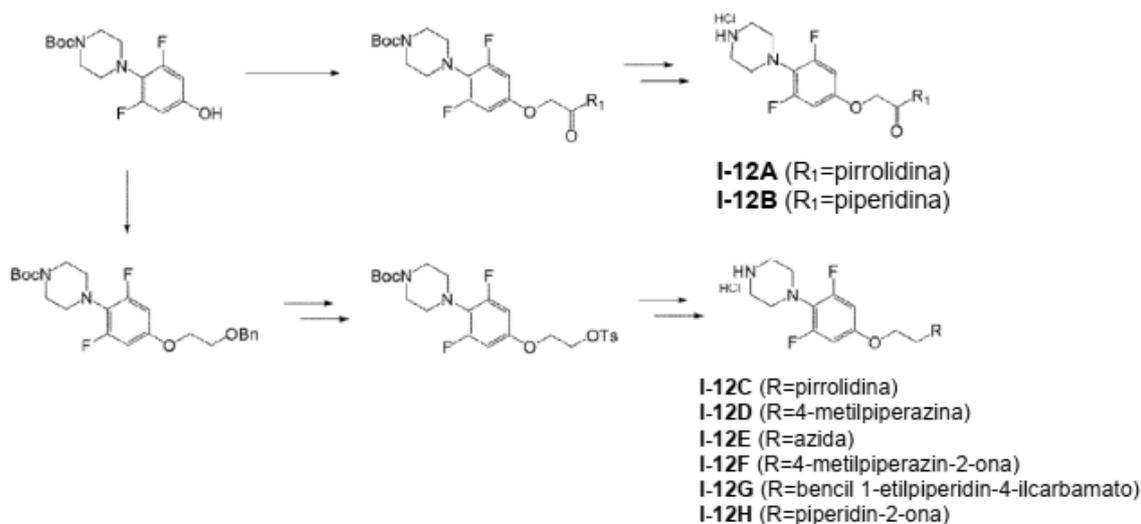
11.4. Clorhidrato de 3,5-difluoro-N-(2-metoxietil)-4-(piperazin-1-il)anilina

65

El producto deseado (110 mg) se proporcionó como un sólido blanco mediante desprotección del compuesto (140 mg, 0,376 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 11.3 usando 4 M HCl.

LC-MS (ESI, m/z) = 272,1 (M+H⁺).

Ejemplo de preparación 12: Clorhidrato de 2-(3,5-difluoro-4-(piperazin-1-il)fenoxi)-1-(sustituido-1-il)etanona (I-12A y I-12B), clorhidrato de 1-(2,6-difluoro-4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)piperazina (I-12C), clorhidrato de 1-(2-(3,5-difluoro-4-(piperazin-4-il)fenoxi)etil)-sustituido (I-12D e I-12F), clorhidrato de 1-(4-(2-azidoetoxi)-2,6-difluorofenil)piperazina (I-12E), clorhidrato de bencil 1-(2-(3,5-difluoro-4-(piperazin-1-il)fenoxi)etil)piperidin-4-ilcarbamato (I-12G) y 1-(2-(3,5-difluoro-4-(piperazin-1-il)fenoxi)etil)piperidin-2-ona (I-12H)



12.1. terc-Butil 4-(2,6-difluoro-4-(2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)piperazin-1-carboxilato

A una solución de pirrolidina (377,8 mg, 5,313 mmol) en THF (2,5 mL) se añadió gota a gota una solución de cloruro de 2-cloroacetilo (300 mg, 2,656 mmol) en THF (2,5 mL) a 0°C durante 5 min. Después de agitar a ta durante 15 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto deseado (438 mg) como un aceite amarillo. Una mezcla de 2-cloro-1-(pirrolidin-1-il)etanona (169 mg, 1,145 mmol), el compuesto (300 mg, 0,954 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 3.3 y K₂CO₃ (527 mg, 3,816 mmol) en DMF (3,2 mL) se agitó a ta durante 17 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto deseado (346 mg) como un sólido blanco.

12.2. Clorhidrato de 2-(3,5-difluoro-4-(piperazin-1-il)fenoxi)-1-(pirrolidin-1-il)etanona (I-12A)

A una solución de terc-butil 4-(2,6-difluoro-4-(2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)piperazin-1-carboxilato (336 mg, 0,790 mmol) en CH₂Cl₂ (0,5 mL) se añadió 4 M HCl (2 mL). La mezcla se agitó a ta durante 3 h y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con éter y el precipitado se filtró para proporcionar el producto deseado (295 mg) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI, m/z) = 326,1 (M+H⁺).

12.3. terc-Butil 4-(2,6-difluoro-4-(2-oxo-2-(piperidin-1-il)etoxi)fenil)piperazin-1-carboxilato

El producto deseado se preparó de forma análoga al procedimiento en el Ejemplo de preparación 12.1. El motivo pirrolidina fue reemplazado por la piperidina para proporcionar el producto deseado.

LC-MS (ESI, m/z) = 440,2 (M+H⁺).

12.4. Clorhidrato de 2-(3,5-difluoro-4-(piperazin-1-il)fenoxi)-1-(piperidin-1-il)etanona (I-12B)

El compuesto (336 mg, 0,790 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 12,3 se desprotegió por 4 M HCl para proporcionar el producto deseado (243 mg) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI, m/z) = 340,1 (M+H⁺).

12.5. terc-Butil 4-(4-(2-(benciloxi)etoxi)-2,6-difluorofenil)piperazin-1-carboxilato

Una mezcla del compuesto (1 g, 3,181 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 3.3 bencil-2-bromoetilamina (851 mg, 3,818 mmol) y K_2CO_3 (1,32 g, 9,544 mmol) en DMF (6.4 mL) se calentó a 70°C a 80°C por 2 h. Después de enfriarse a ta, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto deseado (1,427 g) como un aceite amarillo.

5

LC-MS (ESI, m/z) = 449,2 (M+H⁺).

12.6. terc-Butil 4-(2,6-difluoro-4-(2-hidroxi)fenil)piperazin-1-carboxilato

10

A una solución del compuesto (1,427 g, 3,181 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 12.5 en MeOH (10,6 mL) se añadió Pd/C 10% (428 mg). Después de agitar a ta durante 2 h bajo gas hidrógeno. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto deseado (1,14 g) como un sólido amarillo pálido.

15

LC-MS (ESI, m/z) = 359,1 (M+H⁺).

12.7. terc-Butil 4-(2,6-difluoro-4-(2-(tosilo)etoxi)fenil)piperazin-1-carboxilato

20

Una mezcla del compuesto (1,14 g, 3,181 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 12.6 cloruro de 4-metilbencil-1-sulfonilo (909,8 mg, 4,722 mmol), TEA (804.8 mg, 7,953 mmol) y DMAP (97,2 mg, 0,057 mmol) en CH_2Cl_2 (10,6 mL) se agitó a ta durante 3 h. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 0,5 N y $NaHCO_3$ saturado. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró a presión reducida para proporcionar el producto deseado (1,44 g) como un sólido blanco.

25

LC-MS (ESI, m/z) = 513,2 (M+H⁺).

12.8. terc-Butil 4-(2,6-difluoro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)piperazin-1-carboxilato

30

A una solución del compuesto (368 mg, 0,718 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 12.7 1-metilpiperazina (143,8 mg, 1,436 mmol) en DMF (2,4 mL) se calentó a 50°C a 60°C por 15 h. Después de enfriar a ta, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto deseado (270 mg) como un aceite amarillo.

35

12.9. Diclorhidrato de 1-(2-(3,5-Difluoro-4-(piperazin-1-il)fenoxi)etil)-4-metilpiperazina (I-12D)

El compuesto (270 mg, 0,613 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 12.8 se desprotegió con 4 M HCl para proporcionar el producto deseado (253 mg) como un sólido blanco.

40

LC-MS (ESI, m/z) = 341,2 (M+H⁺).

12.10. Diclorhidrato de 1-(2-(3,5-difluoro-4-(piperazin-1-il)fenoxi)etil)-4-pirrolidina (I-12C)

El producto deseado se sintetizó siguiendo las condiciones de reacción usadas en los Ejemplos de preparación 12.8 y 12.9.

45

LC-MS (ESI, m/z) = 312,2 (M+H⁺).

12.11. Clorhidrato de 1-(4-(2-azidoetoxi)-2,6-difluorofenil)piperazina (I-12E)

50

El producto deseado se sintetizó siguiendo las condiciones de reacción usadas en los Ejemplos de preparación 12.8 y 12.9.

LC-MS (ESI, m/z) = 284,1 (M+H⁺).

55

12.12. Clorhidrato de 1-(2-(3,5-difluoro-4-(piperazin-1-il)fenoxi)etil)-4-metilpiperazin-2-ona (I-12F)

El producto deseado se sintetizó siguiendo condiciones de reacción similares a las usadas en los Ejemplos de preparación 12.8 y 12.9.

60

LC-MS (ESI, m/z) = 355,2 (M+H⁺).

12.13. Diclorhidrato de bencil 1-(2-(3,5-difluoro-4-(piperazin-1-il)fenoxi)etil)piperidin-4-ilcarbamato (I-12G)

65

El producto deseado se sintetizó siguiendo las condiciones de reacción usadas en los Ejemplos de preparación 12.8 y 12.9.

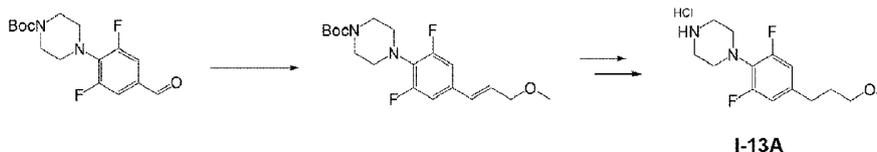
LC-MS (ESI, m/z) = 475,2 (M+H⁺).

12.14. 1-(2-(3,5-Difluoro-4-(piperazin-1-il)fenoxi)etil)piperidin-2-ona (I-12H)

5 El producto deseado se sintetizó siguiendo las condiciones de reacción usadas en los Ejemplos de preparación 12.8 y 12.9.

LC-MS (ESI, m/z) = 340,2 (M+H⁺).

10 Ejemplo de preparación 13: Clorhidrato de 1-(2,6-difluoro-4-(3-metoxipropil)fenil)piperazina (I-13A)



13.1. *tert*-Butil 4-(2,6-difluoro-4-(2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)piperazin-1-carboxilato

20 A una solución de bromuro de (2-metoxietil)trifenilfosfonio (1,424 g, 3,549 mmol) en THF (10 mL) se añadió gota a gota 2,5 M *n*-BuLi en hexano (1,42 mL) a 0°C por 0,5 h. Una solución del compuesto (772 mg, 2,366 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 4.1 en THF (2 mL) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción a 0°C. Después de agitar a ta durante 18 h, la mezcla de reacción se inactivó con una gotas de MeOH, y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el producto deseado (239 mg, 0,649 mmol) como un aceite incoloro.

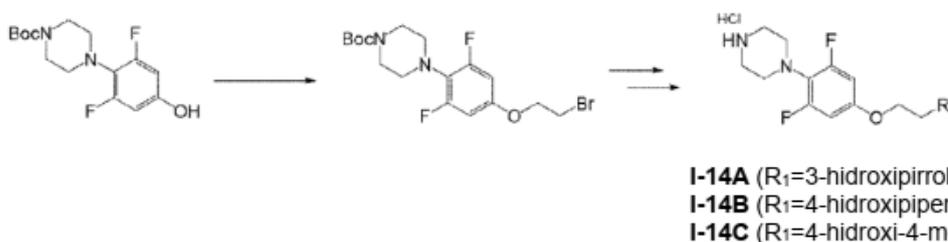
LC-MS (ESI, m/z) = 369,2 (M+H⁺).

13.2. Clorhidrato de 1-(2,6-difluoro-4-(3-metoxipropil)fenil)piperazina (I-13A)

30 A una solución del compuesto (239 mg, 0,165 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 13.1 en MeOH (4 mL) se añadió Pd/C 10% (120 mg). Después de agitar a ta durante 1 h bajo gas hidrógeno, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el intermediario (164 mg, 0,434 mmol) como un aceite incoloro. El intermedio obtenido se desprotegió usando 4 M HCl para proporcionar el producto deseado (164 mg) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI, m/z) = 271,1 (M+H⁺).

40 Ejemplo de preparación 14: Clorhidrato de 1-(2-(3,5-difluoro-4-(piperazin-1-il)fenoxi)etil)pirrolidin-3-ol (I-14A), clorhidrato de 1-(2-(3,5-difluoro-4-(piperazin-1-il)fenoxi)etil)piperidin-4-ol (I-14B) y clorhidrato de 1-(2-(3,5-difluoro-4-(piperazin-1-il)fenoxi)etil)-4-metilpiperidin-4-ol (I-14C)



14.1. *tert*-Butil 4-(4-(2-bromometoxi)-2,6-difluorofenil)piperazin-1-carboxilato

45 A una mezcla de *tert*-butil 4-(2,6-difluoro-4-hidroxifenil)piperazin-1-carboxilato (3,14 g, 10 mmol) y K₂CO₃ (4,2 g, 30 mmol) en MeCN (50 mL) se añadió 1,2-dibromoetano (3,8 g, 20 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 12 h. Después de enfriarse a ta, la mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el producto deseado (3,5 g) como un sólido blanco.

50 14.2. Clorhidrato de 1-(2-(3,5-difluoro-4-(piperazin-1-il)fenoxi)etil)pirrolidin-3-ol (I-14A)

El compuesto (0,42 g, 1,00 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 14.1 se hizo reaccionar con 3-hidroxi-pirrolidina (0,13 g, 1,5 mmol) para proporcionar un intermediario aminado. El intermedio se trató con 4 M HCl para eliminar el grupo Boc de piperidina para proporcionar el producto deseado (0,3 g).

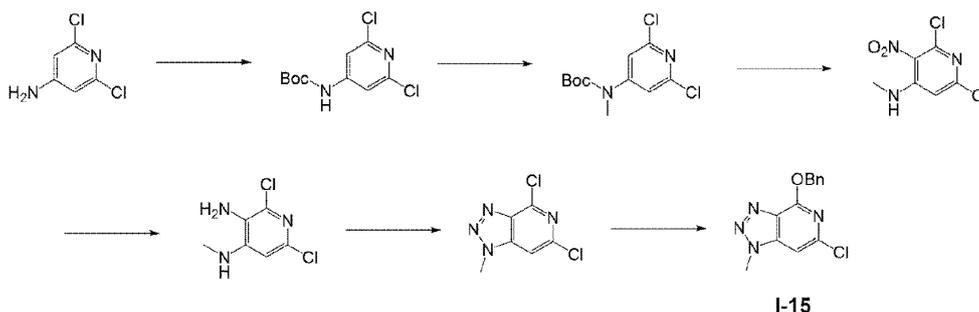
55 14.3. Clorhidrato de 1-(2-(3,5-difluoro-4-(piperazin-1-il)fenoxi)etil)piperidin-4-ol (I-14B)

El producto deseado se sintetizó siguiendo las condiciones de reacción usadas en los Ejemplos de preparación 14.1 y 14.2.

14.4. Clorhidrato de 1-(2-(3,5-difluoro-4-(piperazin-1-il)fenoxi)etil)-4-metilpiperidin-4-ol (I-14C)

El producto deseado se sintetizó siguiendo las condiciones de reacción usadas en los Ejemplos de preparación 14.1 y 14.2.

Ejemplo de preparación 15: 4-(Benciloxi)-6-cloro-1-metil-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina (I-15) como un intermediario



15.1. *tert*-Butil 2,6-dicloropiridin-4-ilcarbamato

Una mezcla de 2,6-dicloropiridin-4-amina (2,1 g, 12,833 mmol), (Boc)₂O (3,09 g, 14,172 mmol), y DMAP (393,5 mg, 3,221 mmol) en THF (64,4 mL) se calentó a 60°C a 70°C por 23 h. Después de enfriarse a ta, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc, se lavó con solución saturada de NH₄Cl y se secó sobre Na₂SO₄. La capa orgánica se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el producto deseado (2,04 g) como un sólido blanco.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,336 (s, 1H), 7,473 (s, 2H), 1,408 (s, 9H).

15.2. *tert*-Butil 2,6-Dicloropiridin-4-il(metil)carbamato

A una mezcla de NaH (639,3 mg, 14,651 mmol, 55% en aceite mineral) en DMF (20 mL) se añadió gota a gota una solución del compuesto (2,57 g, 9,767 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 15.1 en DMF (20 mL) a 0°C durante 10 min. Después de agitar por 30 min, una solución de MeI (0,67 mL, 10,774 mmol) en DMF (8 mL) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción a 0°C. Después de agitar a ta durante 1 h, la mezcla se enfrió hasta 0°C, se añadió agua y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el producto deseado (2,5 g) como un aceite amarillo.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,578 (s, 1H), 3,262 (s, 1H), 1,474 (s, 9H).

15.3. 2,6-Dicloro-N-metil-3-nitropiridin-4-amina

A una solución del compuesto (2,671 g, 9,417 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 15.2 en ácido sulfúrico concentrado (9,4 mL) se añadió gota a gota 60% a 62% ácido nítrico (0,8 mL, 10,359 mmol) a 0°C durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h y se añadió lentamente agua helada a la solución. El precipitado se filtró para proporcionar el producto deseado (1,6 g) como un sólido amarillo.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,752 (q, *J* = 4,2 Hz, 1H), 6,979 (s, 1H), 2,821 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H).

15.4. 2,6-Dicloro-N⁴-metilpiridin-3,4-diamina

A una solución del compuesto (1,6 g, 7,206 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 15.3 en MeOH (6 mL) y EtOAc (6 mL) se añadió 5% Pd/C (160 mg). Después de agitar a ta durante 4 h bajo gas hidrógeno, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se lavó con 20% EtOAc en *n*-hexano (20 mL) para proporcionar el producto deseado (1,06 g) como un sólido marrón.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6,334 (s, 1H), 6,276 (q, *J* = 3,9 Hz, 1H), 4,879 (brs, 2H), 2,771 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H).

15.5. 4,6-Dicloro-1-metil-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina

A una solución del compuesto (1,06 g, 5,519 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 15.4 en HCl 1 N (22 mL) se añadió gota a gota una solución de nitrito de sodio (647 mg, 9,382 mmol) en agua (5 mL) a 0°C durante 20 min. Después

de agitar a ta durante 1 h, la mezcla de reacción se filtró y el precipitado se lavó con agua para proporcionar el producto deseado (983 mg) como un sólido marrón.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,239 (s, 1H), 4,327 (s, 3H).

15.6. 4-(Benciloxi)-6-cloro-1-metil-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-*c*]piridina (I-15)

A una mezcla de NaH (644,7 mg, 14,776 mmol, 55% en aceite mineral) en DMF (16 mL) se añadió gota a gota una solución de bencilalcohol (1,53 mL, 14,776 mmol) en DMF (16 mL). La mezcla se agitó a 0°C por 30 min. Una solución del compuesto (2 g, 9,851 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 15.5 en THF (16 mL) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción y se inactivó con agua helada y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se lavó con *n*-hexano para proporcionar el producto deseado (2,56 g) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI, *m/z*) = 330,3 (M+H⁺).

Ejemplo 1 : 5-(4-(2-Fluorofenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pirimidin-7(6H)-ona

A un vial de reacción de microondas se añadieron el compuesto (I-7') obtenido en el Ejemplo de preparación 2, 1-(2-fluorofenil)piperazina as amina, diisopropiletilamina (DIPEA), y alcohol isopropílico (2 mL). La mezcla de reacción se calentó a 150°C bajo condiciones de calentamiento por microondas durante 30 min. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el producto deseado.

LC-MS (ESI, *m/z*) = 464,2 (M+H⁺).

Ejemplo 2: 5-(4-(2,6-Difluoro-4-(2-metoxietoxi)fenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pirimidin-7(6H)-ona

Etapa 1: Se cargó un tubo sellado con el compuesto I-7 (300 mg, 1.1 mmol), el compuesto I-3A (409 mg, 1,32 mmol), EtOH (2 mL), y DIPEA (0,29 mL, 1,65 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h, se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el producto deseado (427 mg) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI, *m/z*) = 464,2 (M+H⁺).

Etapa 2: A una solución del compuesto (427 mg, 0.921 mmol) obtenido en la Etapa 1 en AcOH (6 mL) y 35% HCl (1,5 mL) se calentó a 60°C a 70°C por 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se ajustó a pH 5 a pH 6 mediante adición gota a gota de NaOH 2 N. El precipitado se filtró y purificó por cromatografía en columna para proporcionar el producto deseado (307 mg) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI, *m/z*) = 422,1 (M+H⁺).

Ejemplo 3: 5-(4-(4-(benciloxi)-2,6-difluorofenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pirimidin-7(6H)-ona

Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 1, el producto deseado se proporcionó usando la amina obtenida previamente (I-3E).

LC-MS (ESI, *m/z*) = 454,4 (M+H⁺).

Ejemplo 4: 5-(4-(2,6-Difluoro-4-(2-morfolinoetoxi)fenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pirimidin-7(6H)-ona

Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 1, el producto deseado se proporcionó usando la amina obtenida previamente (I-3F).

LC-MS (ESI, *m/z*) = 477,5 (M+H⁺).

Ejemplo 5: 5-(4-(2,6-Difluoro-4-(2-(piperidin-1-il)etoxi)fenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pirimidin-7(6H)-ona

Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 1, el producto deseado se proporcionó usando la amina obtenida previamente (I-3B).

LC-MS (ESI, *m/z*) = 475,5 (M+H⁺).

Ejemplo 6: 5-(4-(4-(2-(Dimetilamino)etoxi)-2,6-difluorofenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona

5 Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 1, el producto deseado se proporcionó usando la amina obtenida previamente (I-3G).

LC-MS (ESI, m/z) = 435,1 (M+H⁺).

10 Ejemplo 7: 5-(4-(2,6-Difluoro-4-(2-hidroxietoxi)fenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona

15 A un vial de reacción de microondas se añadieron el compuesto I-7, clorhidrato de (1-(4-(2-(benciloxi)etoxi)-2,6-difluorofenil) piperazina preparado usando un método similar al descrito en el Ejemplo de preparación 3.6, DIPEA, y alcohol isopropílico (2 mL). La mezcla de reacción se calentó a 150°C bajo condiciones de calentamiento por microondas durante 30 min. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna. Después de la desprotección secuencial del grupo isopropilo de la misma manera que se describe en la Etapa 2 del Ejemplo 2 y el grupo O-bencilo a través de hidrogenación catalítica como se describe en el Ejemplo de preparación 3.3, se proporcionó el producto deseado.

20 LC-MS (ESI, m/z) = 408,1 (M+H⁺).

Ejemplo 8: Acetato de 2-(3,5-Difluoro-4-(4-(3-metil-7-oxo-6,7-dihidro-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)piperazin-1-il)fenoxi)etil

25 El producto deseado se proporcionó como subproducto durante la etapa de desprotección en el Ejemplo 7.

LC-MS (ESI, m/z) = 450,1 (M+H⁺).

30 Ejemplo 9: 5-(4-(2,6-Difluoro-4-isopropoxifenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona

35 Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 1, el producto deseado se proporcionó usando la amina obtenida previamente (I-3C).

LC-MS (ESI, m/z) = 406,1 (M+H⁺).

Ejemplo 10: Clorhidrato de (R)-2-(3,5-difluoro-4-(4-(3-metil-7-oxo-6,7-dihidro-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)piperazin-1-il)fenoxi)etil 2-aminopropanoato

40 El compuesto obtenido en el Ejemplo 7 se acopló con Boc-D-Ala-OH en presencia de un reactivo de acoplamiento (PyBOP) seguido de la desprotección de Boc para proporcionar el producto deseado.

LC-MS (ESI, m/z) = 479,2 (M+H⁺).

45 Ejemplo 11: Clorhidrato de (S)-2-(3,5-difluoro-4-(4-(3-metil-7-oxo-6,7-dihidro-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)piperazin-1-il)fenoxi)etil 2-aminopropanoato

El producto deseado se sintetizó de la misma manera que se describe en el Ejemplo 10 usando Boc-L-Ala-OH.

LC-MS (ESI, m/z) = 479,2 (M+H⁺).

50 Ejemplo 12: 5-(4-(4-(2,3-Dihidroxipropoxi)-2,6-difluorofenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona

55 Siguiendo el procedimiento general de la Etapa 1 en el Ejemplo 2, el compuesto intermediario se proporcionó usando la amina obtenida previamente (I-3E). El compuesto resultante se hidrogenó usando Pd/C para proporcionar el compuesto fenólico, que reaccionó posteriormente con (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil 4-metilbencenosulfonato para proporcionar el compuesto objetivo protegido.

Después de la eliminación simultánea de los grupos isopropilo y dioxolanilo usando un método similar al descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 2, se obtuvo el producto deseado.

60 LC-MS (ESI, m/z) = 438,1 (M+H⁺).

Ejemplo 13: 5-(4-(2,6-Difluoro-4-(morfolinometil)fenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona

65

El producto deseado se sintetizó de la misma manera que se describe en el Ejemplo 2 usando la amina sintetizada siguiendo un método similar al descrito en el Ejemplo de preparación 4.

LC-MS (ESI, m/z) = 447,2 (M+H⁺).

5

Ejemplo 14: 5-(4-(2,6-Difluoro-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona

El producto deseado se sintetizó de la misma manera que se describe en el Ejemplo 2 usando la amina sintetizada siguiendo un método similar al descrito en el Ejemplo de preparación 4.

10

LC-MS (ESI, m/z) = 460,2 (M+H⁺).

Ejemplo 15: 5-(4-(2,6-Difluoro-4-(oxetan-3-iloxi)fenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona

15

Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 2, el producto deseado se proporcionó usando la amina obtenida previamente (I-3E).

LC-MS (ESI, m/z) = 420,1 (M+H⁺).

20

Ejemplo 16: 5-(4-(4-(1-Cloro-3-hidroxiopropan-2-iloxi)-2,6-difluorofenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona

25

El producto deseado se sintetizó de la misma manera que se describe en el Ejemplo 15 usando la amina producida como subproducto durante la síntesis del compuesto I-3D en el Ejemplo de preparación 3.

LC-MS (ESI, m/z) = 456,1 (M+H⁺).

Ejemplo 17: 5-(4-(2,6-Difluoro-4-(1-hidroxietil)fenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona

30

Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 2, el producto deseado se sintetizó usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de preparación 5.

35

LC-MS (ESI, m/z) = 392,1 (M+H⁺).

Ejemplo 18: 5-(4-(2,6-Difluoro-4-(1-metoxietil)fenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona

40

Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 2, el producto deseado se sintetizó usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de preparación 6.

LC-MS (ESI, m/z) = 406,2 (M+H⁺).

45

Ejemplo 19: Ácido 6-(3,5-Difluoro-4-(4-(3-metil-7-oxo-6,7-dihidro-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)piperazin-1-il)fenoxi)hexanoico

El compuesto obtenido en el Ejemplo de preparación 3.3 se sometió a alquilación usando 5-bromopentanoato de etilo y se eliminó el grupo Boc. El compuesto de amina resultante reaccionó con el compuesto I-7 siguiendo un método similar al descrito en el Ejemplo 2 para proporcionar el producto deseado.

50

LC-MS (ESI, m/z) = 478,2 (M+H⁺).

Ejemplo 20: 5-(4-(2,6-Difluoro-4-(((2-metoxietil)(metil)amino)metil)fenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona

55

Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 2, el producto deseado se proporcionó usando el compuesto de amina obtenido en el Ejemplo de preparación 4.

LC-MS (ESI, m/z) = 449,2 (M+H⁺).

60

Ejemplo 21: 5-(4-(2,6-Difluorofenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona

Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 1, el producto deseado se proporcionó usando la amina preparada de la misma manera como se describe en los Ejemplos de preparación 3.2 y 3.5.

65

LC-MS (ESI, m/z) = 348,1 (M+H⁺).

Ejemplo 22: 3-Metil-5-(4-(2,4,6-trifluorofenil)piperazin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona

5 Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 1, el producto deseado se proporcionó usando la amina preparada de la misma manera como se describe en los Ejemplos de preparación 3.2 y 3.5.

LC-MS (ESI, m/z) = 366,3 (M+H⁺).

10 Ejemplo 23: 5-(4-(4-(1,2-Dihidroxiethyl)-2,6-difluorofenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona

15 Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 1, el producto deseado se proporcionó usando la amina preparada en el Ejemplo de preparación 10 (B).

LC-MS (ESI, m/z) = 408,3 (M+H⁺).

20 Ejemplo 24: 5-(4-(4-(2,3-Dihidroxipropil)-2,6-difluorofenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona

25 Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 1, el producto deseado se proporcionó usando la amina preparada en el Ejemplo de preparación 9 (A).

LC-MS (ESI, m/z) = 422,4 (M+H⁺).

30 Ejemplo 25: 5-(4-(2,6-Difluoro-4-(2-metoxietoxi)fenil)-4-hidroxipiperidin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona

35 Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 1, el producto deseado se proporcionó usando la amina preparada en el Ejemplo de preparación 7.

LC-MS (ESI, m/z) = 437,3 (M+H⁺).

Ejemplo 26: 5-(4-(1H-tetrazol-5-il)piperidin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona

40 Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 1, el producto deseado se proporcionó usando la amina preparada en el Ejemplo de preparación 8.

LC-MS (ESI, m/z) = 303,1 (M+H⁺).

45 Ejemplo 27: 5-(4-(2,6-Difluoro-4-(2-metoxietilamino)fenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona

50 Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 1, el producto deseado se proporcionó usando la amina preparada en el Ejemplo de preparación 11.

LC-MS (ESI, m/z) = 421,3 (M+H⁺).

Ejemplo 28: 5-(4-(2,6-Difluoro-4-vinilfenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona

55 Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 1, el producto deseado se proporcionó usando la amina que se preparó mediante eliminación de Boc del compuesto obtenido en el Ejemplo de preparación 10.1.

LC-MS (ESI, m/z) = 374,3 (M+H⁺).

Ejemplo 29: 3-Metil-5-(4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)piperidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona

60 Después de añadir Cs₂CO₃, MeI y THF al compuesto obtenido en el Ejemplo de preparación 8.1, la mezcla de reacción se calentó a 80°C por 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar la amina protegida por Boc. Después de eliminar el grupo Boc, la amina resultante se hizo reaccionar con el compuesto 1-7 de la misma manera que se describe en el Ejemplo 2 para proporcionar el producto deseado.

LC-MS (ESI, m/z) = 317,1 (M+H⁺).

Ejemplo 30: 3-Metil-5-(4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)piperidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona

65

El compuesto obtenido en el Ejemplo de preparación 8.1, se hizo reaccionar con el compuesto I-7 de la misma manera que se describe en el Ejemplo 29 para proporcionar el producto deseado.

LC-MS (ESI, m/z) = 317,1 (M+H⁺).

5

Ejemplo 31: 5-(4-(2,6-Difluoro-4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona

Seguendo el procedimiento general del Ejemplo 2, el producto deseado se proporcionó usando la amina preparada en el Ejemplo de preparación 12.10.

10

LC-MS (ESI, m/z) = 461,2 (M+H⁺).

Ejemplo 32: 5-(4-(2,6-Difluoro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona

15

Seguendo el procedimiento general del Ejemplo 2, el producto deseado se proporcionó usando la amina (I-12D) preparada en el Ejemplo de preparación 12.9.

20

LC-MS (ESI, m/z) = 490,2 (M+H⁺).

Ejemplo 33: 5-(4-(2,6-Difluoro-4-(3-(piperidin-1-il)propoxi)fenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona

25

terc-Butil 4-(2,6-difluoro-4-(2-hidroxiopropoxi)fenil)piperazina-1-carboxilato se sometió a tosilación (TsCl, TEA, DMAP y CH₂Cl₂), sustitución con piperidina (piperidina, K₂CO₃ y DMF), y luego desprotección del grupo Boc para proporcionar la amina deseada. La amina resultante se hizo reaccionar con el compuesto I-7 de la misma manera que se describe en el Ejemplo 2 para proporcionar el producto deseado.

30

LC-MS (ESI, m/z) = 489,3 (M+H⁺).

Ejemplo 34: 5-(4-(4-(Bis(2-metoxietil)amino)-2,6-difluorofenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona

35

Seguendo el procedimiento general del Ejemplo 1, el producto deseado se proporcionó usando la amina que se preparó como un subproducto durante la reacción en el Ejemplo de preparación 11.

LC-MS (ESI, m/z) = 479,2 (M+H⁺).

40

Ejemplo 35: 5-(4-(2,6-Difluoro-4-(2-oxo-2-(piperidin-1-il)etoxi)fenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona

Seguendo el procedimiento general del Ejemplo 2, el producto deseado se proporcionó usando la amina (I-12B) preparada en el Ejemplo de preparación 12.4.

45

LC-MS (ESI, m/z) = 489,2 (M+H⁺).

Ejemplo 36: 5-(4-(2,6-Difluoro-4-(2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona

50

Seguendo el procedimiento general del Ejemplo 2, el producto deseado se proporcionó usando la amina (I-12A) preparada en el Ejemplo de preparación 12.2.

LC-MS (ESI, m/z) = 475,2 (M+H⁺).

55

Ejemplo 37: 5-(4-(4-(2-Aminoetoxi)-2,6-difluorofenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona

60

Etapa 1: A un tubo sellado se añadió el compuesto I-7, el compuesto I-12E (200 mg, 0,485 mmol), EtOH (1,72 mL), y DIPEA (0,180 mL, 1,032 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60°C a 65°C por 16 h. Después de enfriarse a ta, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el producto deseado (211 mg) como un aceite amarillo.

65

LC-MS (ESI, m/z) = 475,2 (M+H⁺).

Etapa 2: A una solución del compuesto (210 mg, 0,443 mmol) obtenido en la Etapa 1 en MeOH (1,5 mL) se añadió Pd/C 10% (42 mg) a ta. Después de agitar a ta durante 2 h bajo gas hidrógeno, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto deseado (99 mg) como un sólido blanco.

5

LC-MS (ESI, m/z) = 449,2 (M+H⁺).

Etapa 3: A una solución del compuesto (97 mg, 0,216 mmol) obtenido en la Etapa 2 en AcOH (2 mL) y 35% HCl solution (0,5 mL) se calentó a 60°C a 70°C por 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se ajustó a pH 5 a pH 6 mediante adición de NaOH 2 N gota agota. El precipitado se filtró con CH₂Cl₂ para proporcionar el producto deseado (59 mg) como un sólido blanco.

10

LC-MS (ESI, m/z) = 407,2 (M+H⁺).

15

Ejemplo 38: 5-(4-(2,6-Difluoro-4-(2-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il) etoxi)fenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona

Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 2, el producto deseado se proporcionó usando la amina (I-12F) preparada en el Ejemplo de preparación 12.12.

20

LC-MS (ESI, m/z) = 504,3 (M+H⁺).

Ejemplo 39: 5-(4-(4-(2-(4-Aminopiperidin-1-il)etoxi)-2,6-difluoro fenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona

25

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 37, el producto deseado se proporcionó usando la amina (I-12G) preparada en el Ejemplo de preparación 12.13.

LC-MS (ESI, m/z) = 490,3 (M+H⁺).

30

Ejemplo 40: 5-(4-(2,6-Difluoro-4-(3-metoxipropil)fenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona

Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 2, el producto deseado se proporcionó usando la amina (I-13A) preparada en el Ejemplo de preparación 13.2.

35

LC-MS (ESI, m/z) = 420,1 (M+H⁺).

Ejemplo 41: 5-(4-(2,6-Difluoro-4-(2-(3-hidroxipirrolidin-1-il) etoxi)fenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona

40

Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 2, el producto deseado se proporcionó usando la amina obtenida previamente (I-14A).

LC-MS (ESI, m/z) = 476,8 (M+H⁺).

45

Ejemplo 42: 5-(4-(2,6-Difluoro-4-(2-(4-hidroxipiperidin-1-il)etoxi) fenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona

Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 2, el producto deseado se proporcionó usando la amina obtenida previamente (I-14B).

50

LC-MS (ESI, m/z) = 490,9 (M+H⁺).

Ejemplo 43: 5-(4-(2,6-Difluoro-4-(2-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)etoxi)fenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona

55

Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 2, el producto deseado se proporcionó usando la amina obtenida previamente (I-14C).

LC-MS (ESI, m/z) = 504,7 (M+H⁺).

60

Ejemplo 44: 5-(4-(2,6-Difluoro-4-(2-metoxietoxi)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona

Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 2, el producto deseado se proporcionó usando la amina preparada en el Ejemplo de preparación 7.2.

65

LC-MS (ESI, m/z) = 419,2 (M+H⁺).

Ejemplo 45: 5-(4-(2,6-Difluoro-4-(2-metoxietoxi)fenil)piperidin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona

5

El producto deseado se proporcionó mediante hidrogenación catalizada por Pd/Cd del compuesto obtenido en el Ejemplo 44.

LC-MS (ESI, m/z) = 421,2 (M+H⁺).

10 Ejemplo 46: 5-(4-(2,6-Difluoro-4-(2-(2-oxopiperidin-1-il)etoxi)fenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona

15 Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 2, el producto deseado se proporcionó usando la amina preparada en el Ejemplo de preparación 12.14.

15

LC-MS (ESI, m/z) = 489,2 (M+H⁺).

20 Ejemplo 47: 5-(4-(4-(2-Etoxietoxi)-2,6-difluorofenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona

20

Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 2, el producto deseado se proporcionó usando clorhidrato de 1-(4-(2-etoxietoxi)-2,6-difluorofenil)piperazina.

LC-MS (ESI, m/z) = 436,2 (M+H⁺).

25

Ejemplo 48: 5-(4-(4-(2-(cis-2,6-Dimetilpiperidin-1-il)etoxi)-2,6-difluorofenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona

30

Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 2, el producto deseado se proporcionó usando la amina preparada de la misma manera como se describe en los Ejemplos de preparación 3.4 y 3.5.

LC-MS (ESI, m/z) = 502,9 (M+H⁺).

35

Ejemplo 49: 5-(4-(4-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)etoxi)-2,6-difluorofenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona

Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 2, el producto deseado se proporcionó usando la amina preparada de la misma manera como se describe en los Ejemplos de preparación 3.4 y 3.5.

40

LC-MS (ESI, m/z) = 511,1 (M+H⁺).

Ejemplo 50: 5-(4-(4-(2-(Dietilamino)etoxi)-2,6-difluorofenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona

45

Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 2, el producto deseado se proporcionó usando la amina preparada de la misma manera como se describe en los Ejemplos de preparación 3.4 y 3.5.

LC-MS (ESI, m/z) = 462,9 (M+H⁺).

50

Ejemplo 51: 5-(4-(4-(2-(1H-imidazol-1-il)etoxi)-2,6-difluorofenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona

Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 2, el producto deseado se proporcionó usando la amina preparada de la misma manera como se describe en los Ejemplos de preparación 3.4 y 3.5.

55

LC-MS (ESI, m/z) = 457,9 (M+H⁺).

Ejemplo 52: 5-(4-(2,6-Difluoro-4-((tetrahidrofuran-2-il)metoxi)fenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona

60

Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 2, el producto deseado se proporcionó usando la amina preparada de la misma manera como se describe en los Ejemplos de preparación 3.4 y 3.5.

LC-MS (ESI, m/z) = 448,1 (M+H⁺).

65

Ejemplo 53: 6-(4-(2,6-Difluoro-4-(2-metoxietoxi)fenil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona

- 5 Etapa 1: A una mezcla del compuesto I-15 (195 mg, 0,710 mmol), la amina I-3A (195 mg, 0,852 mmol), terc-butóxido de sodio (204,6 mg, 2,130 mmol), BINAP (44,2 mg, 0,035 mmol), Pd₂(dba)₃ (32,5 mg, 0,133 mmol) y 1,4-dioxano se añadió a un tubo sellado y se calentó hasta 100°C a 110°C por 5,5 h. Después de enfriarse a ta, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄. La capa orgánica se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el producto deseado (160 mg) como un aceite amarillo.
- LC-MS (ESI, m/z) = 564,3 (M+H⁺).
- 10 Etapa 2: A una solución del compuesto (104 mg, 0,204 mmol) obtenido en la Etapa 1 en MeOH (0,68 mL) y CH₂Cl₂ (0,2 mL) se añadió Pd/C 10% (20 mg) a ta. Después de agitar a ta durante 1 h bajo gas hidrógeno, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el producto deseado (36,7 mg) como un sólido blanco.
- 15 LC-MS (ESI, m/z) = 474,3 (M+H⁺).
- Ejemplo 54: 6-(4-(2,6-Difluoro-4-(2-morfolinoetoxi)fenil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona
- 20 Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 53, el producto deseado se proporcionó usando la amina (I-3F) preparada en el Ejemplo de preparación 3.10.
- LC-MS (ESI, m/z) = 476,3 (M+H⁺).
- 25 Ejemplo 55: 6-(4-(2,6-Difluoro-4-(2-(piperidin-1-il)etoxi)fenil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-[1, 2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona
- Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 53, el producto deseado se proporcionó usando la amina (I-3B) preparada en el Ejemplo de preparación 3.4.
- 30 LC-MS (ESI, m/z) = 474,3 (M+H⁺).
- Ejemplo 56: 6-(4-(4-(2-(Dimetilamino)etoxi)-2,6-difluorofenil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona
- 35 Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 53, el producto deseado se proporcionó usando la amina (I-3G) preparada en el Ejemplo de preparación 3.11.
- LC-MS (ESI, m/z) = 434,2 (M+H⁺).
- 40 Ejemplo 57: 6-(4-(2,6-Difluoro-4-(2-hidroxietoxi)fenil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona
- Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 53, el producto deseado se proporcionó usando clorhidrato de (1-(4-(2-(bencil)etoxi)-2,6-difluorofenil) piperazina sintetizada de la misma manera como se describe en el Ejemplo de preparación 3.6.
- 45 LC-MS (ESI, m/z) = 407,1 (M+H⁺).
- 50 Ejemplo 58: Clorhidrato de (S)-2-(3,5-difluoro-4-(4-(1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-6-il)piperazin-1-il)fenoxi)etil-2-aminopropanoato
- El compuesto obtenido en el Ejemplo 52 se acopló con Boc-L-Ala-OH en presencia de un reactivo de acoplamiento (PyBOP) seguido de la desprotección de Boc para proporcionar el producto deseado.
- 55 LC-MS (ESI, m/z) = 478,2 (M+H⁺).
- Ejemplo 59: 6-(4-(4-(2,3-Dihidroxiopropoxi)-2,6-difluorofenil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-[1,2, 3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona
- 60 El compuesto I-15 se hizo reaccionar con 1-(4-(terc-butildimetilsililoxi)-2,6-difluorofenil)piperazina de la misma manera que se describe en la Etapa 1 del Ejemplo 53, seguido por desprotección de TBS y alquilación con (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil 4-metilbencenosulfonato para proporcionar el compuesto alquilado correspondiente. El compuesto resultante se trató con TFA para eliminar el grupo protector y reaccionó adicionalmente de la misma manera que se describe en la Etapa 2 del Ejemplo 53 para proporcionar el producto deseado.
- 65 LC-MS (ESI, m/z) = 473,2 (M+H⁺).

Ejemplo 60: 6-(4-(2,6-Difluoro-4-(morfolinometil)fenil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona

5 Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 53, el producto deseado se proporcionó usando la amina preparada en el Ejemplo de preparación 4.

LC-MS (ESI, m/z) = 446,2 (M+H⁺).

10 Ejemplo 61: 6-(4-(2,6-Difluoro-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona

Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 53, el producto deseado se proporcionó usando la amina preparada de la misma manera como se describe en el Ejemplo de preparación 4.

15 LC-MS (ESI, m/z) = 459,2 (M+H⁺).

Ejemplo 62: 6-(4-(2,6-Difluoro-4-(oxetan-3-ilo)fenil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona

20 Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 53, el producto deseado se proporcionó usando la amina (I-3D) preparada en el Ejemplo de preparación 3.8.

LC-MS (ESI, m/z) = 419,1 (M+H⁺).

25 Ejemplo 63: 6-(4-(2,6-Difluoro-4-(1-hidroxietil)fenil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona

El compuesto obtenido en el Ejemplo de preparación 5.1 se sometió a O-bencilación, seguido de la desprotección de Boc para proporcionar el producto de amina deseado. La amina resultante se hizo reaccionar con el compuesto I-15 de la misma manera que se describe en el Ejemplo 53 para proporcionar el producto deseado.

30 LC-MS (ESI, m/z) = 391,1 (M+H⁺).

Ejemplo 64: 6-(4-(2,6-Difluoro-4-(1-metoxietil)fenil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona

35 Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 53, el producto deseado se proporcionó usando la amina preparada en el Ejemplo de preparación 6.

LC-MS (ESI, m/z) = 405,1 (M+H⁺).

40 Ejemplo 65: 6-(4-(2,6-Difluoro-4-(((2-metoxietil)(metil)amino)metil)fenil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona

Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 53, el producto deseado se proporcionó usando la amina preparada de la misma manera como se describe en el Ejemplo de preparación 4.

45 LC-MS (ESI, m/z) = 448,2 (M+H⁺).

Ejemplo 66: 1-Metil-6-(4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)piperidin-1-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona

50 Cs₂CO₃, Mel y THF se añadieron al compuesto obtenido en el Ejemplo de preparación 8.1, la mezcla resultante se calentó a 80°C por 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar la amina protegida por Boc. Después de eliminar el grupo Boc, la amina resultante se hizo reaccionar con el compuesto I-15 de la misma manera que se describe en el Ejemplo 53 para proporcionar el producto deseado.

55 LC-MS (ESI, m/z) = 316,1 (M+H⁺).

Ejemplo 67: 6-(4-(2,6-Difluoro-4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona

60 Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 53, el producto deseado se proporcionó usando la amina (I-12C) preparada en el Ejemplo de preparación 12.10.

LC-MS (ESI, m/z) = 460,2 (M+H⁺).

65 Ejemplo 68: 6-(4-(2,6-Difluoro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona

Seguendo el procedimiento general del Ejemplo 53, el producto deseado se proporcionó usando la amina (I-12D) preparada en el Ejemplo de preparación 12.9.

LC-MS (ESI, m/z) = 489,3 (M+H⁺).

5

Ejemplo 69: 6-(4-(2,6-Difluoro-4-(3-(piperidin-1-il)propoxi)fenil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona

10

El compuesto terc-Butil 4-(2,6-difluoro-4-(2-hidroxiopropoxi)fenil)piperazina-1-carboxilato se sometió a tosilación (TsCl, TEA, DMAP y CH₂Cl₂), sustitución con piperidina (piperidina, K₂CO₃ y DMF), y luego a desprotección del grupo Boc para proporcionar la amina deseada. El compuesto amina resultante se hizo reaccionar con el compuesto I-15 de la misma manera que se describe en el Ejemplo 53 para proporcionar el producto deseado.

LC-MS (ESI, m/z) = 488,3 (M+H⁺).

15

Ejemplo 70: 6-(4-(2,6-Difluoro-4-(2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etoxi) fenil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona

20

Seguendo el procedimiento general del Ejemplo 53, el producto deseado se proporcionó usando la amina (I-12A) preparada en el Ejemplo de preparación 12.2.

LC-MS (ESI, m/z) = 474,2 (M+H⁺).

25

Ejemplo 71: 6-(4-(4-(2-Aminoetoxi)-2,6-difluorofenil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona

30

Seguendo el procedimiento general del Ejemplo 53, el producto deseado se proporcionó usando la amina (I-12E) preparada en el Ejemplo de preparación 12.11.

LC-MS (ESI, m/z) = 406,2 (M+H⁺).

35

Ejemplo 72: 6-(4-(4-(2-(4-Aminopiperidin-1-il)etoxi)-2,6-difluoro fenil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona

40

Seguendo el procedimiento general del Ejemplo 53, el producto deseado se proporcionó usando la amina (I-12G) preparada en el Ejemplo de preparación 12.13.

LC-MS (ESI, m/z) = 489,3 (M+H⁺).

45

Ejemplo 73: 5-(4-(2,6-Difluoro-4-(2-metoxietoxi)fenil)piperazin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona

Etapa 1: A una solución de 2,6-dicloropirimidin-4-amina (1 g, 6,098 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (149 mg, 1,220 mmol) en CH₂Cl₂ (12 mL) se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (2,66 g, 12,196 mmol). Después de agitar a ta durante 24 h, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y se secó sobre Na₂SO₄. La capa orgánica se concentró para proporcionar el residuo que se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

50

A una mezcla de NaH (330 mg, 6,744 mmol, 55% en aceite mineral) en DMF (10 mL) se añadió gota a gota bencilalcohol (0,7 mL, 6,744 mmol) a 0°C por 30 min. Una solución del producto crudo (2,047 g, 5,620 mmol) en DMF (6 mL) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción a 0°C por 10 min. Después de agitar a ta durante 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. La capa orgánica se filtró, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el producto deseado (1,494 g, 3,427 mmol) como un aceite amarillo.

LC-MS (ESI, m/z) = 436,1 (M+H⁺).

55

Etapa 2: Una mezcla del compuesto (1,42 g, 3,258 mmol) obtenido en la Etapa 1, el compuesto I-3A (1,21 g, 3,910 mmol), terc-butóxido de sodio (626 mg, 6,516 mmol), BINAP (203 mg, 0,326 mmol) y Pd₂(dba)₃ (149 mg, 0,163 mmol) en 1,4-dioxano se añadió a un tubo sellado y se calentó hasta 100°C a 110°C por 17 h. Después de enfriarse a ta, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite y el residuo se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el producto deseado (371 mg, 0,654 mmol) como un aceite amarillo.

60

LC-MS (ESI, m/z) = 572,3 (M+H⁺).

65

Etapa 3: A una solución de terc-butil 6-(benciloxi)-2-(4-(2,6-difluoro-4-(2-metoxietoxi)fenil)piperazin-1-il)pirimidin-4-il carbamato (374 mg, 0,654 mmol) en MeOH (2,2 mL) se añadió Pd/C 10%. Después de agitar a ta durante 5,5 h bajo

gas hidrógeno, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró, y producto deseado se obtuvo como un sólido blanco (230 mg, 0,478 mmol) que se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

5 LC-MS (ESI, m/z) = 482,2 (M+H⁺).

Etapas 4: El producto deseado (154 mg) se proporcionó como un sólido naranja a partir del compuesto (210 mg) obtenido en la Etapa 3 siguiendo de la misma manera como se describe en el Ejemplo de preparación 3.5.

10 LC-MS (ESI, m/z) = 382,1 (M+H⁺).

Etapas 5: El producto deseado (145 mg) se proporcionó como un sólido marrón a partir del compuesto (154 mg) obtenido en la Etapa 4 siguiendo de la misma manera como se describe en el Ejemplo de preparación 1.2.

15 LC-MS (ESI, m/z) = 411,1 (M+H⁺).

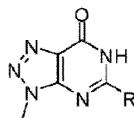
Etapas 6: El producto deseado (21,7 mg) se proporcionó como un sólido amarillo a partir del compuesto (145 mg) obtenido en la Etapa 5 siguiendo de la misma manera como se describe en el Ejemplo de preparación 1.3.

20 LC-MS (ESI, m/z) = 408,2 (M+H⁺).

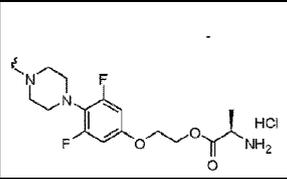
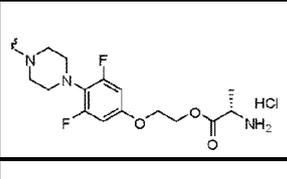
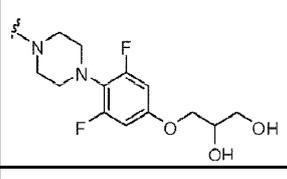
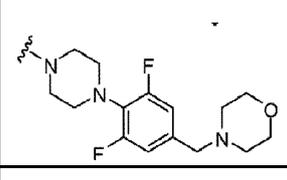
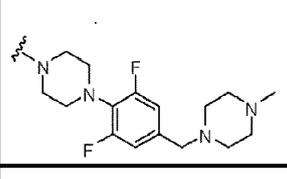
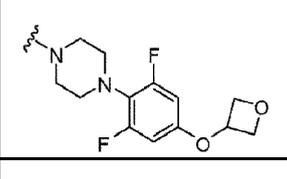
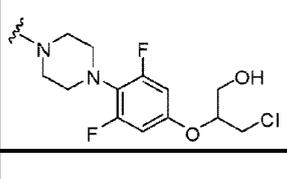
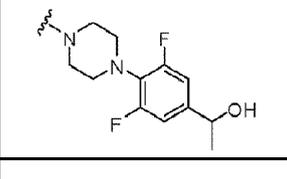
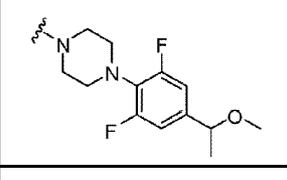
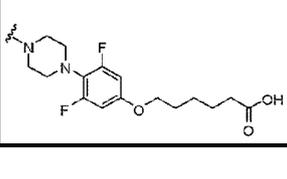
Ejemplo 74: Análisis de actividad de tanquirasa 1

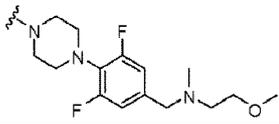
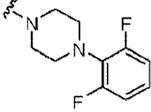
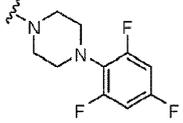
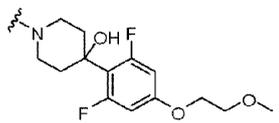
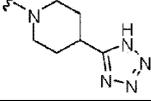
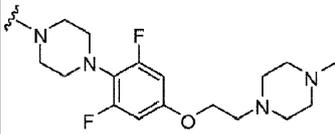
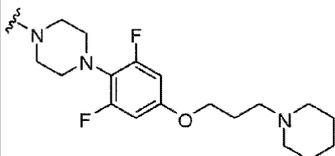
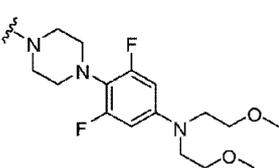
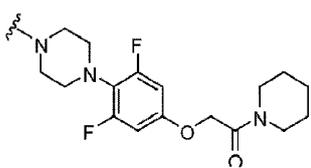
25 Las actividades de los nuevos compuestos sintetizados de acuerdo con los Ejemplos 1 a 72 contra la tanquirasa 1 se analizaron usando un kit Trevigen (Cat. No. 4700-096-K). La placa de 96 pocillos recubierta con poliproteína histona PAR, el anticuerpo monoclonal anti-PAR e IgG-HRP de cabra anti-ratón se usaron para medir la absorbancia mediante el método ELISA. Específicamente, el tampón de ensayo I-PAR 20X se diluyó a 1X añadiendo agua, y 50 µL del tampón diluido se añadieron a cada pocillo de la placa de 96 pocillos, seguido de reacción a ta durante 30 minutos. Luego, el sobrenadante se eliminó por completo de cada pocillo y 10 µL de tampón de ensayo I-PAR 1X y 15 µL de sustrato de
30 ensayo se añadieron a cada pocillo junto con 1 µL de una solución 50X de inhibidores a analizar, que fueron los compuestos obtenidos en los Ejemplos 1 a 72. 10 mUnidades/µL de enzima tanquirasa 1 se diluyeron 50-veces con tampón de ensayo I-PAR 1 y 25 µL de la enzima diluida se añadieron a cada pocillo y reaccionaron mientras se agitaba a ta por 30 min. Uno sin ningún compuesto de la presente invención se usó como control positivo y otro que contenía tampón de ensayo I-PAR 1X con el mismo volumen en lugar de la enzima tanquirasa 1 se usó como control negativo. Una vez
35 completada la reacción, 200 µL de PBSX, que se preparó añadiendo tritón X - 100 al 0,1% a PBS, se añadieron y eliminaron y este proceso de lavado se repitió dos veces. El lavado se repitió dos veces más usando PBS de la misma manera. El diluyente de anticuerpos 5X se diluyó con agua destilada a una concentración de 1X, se añadieron 50 µL de IgG-HRP de cabra anti-ratón diluido a 1/2000 a cada pocillo y reaccionó mientras se agitaba a ta durante 30 minutos. Los lavados se llevaron a cabo dos veces usando PBSX y PBS, respectivamente. Después de añadir 50 µL de TACS-sapphire
40 a cada pocillo de la placa, la placa se bloqueó de la luz para reaccionar durante 10 minutos a 15 minutos y el color de la solución de reacción se volvió azul. Para detener la reacción, se añadieron 50 µl de HCl 0,2N para volver la solución amarilla. Finalmente, la absorbancia de la solución resultante se midió a 450 nm.

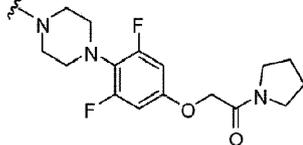
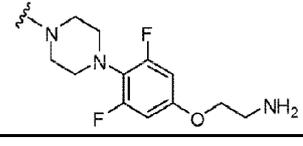
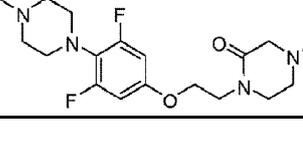
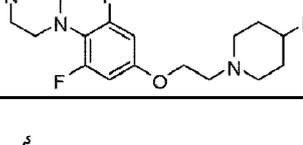
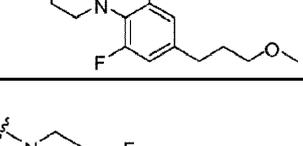
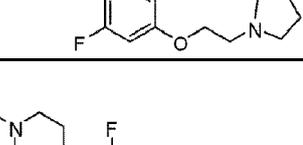
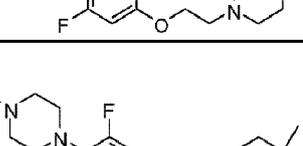
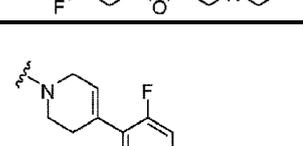
[Tabla 1]

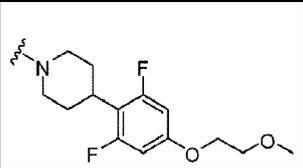
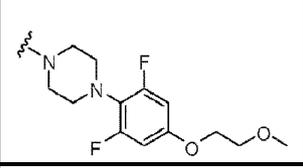
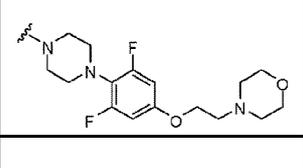
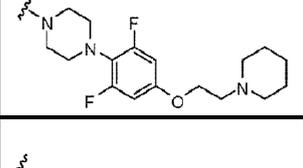
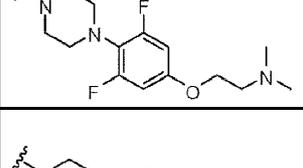
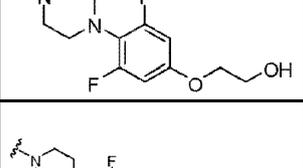
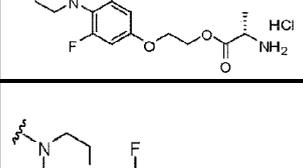
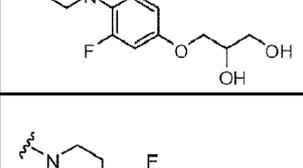
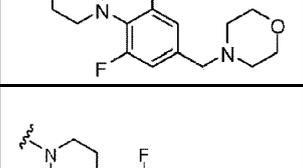
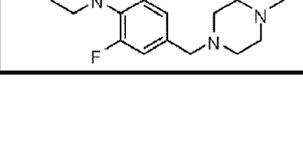


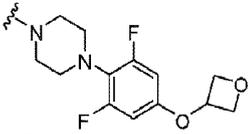
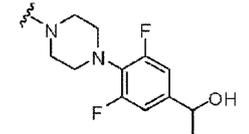
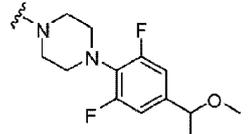
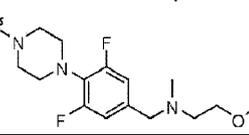
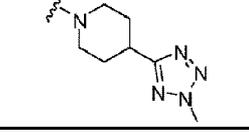
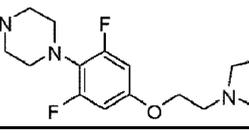
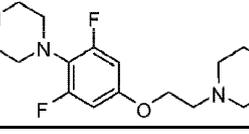
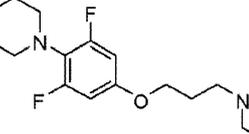
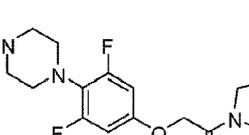
Comp.	Grupo R	Nombre IUPAC	TNKS1 (IC ₅₀) (nM)
1		5-(4-(2-fluorofenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona	66,74
2		5-(4-(2,6-difluoro-4-(2-metoxietoxi)fenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona	29,94
3		5-(4-(4-(benziloxi)-2,6-difluorofenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona	207
4		5-(4-(2,6-difluoro-4-(2-morfolinoetoxi)fenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona	38,57
5		5-(4-(2,6-difluoro-4-(2-(piperidin-1-il)etoxi)fenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona	14,25
6		5-(4-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)-2,6-difluorofenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona	16,3
7		5-(4-(2,6-difluoro-4-(2-hidroxietoxi)fenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona	43,96
8		acetato de 2-(3,5-difluoro-4-(4-(3-metil-7-oxo-6,7-dihidro-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)piperazin-1-il)fenoxi)etilo	46,9
9		5-(4-(2(6-difluoro-4-isopropoxifenil) piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona	60,91

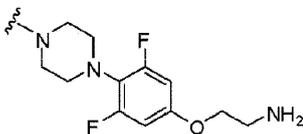
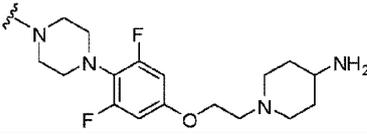
Comp.	Grupo R	Nombre IUPAC	TNKS1 (IC ₅₀) (nM)
5		cloruro de (R)-2-(3,5-difluoro-4-(4-(3-metil-7-oxo-6,7-dihidro-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)piperazin-1-il) fenoxi)etoxi)-1-oxopropan-2-aminio	32,05
10		cloruro de (S)-2-(3,5-difluoro-4-(4-(3-metil-7-oxo-6,7-dihidro-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)piperazin-1-il) fenoxi)etoxi)-1-oxopropan-2-aminio	14,54
15		5-(4-(4-(2,3-dihidroxi)propoxi)-2,6-difluorofenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona	12,94
20		5-(4-(2,6-difluoro-4-(morfolinometil) fenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona	28,01
25		5-(4-(2,6-difluoro-4-((4-metil piperazin-1-il)metil)fenil) piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona	41,49
30		5-(4-(2,6-difluoro-4-(oxetan-3-iloxi) fenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona	24,7
35		5-(4-(4-(1-cloro-3-hidroxi)propan-2-iloxi)-2,6-difluorofenil) piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona	28,58
40		5-(4-(2,6-difluoro-4-(1-hidroxi)etil) fenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona	17,58
45		5-(4-(2,6-difluoro-4-(1-metoxi)etil) fenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona	29,97
50		ácido 6-(3,5-difluoro-4-(4-(3-metil-7-oxo-6,7-dihidro-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)piperazin-1-il) fenoxi)hexanoico	79,97

Comp.	Grupo R	Nombre IUPAC	TNKS1 (IC ₅₀) (nM)
5 20		5-(4-(2,6-difluoro-4-(((2-metoxietil) (metil)amino)metil)fenil)piperazi n-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona	83,12
10 21		5-(4-(2,6-difluorofenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona	8,90
15 22		3-metil-5-(4-(2,4,6-trifluorofenil) piperazin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona	49,68
20 25		5-(4-(2,6-difluoro-4-(2-metoxi etoxi)fenil)-4-hidroxi piperidin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona	33,12
25 30		5-(4-(1H-tetrazol-5-il)piperidin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona	411,5
35 32		5-(4-(2,6-difluoro-4-(2-(4-metil piperazin-1-il)etoxi)fenil) piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona	119,5
40 33		5-(4-(2,6-difluoro-4-(3-(piperidin-1-il)propoxi) fenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona	51,3
45 50		5-(4-(4-(bis(2-metoxietil) amino)-2,6-difluorofenil) piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona	67,73
55 60		5-(4-(2,6-difluoro-4-(2-oxo-2-(piperidin-1-il)etoxi) fenil) piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona	48,69

Comp.	Grupo R	Nombre IUPAC	TNKS1 (IC ₅₀) (nM)
5 10	36 	5-(4-(2,6-difluoro-4-(2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil) piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona	39,55
15	37 	5-(4-(4-(2-aminoetoxi)-2,6-difluorofenil)piperazin-1-il) -3-metil-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona	28,09
20	38 	5-(4-(2,6-difluoro-4-(2-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il) etoxi)fenil)piperazin-1-il) -3-metil-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona	43
25	39 	5-(4-(4-(2-(4-aminopiperidin -1-il)etoxi)-2,6-difluoro fenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona	22,74
30	40 	5-(4-(2,6-difluoro-4-(3-metoxipropil)fenil) piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona	93,1
35	41 	5-(4-(2,6-difluoro-4-(2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il) etoxi)fenil)piperazin-1-il) -3-metil-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona	71,27
40	42 	5-(4-(2,6-difluoro-4-(2-(4-hidroxi-piperidin-1-il) etoxi) fenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona	51,37
45	43 	5-(4-(2,6-difluoro-4-(2-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)etoxi)fenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona	50,86
50	44 	5-(4-(2,6-difluoro-4-(2-metoxi etoxi)fenil) -5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona	52,93

Comp.	Grupo R	Nombre IUPAC	TNKS1 (IC ₅₀) (nM)
5		5-(4-(2,6-difluoro-4-(2-metoxi etoxi)fenil)piperidin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona	37,61
10		6-(4-(2,6-difluoro-4-(2-metoxi etoxi)fenil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona	22,71
15		6-(4-(2,6-difluoro-4-(2-morfolino etoxi)fenil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona	10,96
20		6-(4-(2,6-difluoro-4-(2-(piperidin-1-il)etoxi)fenil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona	29,29
25		6-(4-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)-2,6-difluorofenil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona	27,5
30		6-(4-(2,6-difluoro-4-(2-hidroxi etoxi)fenil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona	7,976
35		clorhidrato de (S)-2-(3,5-difluoro-4-(4-(1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-6-il) piperazin-1-il)fenoxi)etil 2-aminopropanoato	13,36
40		6-(4-(4-(2,3-dihidroxi propoxi)-2,6-difluorofenil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona	15,96
45		6-(4-(2,6-difluoro-4-(morfolino metil)fenil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona	25,78
50		6-(4-(2,6-difluoro-4-((4-metil piperazin-1-il)metil)fenil) piperazin-1-il)-1-metil-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona	28,23
55			
60			
65			

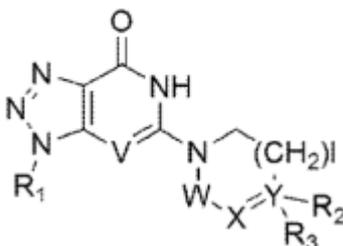
Comp.	Grupo R	Nombre IUPAC	TNKS1 (IC ₅₀) (nM)
5 62		6-(4-(2,6-difluoro-4-(oxetan-3-iloxi)fenil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona	22,14
10 63		6-(4-(2,6-difluoro-4-(1-hidroxi etil)fenil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona	27,33
15 64		6-(4-(2,6-difluoro-4-(1-metoxi etil)fenil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona	31,16
20 65		6-(4-(2,6-difluoro-4-(((2-metoxi etil)(metil)amino)metil)fenil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona	40,23
25 66		1-metil-6-(4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)piperidin-1-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona	330,7
30 67		6-(4-(2,6-difluoro-4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona	18,57
35 68		6-(4-(2,6-difluoro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona	14,23
40 69		6-(4-(2,6-difluoro-4-(3-(piperidin-1-il)propoxi)fenil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona	19,1
45 70		6-(4-(2,6-difluoro-4-(2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona	15,58

Comp.	Grupo R	Nombre IUPAC	TNKS1 (IC ₅₀) (nM)
5 71		6-(4-(4-(2-aminoetoxi)-2,6-difluorofenil)piperazin-1-il) -1-metil-1H-[1,2,3]triazolo [4,5-c]piridin-4(5H)-ona	24,9
10 15 72		6-(4-(4-(2-(4-aminopiperidin-1-il)etoxi)-2,6-difluoro fenil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona	7,312

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la Fórmula química 1, un tautómero del mismo, un estereoisómero del mismo o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

[Fórmula química 1]



en donde

V es N o CH;

R₁ es hidrógeno, o C₁₋₆ alquilo;

W es CH₂;

X es CHR₄;

Y es N o C;

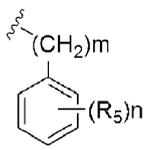


es un enlace simple o un enlace doble, determinado por X y Y;

l es 1;

R₂ es ninguno, hidrógeno o hidroxilo;

R₃ es



o heteroarilo;

R₄ es ninguno o hidrógeno;

m es 0, o 1;

n es 0, 1, 2, o 3;

cada uno de R₅ es independientemente halo, C₂₋₆ alqueno, C₁₋₆ hidroxialquilo, o -Z-(CH₂)_p-R₆;

p es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

Z es -O-, o ninguno;

R₆ es hidroxilo, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₃ alcoxi-C₁₋₃ alquilo, C₅₋₁₀ arilo, carboxi, C₁₋₆ dihidroxialquilo, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo, heterociclilo, heteroarilo, -O-(C=O)-R₈, -(C=O)-R₈, -OR₈, -COOR₈, o -NR₉R₁₀;

R₈ es hidrógeno, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ aminoalquilo, o heterociclilo;

cada uno de R₉ y R₁₀ es independientemente hidrógeno, C₁₋₆ alquilo, o C₁₋₃ alcoxi-C₁₋₃ alquilo;

cada uno de los heteroarilos es un anillo simple de 5 a 10 miembros que contiene uno o más átomos de nitrógeno, y cada uno de los heterociclilos es

un anillo simple de 3 a 10 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O, y una combinación de los mismos;

cada uno de los heterociclilos opcionalmente puede estar sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en C₁₋₆ alquilo, hidroxilo, oxo, y amino; y

cada uno de los arilos y heteroarilos puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres C₁₋₆ alquilo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1,

en donde

m es 0; y

n es 1, 2 o 3,

o un tautómero del mismo, un estereoisómero del mismo o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1,
 5 en donde
 m es 0;
 n es 1, 2 o 3;
 cada uno de R_5 es independientemente fluoro, hidroxietilo, o $-Z-(CH_2)_p-R_6$;
 Z es $-O-$, o ninguno;
 10 R_6 es hidroxilo, metoxi, etoxi, metoxietil, C_{5-10} arilo, carboxi, 1,2-dihidroxietilo, 1-cloro-3-hidroxiisopropilo, perfluorometilo, heterociclilo, heteroarilo, $-O-(C=O)-R_8$, $-(C=O)-R_8$, o $-NR_9R_{10}$;
 R_8 es hidrógeno, metilo, o aminoetilo;
 cada uno de R_9 y R_{10} es independientemente hidrógeno, metilo, etilo o metoxietilo;
 15 cada uno de los heteroarilos es un anillo simple de 5 a 10 miembros que contiene uno o más átomos de nitrógeno, y cada uno de los heterociclilos es un anillo simple de 3 a 10 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O, y una combinación de los mismos;
 cada uno de los heterociclilos opcionalmente puede estar sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionado del grupo que consiste en metilo, hidroxilo, amino y oxo; y
 cada uno de los heteroarilos puede ser opcionalmente sustituido con uno a tres metilo,
 20 o un tautómero del mismo, un estereoisómero del mismo o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3,
 25 en donde
 cada uno de los arilos es fenilo o naftilo;
 cada uno de los heteroarilos es seleccionado del grupo que consiste en tetrazolilo, imidazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidilo, triazinilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, y pirazinilo; y
 cada uno de los heterociclilos es seleccionado del grupo que consiste en tetrahidropirranilo, tetrahidrofurano, dihidrofurano, dihidropirranilo, dioxanilo, dioxolanilo, imidazolidinilo, oxetanilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, oxopiperidinilo, oxopirrolidinilo y oxo-oxazolidinilo,
 30 o un tautómero del mismo, un estereoisómero del mismo o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4,
 35 en donde
 cada uno de los arilos es fenilo;
 cada uno de los heteroarilos es tetrazolilo o imidazolilo; y
 cada uno de los heterociclilos es tetrahidrofurano, oxetanilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo,
 40 o un tautómero del mismo, un estereoisómero del mismo o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5,
 45 en donde
 cada uno de los heterociclilos es tetrahidrofurano, oxetanilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, 4-metilpiperazinilo, 4-metil-2-oxopiperazinilo, 3-hidroxipirrolidinilo, 2-hidroximetilpirrolidinilo, N-metilpirrolidinilo, 4-hidroxipiperidinilo, 4-hidroxi-4-metilpiperidinilo, 4-aminopiperidinilo, 2-oxopiperidinilo, o 2,6-dimetilpiperidinilo,
 50 o un tautómero del mismo, un estereoisómero del mismo o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1,
 en donde el compuesto es seleccionado de un grupo que consiste en
 1)
 5-(4-(2-fluorofenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona,
 2)
 55 5-(4-(2,6-difluoro-4-(2-metoxietoxi)fenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona,
 3)
 5-(4-(4-(benciloxi)-2,6-difluorofenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona,
 4)
 5-(4-(2,6-difluoro-4-(2-morfolinoetoxi)fenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona,
 60 5)
 5-(4-(2,6-difluoro-4-(2-(piperidin-1-il)etoxi)fenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona,
 6)
 65 5-(4-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)-2,6-difluorofenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona,

- 7)
5-(4-(2,6-difluoro-4-(2-hidroxietoxi)fenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona,
8)
5 acetato de 2-(3,5-difluoro-4-(4-(3-metil-7-oxo-6,7-dihidro-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)piperazin-1-il)fenoxi)etilo,
9)
5-(4-(2,6-difluoro-4-isopropoxifenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona,
10)
10 cloruro de (R)-2-(3,5-difluoro-4-(4-(3-metil-7-oxo-6,7-dihidro-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)piperazin-1-il)fenoxi)etoxi)-1-oxopropan-2-aminio,
11)
cloruro de (S)-2-(3,5-difluoro-4-(4-(3-metil-7-oxo-6,7-dihidro-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)piperazin-1-il)fenoxi)etoxi)-1-oxopropan-2-aminio,
12)
15 5-(4-(4-(2,3-dihidroxi)propoxi)-2,6-difluorofenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona,
13)
5-(4-(2,6-difluoro-4-(morfolinometil)fenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona,
14)
20 5-(4-(2,6-difluoro-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona,
15)
5-(4-(2,6-difluoro-4-(oxetan-3-iloxi)fenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona,
16)
25 5-(4-(4-(1-cloro-3-hidroxi)propan-2-iloxi)-2,6-difluorofenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona,
17)
5-(4-(2,6-difluoro-4-(1-hidroxietil)fenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona,
18)
30 5-(4-(2,6-difluoro-4-(1-metoxietil)fenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona,
19)
ácido 6-(3,5-difluoro-4-(4-(3-metil-7-oxo-6,7-dihidro-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)piperazin-1-il)fenoxi)hexanoico,
20)
35 5-(4-(2,6-difluoro-4-(((2-metoxietil)(metil)amino)metil)fenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona,
21)
5-(4-(2,6-difluorofenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona,
22)
40 3-metil-5-(4-(2,4,6-trifluorofenil)piperazin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona,
23)
5-(4-(4-(1,2-dihidroxi)etil)-2,6-difluorofenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona,
24)
45 5-(4-(4-(2,3-dihidroxi)propil)-2,6-difluorofenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona,
25)
5-(4-(2,6-difluoro-4-(2-metoxietoxi)fenil)-4-hidroxipiperidin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona,
26)
50 5-(4-(1H-tetrazol-5-il)piperidin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona,
27)
5-(4-(2,6-difluoro-4-(2-metoxietilamino)fenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona,
28)
55 5-(4-(2,6-difluoro-4-vinil)fenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona,
29)
3-metil-5-(4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)piperidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona,
30)
60 3-metil-5-(4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)piperidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona,
31)
5-(4-(2,6-difluoro-4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona,
32)
65 5-(4-(2,6-difluoro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona,
33)

- 5-(4-(2,6-difluoro-4-(3-(piperidin-1-il)propoxi)fenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona,
34)
- 5 5-(4-(4-(bis(2-metoxietil)amino)-2,6-difluorofenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona,
35) 5-(4-(2,6-difluoro-4-(2-oxo-2-(piperidin-1-il)etoxi)fenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona,
36) 5-(4-(2,6-difluoro-4-(2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona,
10 37)
- 5-(4-(4-(2-aminoetoxi)-2,6-difluorofenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona,
38) 5-(4-(2,6-difluoro-4-(2-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)etoxi)fenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona,
39) 5-(4-(4-(2-(4-aminopiperidin-1-il)etoxi)-2,6-difluorofenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona,
15 40)
- 5-(4-(2,6-difluoro-4-(3-metoxipropil)fenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona,
41) 5-(4-(2,6-difluoro-4-(2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona,
20 42) 5-(4-(2,6-difluoro-4-(2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)etoxi)fenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona,
43)
- 5-(4-(2,6-difluoro-4-(2-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)etoxi)fenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona,
25 44)
- 5-(4-(2,6-difluoro-4-(2-metoxietoxi)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona,
45)
- 5-(4-(2,6-difluoro-4-(2-metoxietoxi)fenil)piperidin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona,
30 46)
- 5-(4-(2,6-difluoro-4-(2-(2-oxopiperidin-1-il)etoxi)fenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona,
47)
- 5-(4-(4-(2-etoxietoxi)-2,6-difluorofenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona,
35 48)
- 5-(4-(4-(2-(cis-2,6-dimetilpiperidin-1-il)etoxi)-2,6-difluorofenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona,
49)
- 5-(4-(4-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etoxi)-2,6-difluorofenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona,
40 50)
- 5-(4-(4-(2-(dietilamino)etoxi)-2,6-difluorofenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona,
51)
- 5-(4-(4-(2-(1H-imidazol-1-il)etoxi)-2,6-difluorofenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona,
45 52)
- 5-(4-(2,6-difluoro-4-((tetrahidrofuran-2-il)metoxi)fenil)piperazin-1-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona,
50 53)
- 6-(4-(2,6-difluoro-4-(2-metoxietoxi)fenil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,
54)
- 6-(4-(2,6-difluoro-4-(2-morfolinoetoxi)fenil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,
55 55)
- 6-(4-(2,6-difluoro-4-(2-(piperidin-1-il)etoxi)fenil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,
56)
- 6-(4-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)-2,6-difluorofenil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,
60 57)
- 6-(4-(2,6-difluoro-4-(2-hidroxi)etoxi)fenil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,
58) clorhidrato de (S)-2-(3,5-difluoro-4-(4-(1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-6-il)piperazin-1-il)fenoxi)etil-2-aminopropanoato,
59)
- 65 6-(4-(4-(2,3-dihidropropoxi)-2,6-difluorofenil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,

- 60)
6-(4-(2,6-difluoro-4-(morfolinometil)fenil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,
61) 6-(4-(2,6-difluoro-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,
5 62)
6-(4-(2,6-difluoro-4-(oxetan-3-iloxi)fenil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,
63)
6-(4-(2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-etil)fenil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,
64)
10 6-(4-(2,6-difluoro-4-(1-metoxietil)fenil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,
65) 6-(4-(2,6-difluoro-4-(((2-metoxietil)(metil)amino)metil)fenil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,
66)
15 1-metil-6-(4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)piperidin-1-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,
67)
6-(4-(2,6-difluoro-4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,
68) 6-(4-(2,6-difluoro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,
20 69)
6-(4-(2,6-difluoro-4-(3-(piperidin-1-il)propoxi)fenil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,
70) 6-(4-(2,6-difluoro-4-(2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,
25 71)
6-(4-(4-(2-aminoetoxi)-2,6-difluorofenil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona,
72) 6-(4-(4-(2-(4-aminopiperidin-1-il)etoxi)-2,6-difluorofenil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona, y
73)
30 5-(4-(2,6-difluoro-4-(2-metoxietoxi)fenil)piperazin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona,
un tautómero del mismo, un estereoisómero del mismo o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
8. Una composición farmacéutica para usar en el tratamiento de una enfermedad relacionada con la tanquirasa, que comprende el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, un tautómero del mismo, un estereoisómero del mismo o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo.
9. La composición farmacéutica para usar en el tratamiento de una enfermedad relacionada con la tanquirasa de acuerdo con la reivindicación 8, en donde la tanquirasa es tanquirasa 1, tanquirasa 2, o una combinación de las mismas.
10. La composición farmacéutica para usar en el tratamiento de una enfermedad relacionada con la tanquirasa de acuerdo con la reivindicación 8, en donde la enfermedad relacionada con la tanquirasa es un cáncer, esclerosis múltiple (MS), una enfermedad cardiovascular, lesión del sistema nervioso central o una enfermedad inflamatoria.
11. La composición farmacéutica para usar en el tratamiento de una enfermedad relacionada con la tanquirasa de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el cáncer es seleccionado del grupo que consiste en un cáncer de cabeza, cuello, ojos, boca, garganta, esófago, bronquios, laringe, faringe, pecho, hueso, pulmones, colon, recto, estómago, próstata, vejiga, útero, cuello uterino, mama, ovarios, testículos u otros órganos reproductivos, piel, tiroides, sangre, ganglios linfáticos, riñones, hígado, páncreas, cerebro o sistema nervioso central, un tumor sólido, un tumor de diseminación hemática.
12. La composición farmacéutica para usar en el tratamiento de una enfermedad relacionada con la tanquirasa de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el cáncer es cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de pulmón o neoplasia hematológica.
13. La composición farmacéutica para usar en el tratamiento de una enfermedad relacionada con la tanquirasa de acuerdo con la reivindicación 8, que comprende además un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.