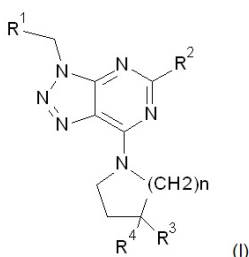


DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT

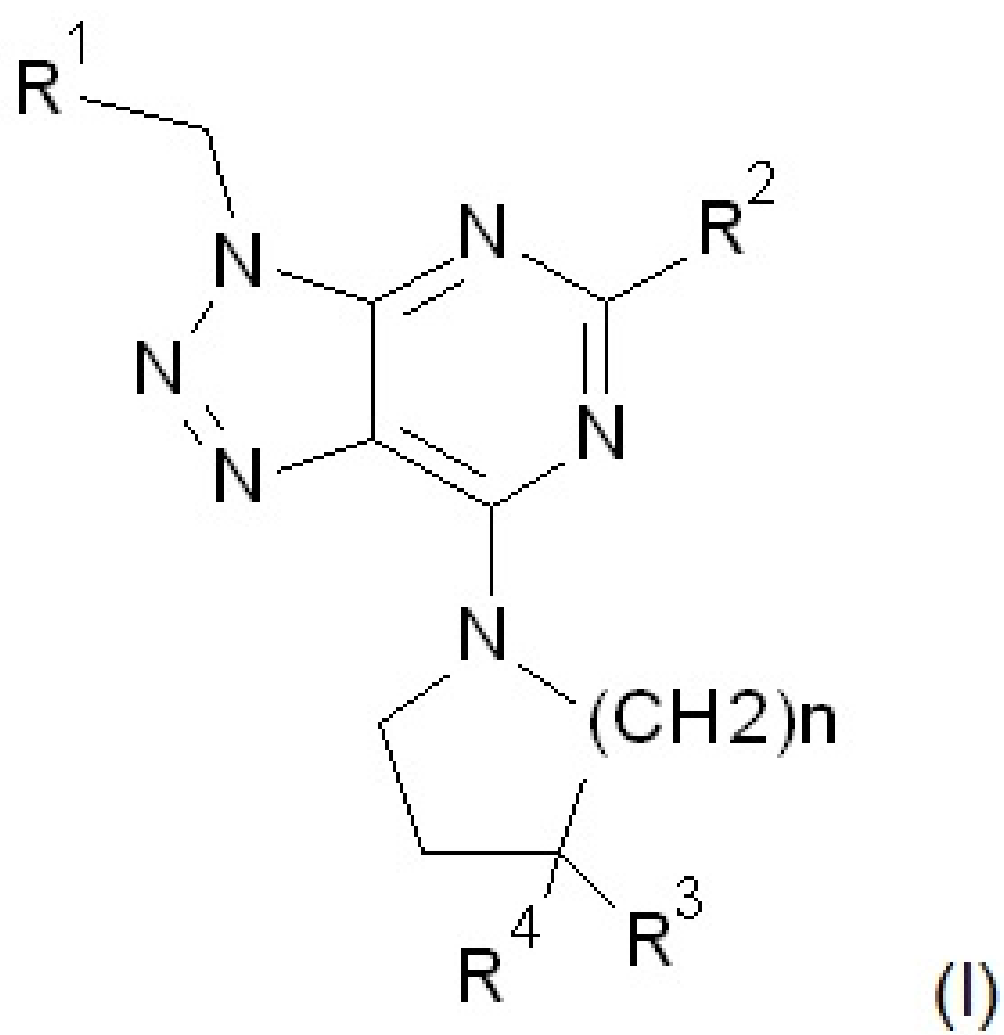


1	Título de la Invención (200 caracteres o espacios máximos)		
NUEVOS DERIVADOS DE TRIAZOLO[4,5-D]PIRIMIDINA			
2	Datos del Solicitante / Titular		
Nombre:	F. HOFFMANN- LA ROCHE AG	Dirección Electrónica:	notificacionespatentes@lloredacamacho.com
Dirección:	GRENZACHERSTRASSE 124, CH-4070 BASEL, SUIZA	Domicilio/País de constitución:	SUIZA - BASEL - BASEL
Identificación: ☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☒ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT ☐ PASAPORTE Número: 58834-			
3	Solicitantes		

Apellidos - Nombres o Razón Social		Tipo	Identificación
1.	F. HOFFMANN- LA ROCHE AG	EE	58834
4	Datos del Inventor		
Nombre:		Stephan ROEVER	Dirección Electrónica: notificacionespatentes@lloredacamacho.com
Dirección:		Auf der Neusetze 19, 79594 Inzlingen, Alemania.	Domicilio/País de constitución: ALEMANIA - BADEN-WUERTTEMBERG - FREIBURG
Identificación: ☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT ☐ PASAPORTE ☒ No Aplica Número: -			
5	Inventor(es)		
Apellidos - Nombres		Domicilio	
1.	ROEVER Stephan	ALEMANIA	
2.	ROGERS-EVANS Mark	SUIZA	
3.	NETTEKOVEN Matthias	ALEMANIA	
4.	SCHMITT Sébastien	FRANCIA	
5.	GRETHER Uwe	ALEMANIA	
6.	KIMBARA Atsushi	JAPON	
6	Datos Inventor(es)		

	País de Residencia	Departamento/Estado	Ciudad	Dirección
1.	ALEMANIA	BADEN-WUERTTEMBERG	FREIBURG	Auf der Neusetze 19, 79594 Inzlingen, Alemania.
2.	SUIZA	BASILEA-CAMPIÑA	ARLESHEIM	Rosenweg 6, CH-4103 Bottmingen, Suiza.
3.	ALEMANIA	BADEN-WUERTTEMBERG	LORRACH	Ruetteweg 3, 79639 Grenzach-Wyhlen, Alemania.
4.	FRANCIA	HAUT-RHIN	MULHOUSE	9 rue de l'Eglise, F-68220 Hagenthal-le-Bas, Francia.
5.	ALEMANIA	BADEN-WUERTTEMBERG	LORRACH	Kirchgasse 4, 79588 Efringen-Kirchen, Alemania.
6.	JAPON	SHIZUOKA	GOTEMBA	c/o Chugai Pharmaceutical Co., Ltd, 1-135 Komakado, Gotemba, Shizuoka 412-8513, Japón.
7	Datos del Representante Legal / Apoderado			
Nombre:		ALICIA LLOREDA RICAURTE	Dirección Electrónica:	notificacionespatentes@lloredacamacho.com
Dirección:		Calle 72 No 5-83, piso 5	Domicilio/País de constitución:	COLOMBIA - BOGOTA D.C. - BOGOTA D.C.
Identificación: ☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT ☐ PASAPORTE Número: 53215-				
Presentación de Poder				
Año de Radicación				

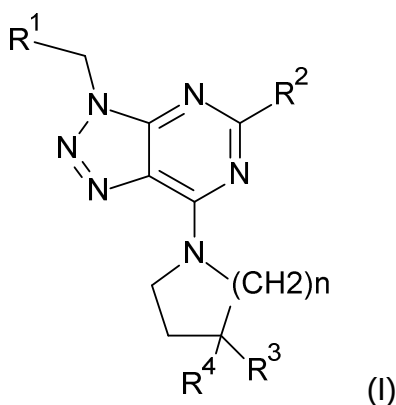
Número de Radicación				
8	Datos Solicitud: PCT / WO			
Número Solicitud:		PCT/EP2014/068640	Fecha Solicitud:	03/09/2014
Número Publicación:		WO 2015/032769 A1	Fecha Publicación:	12/03/2015
9	Declaraciones de prioridad		☒ SI ☐ NO	
1.	(33) País de origen EUROP PATENT ORGANIZATION(EPO)	Codigo del país EP	(31) No. Solicitud 13183385.7	(32) Fecha 06/09/2013
10	Reivindicaciones			
Número reivindicaciones:		19	Pago Reivindicaciones:	No
11	Reducción de tasas.			
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i> ☐ SI ☒ NO Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
☐ Micro, pequeñas y medianas empresas ☐ Universidades públicas o privadas ☐ Entidades sin ánimo de lucro Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos				
12	Documentos Anexos			
☒ Reivindicaciones ☒ Descripción ☐ Dibujos y/o Figuras ☒ Resumen ☐ Certificado Depósito Material Biológico ☐ Uso de Conocimiento tradicional ☐ Listado de secuencias ☒ Artes finales 12 x 12 cm ☒ Poderes, si fuere el caso ☐ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad ☒ Otros Anexos				



NUEVOS DERIVADOS DE TRIAZOLO[4,5-D]PIRIMIDINA

La presente invención se refiere a compuestos orgánicos útiles para la
terapia y/o profilaxis de un mamífero y en particular a compuestos que son agonistas
5 preferentes del receptor de cannabinoides 2.

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



en la que:

R¹ es haloalquilo, halofenilo, alcoxifenilo, alquil-1,2,5-oxadiazolilo, haloalquilfenilo,
10 alquilsulfonilfenilo, halo-piridinilo o alquiltetrazolilo;

R² es cicloalquilo, isopropilo, alquenilo, piperidinilo, alquilamino, azetidinilo,
pirrolidinilo, cicloalquilamino, alquioxetanilamino, morfolinilo,
(cicloalquil)(alquil)amino, haloalquiloxi, alcoxi, cicloalquilalcoxi, cicloalquiloxi,
oxetaniloxi, alquioxetanilalquiloxi, alquiniloxi, alcoxi-alcoxi, hidroxialquiloxi,
15 alquilsulfanilo, haloalquil-sulfanilo, alquilsulfonilo, hidroxialquilsulfanilo, hidroxialquilsulfonilo o alcoxialquilsulfonilo;

R³ y R⁴ se eligen con independencia entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo,
alquilcarbonilamino y alquilo, con la condición de que R³ y R⁴ no sean ambos
hidrógeno al mismo tiempo; y

20 n es el número 1 ó 2;

o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo;

con la condición de que se excluya el (S)-1-[3-(4-metoxi-bencil)-5-(2,2,2-trifluor-
etoxi)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol.

El compuesto de la fórmula (I) es especialmente útil para el tratamiento o
25 profilaxis p.ej. del dolor, aterosclerosis, degeneración macular propia de la vejez,
retinopatía diabética, glaucoma, diabetes mellitus, inflamación, enfermedad del
intestino inflamatorio, lesión de isquemia-reperfusión, fallo hepático agudo, fibrosis
hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis renal, fibrosis sistémica, rechazo agudo de injerto
ajeno, nefropatía crónica de injerto ajeno, nefropatía diabética, glomerulonefropatía,
30 cardiomiopatía, fallo cardíaco, isquemia de miocardio, infarto de miocardio, esclerosis

sistémica, lesión térmica, quemaduras, cicatrices hipertróficas, queloides, gingivitis con pirexia, cirrosis o tumores hepáticos, regulación de la masa ósea, neurodegeneración, apoplejía, ataque isquémico transitorio o uveítis.

Los receptores de cannabinoides son un grupo de receptores de membrana celular que pertenecen al grupo más amplio de los receptores asociados a la proteína G. Actualmente se conocen dos subtipos, denominados receptor de cannabinoides 1 (CB1) y receptor de cannabinoides 2 (CB2). El receptor CB1 se expresa principalmente en el sistema nervioso central (es decir, amígdala cerebelosa, hipocampo) y en menor grado en la periferia. El CB2, que está codificado por el gen CNR2, se expresa principalmente en la periferia, en células del sistema inmune, por ejemplo en macrófagos y células T (Ashton, J.C. y col., Curr. Neuropharmacol. 5(2), 73-80, 2007; Miller, A.M. y col., Br. J. Pharmacol. 153(2), 299-308, 2008; Centonze, D. y col., Curr. Pharm. Des. 14(23), 2370-42, 2008), y en el sistema gastrointestinal (Wright, K.L. y col., Br. J. Pharmacol. 153(2), 263-70, 2008). El receptor CB2 está también ampliamente distribuido en el cerebro, en el que se halla primariamente en las microglías y no neuronas (Cabral, G.A. y col., Br. J. Pharmacol. 153(2), 240-51, 2008).

El interés por los agonistas del receptor CB2 ha aumentado continuamente durante la última década (actualmente 30-40 solicitudes de patente al año), debido a que se ha constatado que varios de los primeros compuestos tienen efectos beneficiosos en los modelos preclínicos de una gran número de enfermedades humanas, incluido el color crónico (Beltramo, M., Mini. Rev. Med. Chem. 9(1), 11-25, 2009), la aterosclerosis (Mach, F. y col., J. Neuroendocrinol. 20, supl. 1, 53-7, 2008), la regulación de la masa ósea (Bab, I. y col., Br. J. Pharmacol. 153(2), 182-8, 2008), la neuroinflamación (Cabral, G.A. y col., J. Leukoc. Biol. 78(6), 1192-7, 2005), la lesión por isquemia/reperfusión (Pacher, P. y col., Br. J. Pharmacol. 153(2), 252-62, 2008), la fibrosis sistémica (Akhmetshina, A. y col., Arthritis Rheum. 60(4), 1129-36, 2009; Garcia-Gonzalez, E. y col., Rheumatology (Oxford) 48(9), 1050-6, 2009), la fibrosis hepática (Julien, B. y col., Gastroenterology 128(3), 742-55, 2005; Munoz-Luque, J. y col., J. Pharmacol. Exp. Ther. 324(2), 475-83, 2008).

La lesión por isquemia/reperfusión (I/R) es la principal causa de lesiones de tejidos producidas en estados patológicos, tales como la apoplejía, infarto de miocardio, "bypass" cardiopulmonar y otras cirugías vasculares, y en el trasplante de órganos, y también como mecanismo principal de la lesión de órganos finales que complican el curso del choque circulatorio de varias etiologías. Todos estos estados patológicos se caracterizan por la interrupción del riego sanguíneo normal que se traduce en una oxigenación insuficiente de los tejidos. La reoxigenación, p.ej. la

reperfusión, es el tratamiento empleado en último extremo para restablecer la oxigenación normal de los tejidos. Sin embargo, la ausencia de oxígeno y de los nutrientes de la sangre crea una situación, en la que el restablecimiento de la circulación provoca un daño todavía mayor a los tejidos. El daño de la lesión de
5 reperfusión se debe en parte a la respuesta inflamatoria de los tejidos dañados. Los leucocitos, transportados a la zona por la sangre recién llegada, desencadenan un gran número de factores inflamatorios, por ejemplo las interleucinas, así como radicales libres, en respuesta a la lesión del tejido. El restablecimiento del riego sanguíneo reintroduce oxígeno en las células, que provoca daños en las proteínas
10 celulares, el DNA y la membrana plasmática.

El preacondicionado isquémico remoto (RIPC) constituye una estrategia para potenciar la capacidad protectora endógena del organismo contra la lesión provocada por la isquemia y la reperfusión. Con él se describe el fenómeno intrigante, en el que la isquemia y reperfusión transitoria no letal de un órgano o
15 tejido confiere resistencia al siguiente episódico de lesión de isquemia o reperfusión “letal” de un tejido u órgano remoto. El mecanismo real, que hace que la isquemia y reperfusión transitoria de un órgano o tejido confiera protección, es actualmente desconocido, a pesar de las diversas hipótesis que se han propuesto.

La hipótesis humoral propone que la sustancia endógena (por ejemplo la
20 adenosina, bradiquinina, opioides, CGRP, endocannabinoides, la angiotensina I y otros factores humorales todavía no identificados), generada en el órgano o tejido remoto, penetra en el torrente circulatorio y activa su receptor correspondiente del tejido diana, reclutando de este modo diversos mecanismos intracelulares de cardioprotección, que intervienen en el preacondicionado isquémico.

25 Los datos recientes indican que los endocannabinoides y sus receptores, en particular el CB2, pueden intervenir en el preacondicionado y contribuir a prevenir la lesión de reperfusión regulando a la baja la respuesta inflamatoria (Pacher, P. y col., Br. J. Pharmacol. 153(2), 252-62, 2008). De modo específico, en los estudios recientes empleando agonistas herramienta CB2 se ha demostrado la eficacia de
30 esta estrategia para reducir la lesión de I/R en el corazón (Defer, N. y col., Faseb. J. 23(7), 2120-30, 2009), el cerebro (Zhang, M. y col., J. Cereb. Blood Flow Metab. 27(7), 1387-96, 2007), el hígado (Batkai, S. y col., Faseb. J. 21(8), 1788-800, 2007) y los riñones (Feizi, A. y col., Exp. Toxicol. Pathol. 60(4-5), 405-10, 2008).

Además, durante los últimos años, un acervo creciente de obras técnicas
35 indica que el CB2 puede ser también interesante para un planteamiento subcrónico o crónico. Se ha constatado que la regulación al alza específica del CB1 y del CB2 está asociada en modelos animales de enfermedades crónicas relacionadas con la

fibrosis (Garcia-Gonzalez, E. y col., Rheumatology (Oxford) 48(9), 1050-6, 2009; Yang, Y.Y. y col., Liver Int. 29(5), 678-85, 2009) con la expresión relevante del CB2 en los miofibroblastos, las células que causan el progreso de la fibrosis.

De hecho se ha demostrado que la activación del receptor CB2 mediante un agonista selectivo del CB2 produce un efecto antifibrótico en la esclerosis sistémica difusa (Garcia-Gonzalez, E. y col., Rheumatology (Oxford) 48(9), 1050-6, 2009) y el receptor CB2 se ha convertido en una diana crítica en los ensayos experimentales de fibrosis dérmica (Akhmetshina, A. y col., Arthritis Rheum. 60(4), 1129-36, 2009) y en la patofisiología del hígado, incluidas las fibrogénesis asociadas con las enfermedades hepáticas crónicas (Lotersztajn, S. y col., Gastroenterol. Clin. Biol. 31(3), 255-8, 2007; Mallat, A. y col., Expert Opin. Ther. Targets 11(3), 403-9, 2007; Lotersztajn, S. y col., Br. J. Pharmacol. 153(2), 286-9, 2008).

Los compuestos de la invención se unen y modulan al receptor CB2 y tienen una actividad menor en el receptor CB1.

En la presente descripción, el término “alquilo”, solo o en combinación, significa un resto alquilo de cadena lineal o ramificada, de 1 a 8 átomos de carbono, en particular un resto alquilo de cadena lineal o ramificada, de 1 a 6 átomos de carbono y más en especial un resto alquilo de cadena lineal o ramificada, de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de restos alquilo C₁-C₈ de cadena lineal o ramificada son el metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tert-butilo, los isómeros del pentilo, los isómeros del hexilo, los isómeros del heptilo y los isómeros del octilo. Son ejemplos especiales el metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, tert-butilo y pentilo.

El término “cicloalquilo”, solo o en combinación, significa un anillo cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono y en especial un anillo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de cicloalquilo son el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Son ejemplos especiales de “cicloalquilo” el ciclopropilo y el ciclobutilo.

El término “alquenilo”, solo o en combinación, significa un resto hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene un enlace olefínico y hasta 8, con preferencia hasta 6, con preferencia especial hasta 4 átomos de carbono. Son ejemplos de grupos alquenilo el etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo e isobutenilo. Un ejemplo preferido es el 2-propenilo.

El término “alquinilo”, solo o en combinación, significa un resto hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene un triple enlace y hasta 8, con preferencia hasta 6, con preferencia especial hasta 4 átomos de carbono. Un ejemplo particular de grupo alquinilo es el propinilo.

El término “alcoxi”, solo o en combinación, significa un grupo de la fórmula alquil-O-, en la que el término “alquilo” tiene el significado definido previamente, por ejemplo el metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y tert-butoxi. Son grupos “alcoxi” especiales el metoxi, etoxi, n-propiloxi, isopropiloxi, 5 isobutiloxi, tert-butiloxi y neopentiloxi.

Los términos “halógeno” o “halo”, solos o en combinación, significan flúor, cloro, bromo o yodo y en particular flúor, cloro o bromo, más en particular flúor y cloro. El término “halógeno”, en combinación con otro grupo, indica la sustitución de dicho grupo por lo menos por un halógeno, en particular la sustitución de una a cinco 10 veces por halógeno, en especial de una a cuatro veces por halógeno, es decir, por uno, dos, tres o cuatro halógenos. Son “halógenos” especiales el flúor, cloro y bromo.

El término “haloalquilo”, solo o en combinación, indica un resto alquilo sustituido por lo menos por un halógeno, en especial sustituido de una a cinco veces por halógeno, en especial de una a tres veces por halógeno. Son “haloalquilos” 15 particulares el trifluormetilo, trifluoretilo y trifluor-propilo.

El término “haloalquiloxi” o “haloalcoxi”, solo o en combinación, indica un resto alquiloxi sustituido por lo menos por un halógeno, en especial sustituido de una a cinco veces por halógeno, sobre todo de una a tres veces por halógeno. Son restos “haloalquiloxi” especiales el trifluor-etiloxi, trifluorpropiloxi, fluoretiloxi, difluoretiloxi y 20 difluorpropiloxi.

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

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

El término “amino”, solo o en combinación, significa un resto amino primario 25 (-NH₂), un resto amino secundario (-NH-) o un resto amino terciario (-N-). Un amino particular es el -NH-.

El término “sulfonilo”, solo o en combinación, significa el grupo -S(O)₂-.

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

El término “sales farmacéuticamente aceptables” indica aquellas sales que 30 conservan la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres o de los ácidos libres, que no son indeseables en sentido biológico ni en ningún otro sentido. Las sales se forman con ácidos inorgánicos, por ejemplo el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, en especial el ácido clorhídrico, o con ácidos orgánicos, por ejemplo con ácido acético, ácido propiónico, 35 ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-

tolueno-sulfónico, ácido salicílico, N-acetilcisteína. Además, estas sales pueden obtenerse por adición de una base inorgánica o una base orgánica a un ácido libre. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, pero no se limitan a: las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio. Las sales derivadas de bases
5 orgánicas incluyen, pero no se limitan a: sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, de aminas sustituidas, incluidas las aminas sustituidas de origen natural, las aminas cíclicas y las resinas básicas de intercambio iónico, por ejemplo la isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, tri-etilamina, tripropilamina, etanolamina, lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina, resinas de poliamina. Los compuestos de
10 la fórmula (I) pueden estar también presentes en forma de iones bipolares (zwitteriones). Las sales farmacéuticamente aceptables especialmente preferidas de los compuestos de la fórmula (I) son las sales del ácido clorhídrico, del ácido bromhídrico, del ácido sulfúrico, del ácido fosfórico y del ácido metanosulfónico.

Los “ésteres farmacéuticamente aceptables” indican que el compuesto de la
15 fórmula (I) puede derivatizarse en sus grupos funcionales para proporcionar derivados, que son capaces de convertirse de nuevo “in vivo” en el compuesto original. Los ejemplos de tales compuestos incluyen los derivados ésteres fisiológicamente aceptables y metabólicamente lábiles, por ejemplo los ésteres de metoximetilo, ésteres de metiltiommetilo y ésteres de pivaloiloximetilo. Se incluye
20 además en el alcance de esta invención cualquier equivalente fisiológicamente aceptable de los compuestos de la fórmula (I), similares a los ésteres metabólicamente lábiles, que sean capaces de producir de nuevo “in vivo” los compuestos originales de la fórmula (I).

Si uno de los materiales de partida o de los compuestos de la fórmula (I)
25 contiene uno o más grupos funcionales, que no son estables o que son reactivos en las condiciones aplicadas en uno o más pasos de reacción, entonces pueden introducirse los grupos protectores apropiados (descritos p.ej. en “Protective Groups in Organic Chemistry” por T.W. Greene y P.G.M. Wuts, 3^a ed., Wiley, Nueva York, 1999) antes de efectuar el paso crítico, aplicando para ello métodos bien conocidos
30 de la técnica. Dichos grupos protectores pueden eliminarse en un estadio posterior de la síntesis, aplicando para ello métodos estándar ya descritos en la bibliografía técnica. Los ejemplos de grupos protectores son el tert-butoxi-carbonilo (Boc), carbamato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc), carbamato de 2-trimetilsililetilo (Teoc), carbobenciloxi (Cbz) y p-metoxibenciloxicarbonilo (Moz).

35 El compuesto de la fórmula (I) puede contener varios centros asimétricos y pueden estar presentes en forma de enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros, por ejemplo racematos, diastereoisómeros ópticamente puros,

mezclas de diastereoisómeros, racematos diastereoisoméricos o mezclas de racematos diastereoisoméricos.

El término “átomo de carbono asimétrico” significa un átomo de carbono que lleva cuatro sustituyentes diferentes. Según la convención de Cahn-Ingold-Prelog, el
5 átomo de carbono asimétrico puede tener una configuración “R” o “S”.

La invención se refiere en particular a:

Un compuesto de la fórmula (I), en la que R¹ es halofenilo, alcoxfenilo, alquil-1,2,5-oxadiazolilo, halo-alquilfenilo, alquilsulfonilfenilo, halopiridinilo o alquil-tetrazolilo;

10 Un compuesto de la fórmula (I), en la que R¹ es halofenilo, haloalquilfenilo o alquilsulfonilfenilo;

Un compuesto de la fórmula (I), en la que R¹ es clorofenilo, trifluormetilfenilo o metilsulfonilfenilo;

15 Un compuesto de la fórmula (I), en la que R² es cicloalquilo, isopropilo, alquilamino, alcoxi, haloalquilo o alquilsulfanilo;

Un compuesto de la fórmula (I), en la que R² es ciclo-butilo, isopropilo, tert-butilamino, pentiloxi, isopropiloxi, trifluoretiloxi, trifluorpropiloxi, etilsulfanilo o tert-butilsulfanilo;

20 Un compuesto de la fórmula (I), en la que R³ y R⁴ se eligen con independencia entre hidrógeno, halógeno e hidroxilo;

Un compuesto de la fórmula (I), en la que uno de R³ y R⁴ es hidrógeno y el otro es hidroxilo, o en la que R³ y R⁴ son ambos halógeno al mismo tiempo; y

Un compuesto de la fórmula (I), en la que uno de R³ y R⁴ es hidrógeno y el otro es hidroxilo, o en la que R³ y R⁴ son ambos flúor al mismo tiempo.

25 La invención se refiere también en particular a un compuesto de la fórmula (I) elegido entre:

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

5-ciclopropil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-[(4-metoxi-fenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina;

30 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-propan-2-iltriazolo[4,5-d]pirimidina;

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

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

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

35 3-[(2-clorofenil)metil]-5,7-di(piperidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina;

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

- 5-(azetidin-1-il)-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina;
- 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-pirrolidin-1-iltriazolo[4,5-d]pirimidina;
- 5 3-[(2-clorofenil)metil]-N-ciclobutil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina;
- N-tert-butil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina;
- 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-N-(3-metiloxetan-3-il)triazolo[4,5-
- 10 d]pirimidina-5-amina;
- 4-[3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]morfolina;
- N-tert-butil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-N-metiltriazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina;
- 15 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-N-(2,2-dimetilpropil)triazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina;
- 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-N-(oxetan-3-il)triazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina;
- 3-[(2-clorofenil)metil]-N-ciclobutil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-N-metiltriazolo[4,5-
- 20 d]pirimidina-5-amina;
- (3S)-1-[5-(tert-butilamino)-3-[(4-metoxifenil)metil]-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol;
- N-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-[(4-metoxi-fenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina;
- 25 N-[(3S)-1-[5-(tert-butilamino)-3-[(4-metoxifenil)metil]-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-il]acetamida;
- N-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-[[2-(trifluor-metil)fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina;
- N-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-[(2-metil-sulfonilfenil)metil]triazolo[4,5-
- 30 d]pirimidina-5-amina;
- N-tert-butil-3-[(3-cloropiridin-2-il)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina;
- N-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-[(1-metil-tetrazol-5-il)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina;
- 35 N-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-[(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina;

- N-[(3S)-1-[5-(tert-butilamino)-3-[(3-cloropiridin-2-il)-metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-il]-acetamida;
- (3S)-1-[5-(tert-butilamino)-3-[(2-clorofenil)metil]triazolo-[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol;
- 5 (3S)-1-[5-(tert-butilamino)-3-[(1-metiltetrazol-5-il)metil]-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol;
- (3S)-1-[5-(tert-butilamino)-3-[(4-metoxifenil)metil]triazolo-[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metilpirrolidin-3-ol;
- (3R)-1-[5-(tert-butilamino)-3-[(4-metoxifenil)metil]triazolo-[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-
- 10 metilpirrolidin-3-ol;
- (3S)-1-[3-[(2-clorofenil)metil]-5-morfolin-4-il]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metilpirrolidin-3-ol;
- (3S)-3-metil-1-[5-morfolin-4-il-3-[[2-(trifluormetil)fenil]-metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol;
- 15 (3S)-1-[3-[(3-cloropiridin-2-il)metil]-5-morfolin-4-il-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metilpirrolidin-3-ol;
- (3S)-3-metil-1-[3-[(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-5-morfolin-4-il]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol;
- (3R)-1-[3-[(2-clorofenil)metil]-5-morfolin-4-il]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-
- 20 metilpirrolidin-3-ol;
- (3R)-3-metil-1-[5-morfolin-4-il-3-[[2-(trifluormetil)fenil]-metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol;
- (3R)-3-metil-1-[3-[(2-metilsulfonilfenil)metil]-5-morfolin-4-il]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol;
- 25 (3R)-3-metil-1-[3-[(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-5-morfolin-4-il]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol;
- 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-(2,2,2-trifluoretoxi)triazolo[4,5-d]pirimidina;
- 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-(1,1,1-trifluorpropan-2-
- 30 iloxi)triazolo[4,5-d]pirimidina;
- 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-[(2S)-1,1,1-trifluorpropan-2-il]oxitriazolo[4,5-d]pirimidina;
- 3-[(2-clorofenil)metil]-5-(2,2-difluoretoxi)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina;
- 35 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-etoxitriazolo[4,5-d]pirimidina;
- 5-butoxi-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina;

- 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-(2-fluoretoksi)triazolo[4,5-d]pirimidina;
- 3-[(2-clorofenil)metil]-5-(ciclopropilmetoksi)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina;
- 5 3-[(2-clorofenil)metil]-5-ciclobutiloxi-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina;
- 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-(oxetan-3-iloxi)triazolo[4,5-d]pirimidina;
- 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-[(3-metiloxetan-3-il)metoxi]triazolo[4,5-d]pirimidina;
- 10 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-[(2R)-1,1,1-trifluorpropan-2-il]oxitriazolo[4,5-d]pirimidina;
- 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-(2,2-dimetilpropoxi)triazolo[4,5-d]pirimidina;
- 15 3-[(2-clorofenil)metil]-5-(2,2-difluorpropoxi)-7-(3,3-di-fluorpirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina;
- 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-(2-metilpropoxi)triazolo[4,5-d]pirimidina;
- 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-propan-2-iloxitriazolo[4,5-d]pirimidina;
- 20 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-prop-2-inoxitriazolo[4,5-d]pirimidina;
- 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-(1-metoxipropan-2-iloxi)triazolo[4,5-d]pirimidina;
- 1-[3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]oxi-2-metilpropan-2-ol;
- 25 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-propoxitriazolo[4,5-d]pirimidina;
- (3S)-1-[3-[(2-clorofenil)metil]-5-(2,2,2-trifluoretoksi)-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol;
- (3S)-1-[5-(2,2,2-trifluoretoksi)-3-[[2-(trifluormetil)fenil]-metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol;
- 30 (3S)-1-[3-[(2-clorofenil)metil]-5-propan-2-iloxitriazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol;
- (3S)-1-[3-[(2-metilsulfonilfenil)metil]-5-propan-2-iloxi-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol;
- (3S)-1-[3-[(1-metiltetrazol-5-il)metil]-5-propan-2-iloxi-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol;
- 35 7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-(2,2-dimetilpropoxi)-3-[(1-metiltetrazol-5-il)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina;

- 7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-(2,2-dimetilpropoxi)-3-[(2-metilsulfonilfenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina;
3-[[7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-(2,2-dimetilpropoxi)-triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]metil]-4-metil-1,2,5-oxadiazol;
- 5 7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-[[2-(trifluormetil)fenil]-metil]-5-[(2S)-1,1,1-trifluorpropan-2-il]oxitriazolo[4,5-d]-pirimidina;
7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-[(2-metilsulfonilfenil)-metil]-5-[(2S)-1,1,1-trifluorpropan-2-il]oxitriazolo[4,5-d]-pirimidina;
3-[(3-cloropiridin-2-il)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-[(2S)-1,1,1-trifluorpropan-2-il]oxitriazolo[4,5-d]-pirimidina;
- 10 2-[[7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-[(2S)-1,1,1-trifluor-propan-2-il]oxitriazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]metil]-5-metil-1,3,4-oxadiazol;
5-[[7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-[(2S)-1,1,1-trifluor-propan-2-il]oxitriazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]metil]-3-metil-1,2,4-oxadiazol;
- 15 7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-[(1-metiltetrazol-5-il)-metil]-5-[(2S)-1,1,1-trifluorpropan-2-il]oxitriazolo[4,5-d]-pirimidina;
3-[[7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-[(2S)-1,1,1-trifluor-propan-2-il]oxitriazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]metil]-4-metil-1,2,5-oxadiazol;
7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-[(2S)-1,1,1-trifluorpropan-2-il]oxi-3-(3,3,3-
- 20 trifluorpropil)triazolo[4,5-d]pirimidina;
3-[(1-ciclopropiltetrazol-5-il)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-5-[(2S)-1,1,1-trifluorpropan-2-il]oxi-triazolo[4,5-d]pirimidina;
N-[(3S)-1-[3-[(2-clorofenil)metil]-5-(2,2-dimetilpropoxi)-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-il]acetamida;
- 25 N-[(3S)-1-[3-[(3-cloropiridin-2-il)metil]-5-(2,2-dimetil-propoxi)triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-il]-acetamida;
N-[(3S)-1-[5-(2,2-dimetilpropoxi)-3-[(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-il]acetamida;
N-[(3S)-1-[3-[(2-clorofenil)metil]-5-[(2S)-1,1,1-trifluor-propan-2-il]oxitriazolo[4,5-
- 30 d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-il]acetamida;
N-[(3S)-1-[3-[[2-(trifluormetil)fenil]metil]-5-[(2S)-1,1,1-trifluorpropan-2-il]oxitriazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-il]acetamida;
3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-etilsulfaniltriazolo[4,5-d]pirimidina;
3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-(2,2,2-trifluoretilsulfanil)triazolo[4,5-
- 35 d]pirimidina;
3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-propan-2-ilsulfaniltriazolo[4,5-d]pirimidina;

- 5-tert-butilsulfanil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina;
- 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-etilsulfoniltriazolo[4,5-d]pirimidina;
- 5-bencilsulfonil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina;
- 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-propan-2-ilsulfoniltriazolo[4,5-d]pirimidina;
- 2-[3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]sulfaniletanol;
- 1-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]sulfanilpropan-2-ol;
- 5-butilsulfanil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina;
- 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-(2-metilpropilsulfanil)triazolo[4,5-d]pirimidina;
- 5-butilsulfonil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina;
- 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-(2-metilpropilsulfonil)triazolo[4,5-d]pirimidina;
- 1-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]sulfonilpropan-2-ol;
- 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-(2-metoxietilsulfonil)triazolo[4,5-d]pirimidina; y
- N-[(3S)-1-[5-(tert-butilamino)-3-[(2-clorofenil)metil]-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-il]acetamida.
- La invención se refiere en particular a un compuesto de la fórmula (I) elegido entre:
- 3-[(2-clorofenil)metil]-5-ciclobutil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina;
- 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-propan-2-iltriazolo[4,5-d]pirimidina;
- N-tert-butil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina;
- N-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-[(2-metil-sulfonilfenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina;
- 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-(2,2-dimetilpropoxi)triazolo[4,5-d]pirimidina;
- 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-(2-metilpropoxi)triazolo[4,5-d]pirimidina;
- (3S)-1-[3-[(2-clorofenil)metil]-5-(2,2,2-trifluoretoksi)-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol;

7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-[[2-(trifluormetil)fenil]-metil]-5-[(2S)-1,1,1-trifluorpropan-2-il]oxitriazolo[4,5-d]-pirimidina;

3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-etilsulfaniltriazolo[4,5-d]pirimidina; y 5-tert-butilsulfanil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)triazolo[4,5-

5 d]pirimidina.

En la definición de R², haloalquiloxi es en particular trifluoretiloxi, trifluorpropiloxi, difluoretiloxi, fluor-etiloxi o difluorpropiloxi y en especial trifluorpropiloxi, difluoretiloxi, fluoretiloxi o difluorpropiloxi.

Abreviaturas

10 En la presente descripción se emplean las abreviaturas siguientes.

EM = espectrometría de masas; EI = ionización electrónica; ESI = electrospray; RMN = resonancia magnética nuclear; DBU = 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno; DCM = diclorometano; DEAD = azodicarboxilato de dietilo; DIAD = azodicarboxilato de diisopropilo; DIPEA = diisopropiletil-amina; DMA = 15 dimetilacetamida; DMF = dimetilformamida; DMSO = sulfóxido de dimetilo; dppf = 1,1'-bis(di-fenilfosfino)-ferroceno; HATU = hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo-[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio; HBTU = hexafluorofosfato de O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametil-uronio; HPLC = CL = cromatografía de líquidos de alta eficacia; m-CPBA = ácido meta-cloroperoxibenzoico; NMP = N-metilpirrolidina; 20 PMB = para-metoxibencilo; TBTU = tetra-fluorborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio; TBME = éter de metilo y tert-butilo; TFA = ácido trifluoracético; THF = tetrahidrofurano; CCF = cromatografía de capa fina; CAN = número de registro del CAS.

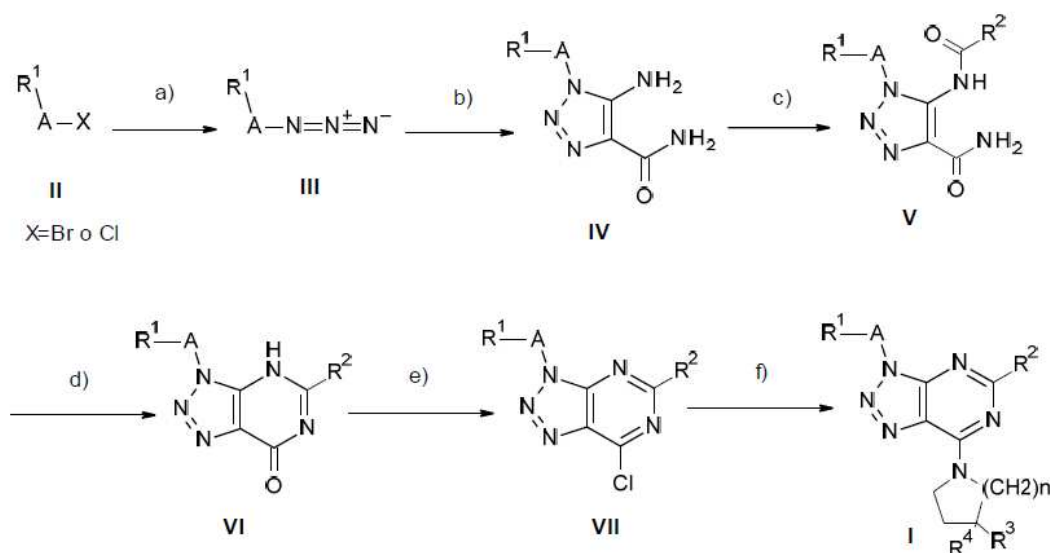
La obtención de los compuestos de la fórmula I de la presente invención 25 puede llevarse a cabo por métodos sintéticos sucesivos o convergentes. Las síntesis de los compuestos de la invención se representan en los esquemas siguientes. Los expertos en química orgánica ya conocen los métodos para llevar a cabo las reacciones y purificaciones de los productos resultantes. Los sustituyentes e índices empleados en la siguiente descripción de los procesos tienen los significados 30 definidos previamente, a menos que se indique lo contrario. Con mayor detalle, los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse por los métodos que se describen a continuación, por métodos descritos en los ejemplos o por métodos similares. Los expertos en química orgánica ya conocen las condiciones de los pasos individuales de reacción. Además, sobre las condiciones de reacción ya descritas en la 35 bibliografía técnica relativas a las reacciones descritas pueden consultarse por ejemplo el manual: Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2ª edición, Richard C. Larock, John Wiley & Sons, Nueva York,

NY., 1999). Se ha considerado conveniente llevar a cabo las reacciones en presencia o ausencia de disolvente. No hay limitaciones especiales en lo tocante a la naturaleza del disolvente a emplear, con la condición de que no tenga efectos negativos en la reacción ni en los reactivos que intervienen y que pueda disolver los reactivos, por lo menos en alguna medida. Las reacciones descritas pueden tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas y en esta invención no es crítica la temperatura exacta de la reacción. Es conveniente efectuar las reacciones descritas en un intervalo de temperaturas comprendido entre -78°C y la temperatura de reflujo. El tiempo requerido para la reacción puede variar también dentro de amplios márgenes, en función de muchos factores, sobre todo la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos. Sin embargo, normalmente será suficiente un período de 0,5 h a varias horas para obtener los compuestos intermedios y finales descritos. El orden de reacción no se limita al descrito en los esquemas, sin embargo, en función de los materiales de partida y de su reactividad, el orden de los pasos de reacción podrá alterarse libremente. Los materiales de partida son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse por métodos a los métodos descritos a continuación, por métodos descritos en las referencias citadas en la descripción o en los ejemplos, o por métodos ya conocidos de química orgánica.

A menos que se indique otra cosa, los restos de R¹ a R⁴ y n tienen en los esquemas siguientes los mismos significados que se han definido previamente.

Esquema 1

R² = cicloalquilo, isopropilo o alquenilo; A = CH₂.



a) Los haluros II son productos comerciales o compuestos que pueden sintetizarse con arreglo a métodos ya conocidos de química orgánica. Estos haluros II se hacen reaccionar de modo conveniente con azida sódica en un disolvente adecuado, por ejemplo acetonitrilo, etanol o DMF, para obtener los derivados azida

III. Las condiciones alternativas preferidas incluyen el uso de disolventes del tipo DMA, NMP o DMSO, siendo todavía más preferidos la NMP y el DMSO. En disolventes apróticos polares de tipo NMP y DMSO pueden llevarse a cabo las alquilaciones a temperaturas más bajas que por ejemplo en acetonitrilo, a menudo entre temperatura ambiente y 40°C (tal es el caso por ejemplo del BnCl, 1-cloro-2-(clorometil)benceno o PMB-Cl; esto dependerá evidentemente de la reactividad de los haluros II) y de este modo proporcionan un mejor marco de seguridad al proceso (atención: las azidas orgánicas se conocen obviamente por ser potencialmente peligrosas y la seguridad del proceso deberá evaluarse siempre con gran cuidado).

La adición de agua puede ser beneficiosa, ya que aumenta la solubilidad de la azida sódica y proporciona perfiles cinéticos más robustos, dado que facilita la disolución de grumos groseros de NaN₃. Conduce además a una mejor filtrabilidad de la mezcla reaccionante de la azida final. La filtración de la mezcla reaccionante puede que sea necesaria por ejemplo cuando la cicloadición siguiente se realiza en modo continuo o bien en reactores de canales pequeños. La azida no se aísla y su solución se emplea perfectamente para el paso siguiente. Esto evita también su aislamiento, que puede conllevar también aspecto de seguridad.

b) Los derivados de triazol IV pueden obtenerse por la cicloadición [3+2] de los derivados de azida III con la 2-cianoacetamida en presencia de una base apropiada, por ejemplo el metóxido sódico o el etóxido sódico, en un disolvente adecuado, por ejemplo el metanol, etanol o DMF. Las condiciones alternativas preferidas incluyen la reacción de la azida con la 2-cianoacetamida en disolventes de tipo NMP o DMSO, en presencia de hidróxido sódico. El proceso discontinuo por partidas se lleva a cabo normalmente entre temperatura ambiente y 50°C, con preferencia entre temperatura ambiente y 40°C (atención: tendrá que evaluarse siempre con cuidado la seguridad del proceso). El proceso de cicloadición puede realizarse también en modo continuo (véase un ejemplo relevante de la bibliografía técnica, en Org. Process Res. Dev. 13 (6), pp. 1401–1406, 2009) y en este caso la temperatura de reacción podrá situarse por encima de 50°C, por ejemplo (pero sin limitarse a ellos) entre 50°C y 90°C, con preferencia entre 60°C y 70°C.

c) El triazol IV puede hacerse reaccionar de modo conveniente con un cloruro de ácido apropiado (producto comercial o compuesto ya conocido en química orgánica) en presencia de una base (piridina, DIPEA, NEt₃ y similares) en presencia o ausencia de un disolvente (DCM, DMF y similares) para generar los derivados de triazol V.

d) La ciclación del triazol V puede realizarse de modo conveniente en condiciones básicas. Ha demostrado ser ventajoso llevar a cabo esta reacción en

condiciones acuosas, en presencia de una base. Las bases adecuadas son el NaHCO_3 o KHCO_3 y similares. Se este modo se generan los derivados de triazolopirimidina VI.

e) Los cloruros VII pueden obtenerse por reacción de los compuestos VI con un agente clorante, por ejemplo el POCl_3 , SOCl_2 o $(\text{COCl})_2$, en presencia de una base apropiada, por ejemplo la N,N-dietilanilina, lutidina o piridina. Las condiciones alternativas preferidas incluyen el uso del reactivo de Vilsmeier como agente clorante. Pueden generarse también "in situ" por reacción del cloruro de oxalilo con DMF. La cloración puede realizarse por ejemplo en aceto-nitrilo, DCM o AcOEt, con preferencia en DCM. Estas condiciones permiten una temperatura suave de reacción y por ejemplo evitar la neutralización del exceso de POCl_3 después de la separación. El producto en bruto puede utilizarse para el paso siguiente.

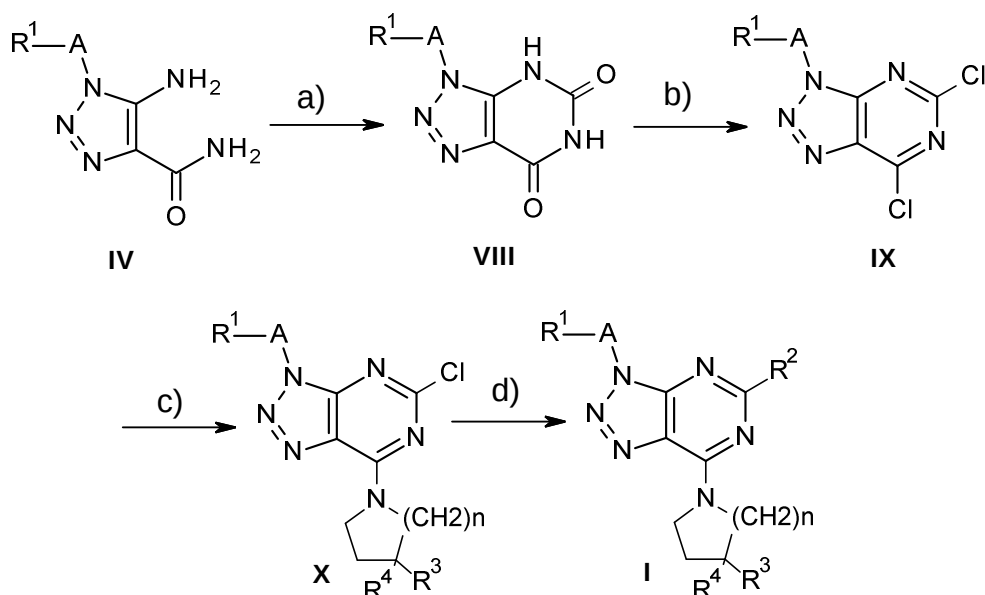
f) Los compuestos VII se hacen reaccionar de modo conveniente con varios nucleófilos, en especial aminas, en presencia de una base apropiada, por ejemplo la trietilamina, DIPEA o DBU, en un disolvente adecuado, por ejemplo el acetonitrilo, metanol, tolueno o DMF, obteniéndose los derivados de la triazolo-pirimidina I.

Estos derivados pueden ser los compuestos finales, sin embargo con preferencia cuando $\text{R}^1\text{-A}$ es un grupo bencilo sustituido, por ejemplo el p-metoxibencilo, estos grupos pueden eliminarse con TFA, CAN, hidrogenación y similares, para formar derivados, en los que $\text{R}^1\text{-A}$ se ha reemplazado por H. El grupo bencilo puede eliminarse por una hidrogenólisis estándar, incluso por ejemplo en presencia de un ácido.

Los derivados de triazol, en los que $\text{R}^1\text{-A}$ se ha reemplazado por H se hacen reaccionar de modo conveniente con un haluro (o sulfonato) en presencia de una base adecuada, por ejemplo la DIPEA, DBU, K_2CO_3 o Cs_2CO_3 , en un disolvente de tipo DMF, dioxano o tolueno, o como alternativa con un alcohol en condiciones de reacción de Mitsunobu empleando un diazodicarboxilato apropiado (DEAD, DIAD y similares) y fosfina, por ejemplo la PBu_3 o PPh_3 , en un disolvente adecuado, por ejemplo el THF, DCM, tolueno, obteniéndose los derivados de triazolopirimidina I finales.

Esquema 2

R^2 tiene el significado definido previamente, pero no es cicloalquilo ni isopropilo, ni alquenilo; $\text{A} = \text{CH}_2$.



a) El triazol IV puede hacerse reaccionar de modo conveniente con carbonato de dietilo (o cualquier otro fragmento apropiado C1, producto comercial o compuesto conocido de química orgánica), en presencia de una base (NaOEt y
5 similares), en presencia o ausencia de un disolvente (etanol, dioxano y similares) para generar el derivado de la triazolopirimidina VIII.

b) Los cloruros IX pueden obtenerse por reacción de los compuestos VIII con un reactivo clorante, por ejemplo el POCl_3 , SOCl_2 o $(\text{COCl})_2$, en presencia de una base apropiada, por ejemplo la N,N-dietil-anilina, lutidina o piridina. Las condiciones
10 alternativas preferidas incluyen el uso del reactivo de Vilsmeier como agente clorante. Pueden generarse también "in situ" por reacción de cloruro de oxalilo con DMF. La cloración puede realizarse por ejemplo en acetonitrilo, DCM o AcOEt, con preferencia en DCM. El producto en bruto puede utilizarse para el paso siguiente.

c) La sustitución nucleófila del cloruro IX por una amina apropiada puede
15 llevarse a cabo en presencia o ausencia de una base (DIPEA, NEt_3 y similares) y un disolvente (DCM, dioxano, DMF y similares), obteniéndose la triazolopirimidina X.

d) La sustitución nucleófila de la triazolopirimidina X por una amina, sulfuro o alcohol apropiados puede realizarse en presencia o ausencia de una base (DBU, DIPEA, NaH, Cs_2CO_3 y similares) y un disolvente (DCM, THF, dioxano, DMF y
20 similares), formándose la triazolopirimidina I.

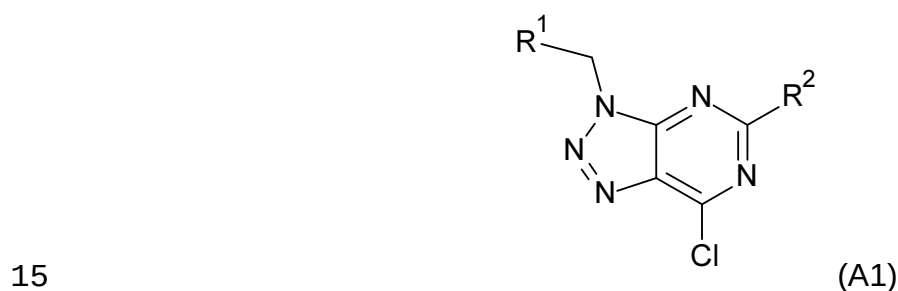
Estos derivados pueden ser los compuestos finales, no obstante con preferencia si $\text{R}^1\text{-A}$ es un grupo bencilo sustituido, por ejemplo el p-metoxi-bencilo, estos grupos podrán eliminarse con TFA, CAN, hidrogenación y similares, formándose derivados en los que $\text{R}^1\text{-A}$ se ha reemplazado por H. El grupo bencilo
25 puede eliminarse por una hidrogenólisis estándar, por ejemplo en presencia de un ácido.

Los derivados de triazol en los que R^1 -A se ha reemplazado por H se hacen reaccionar de modo conveniente con un haluro (o sulfonato) en presencia de una base adecuada, por ejemplo la DIPEA, DBU, K_2CO_3 o Cs_2CO_3 , en un disolvente de tipo DMF, dioxano o tolueno, o como alternativa con un alcohol en las condiciones de reacción de Mitsunobu empleando un diazodicarboxilato adecuado (DEAD, DIAD y similares) y fosfina, por ejemplo la PBu_3 o PPh_3 , en un disolvente apropiado, por ejemplo el THF, DCM, tolueno, obteniéndose los derivados de triazolopirimidina finales I.

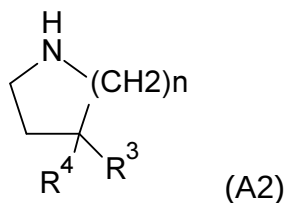
Los compuestos de la fórmula I, en la que R^2 es un grupo que contiene azufre, ya definido antes (p.ej. un sulfanilo), pueden oxidarse de modo conveniente con m-CPBA para generar las sulfonas de la fórmula I.

La invención se refiere también a un proceso de síntesis de un compuesto de la fórmula (I) que consta de los pasos siguientes:

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

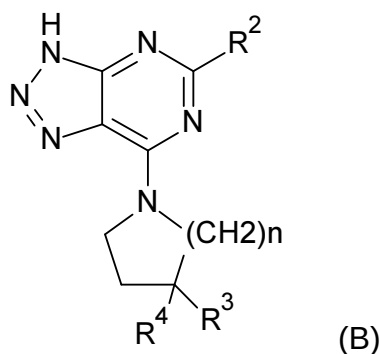


en presencia de un compuesto de la fórmula (A2)



en las que R^2 es isopropilo, cicloalquilo o alquenilo y R^1 , R^3 , R^4 y n tienen los significados definidos antes;

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



vehículo, diluyente o excipiente terapéuticamente inerte, así como método de uso de los compuestos de la invención para fabricar semejantes composiciones y medicamentos. En un ejemplo, los compuestos de la fórmula (I) pueden formularse mezclándolos a temperatura ambiente, un pH apropiado y en un grado de pureza deseado, con vehículos fisiológicamente aceptables, es decir, vehículos que no son tóxicos para los receptores en las dosis y concentraciones empleadas, para generar una forma de administración galénica. El pH de la formulación dependerá principalmente del uso concreto y de la concentración de compuesto, pero se situará con preferencia en cualquier valor comprendido entre aprox. 3 y 8. En un ejemplo, un compuesto de la fórmula (I) se formula en un tampón acetato, de pH 5. En otra forma de ejecución, los compuestos de la fórmula (I) son estériles. El compuesto puede almacenarse, por ejemplo, en forma de composición sólida o amorfa, como formulación liofilizada o solución acuosa.

Las composiciones se formulan, dosifican y administran de manera consistente con la buena práctica médica. Los factores a tomar en consideración en este contexto incluyen el trastorno concreto a tratar, el mamífero concreto a tratar, el estado clínico del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio de actuación del agente, el método de administración, el régimen de administración y otros factores que los facultativos médicos ya conocen.

Los compuestos de la invención pueden administrarse por cualquier medio adecuado, incluidas las administraciones oral, tópica (incluida la bucal y sublingual), rectal, vaginal, transdérmica, parenteral, subcutánea, intraperitoneal, intrapulmonar, intradérmica, intratecal, epidural e intranasal, y, si se desea para el tratamiento local, intralesional. Las infusiones parenterales incluyen las administraciones intramuscular, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal y subcutánea.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en cualquier forma adecuada, p.ej., tabletas, polvos, cápsulas, soluciones, dispersiones, suspensiones, jarabes, nebulizaciones, supositorios, geles, emulsiones, emplastos, etc. Dichas composiciones pueden llevar los componentes convencionales de los preparados farmacéuticos, p.ej. diluyentes, vehículos, modificadores de pH, edulcorantes, cargas de relleno y otros agentes activos.

Una formulación típica se fabrica mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo o excipiente. Los expertos en farmacia ya conocen los vehículos y excipientes idóneos, que se han descrito con detalle, p.ej. en Ansel, Howard C. y col., *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R. y col., *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, Philadelphia, Lippincott, Williams

& Wilkins, 2000; y Rowe, Raymond C., Handbook of Pharmaceutical Excipients, Chicago, Pharmaceutical Press, 2005. Las formulaciones pueden incluir además uno o varios tampones, agentes estabilizantes, tensioactivos, humectantes, lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes opacificantes, deslizantes, auxiliares de proceso, colorantes, edulcorantes, fragancias, saborizantes, diluyentes y otros aditivos conocidos para conferir al fármaco (es decir, un compuesto de la presente invención o composición farmacéutica del mismo) una forma de presentación elegante o para facilitar la fabricación del producto farmacéutico (es decir, del medicamento).

10 La invención se refiere también en particular a:

El uso de un compuesto de la fórmula (I) para el tratamiento o profilaxis del dolor, aterosclerosis, degeneración macular propia de la vejez, retinopatía diabética, glaucoma, diabetes mellitus, inflamación, enfermedad del intestino inflamatorio, lesión de isquemia-reperfusión, fallo hepático agudo, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis renal, fibrosis sistémica, rechazo agudo de injerto ajeno, nefropatía crónica de injerto ajeno, nefropatía diabética, glomerulonefropatía, cardiomiopatía, fallo cardíaco, isquemia de miocardio, infarto de miocardio, esclerosis sistémica, lesión térmica, quemaduras, cicatrices hipertróficas, queloides, gingivitis con pirexia, cirrosis o tumores hepáticos, regulación de la masa ósea, neurodegeneración, apoplejía, ataque isquémico transitorio o uveítis;

El uso de un compuesto de la fórmula (I) para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento o profilaxis del dolor, aterosclerosis, degeneración macular propia de la vejez, retinopatía diabética, glaucoma, diabetes mellitus, inflamación, enfermedad del intestino inflamatorio, lesión de isquemia-reperfusión, fallo hepático agudo, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis renal, fibrosis sistémica, rechazo agudo de injerto ajeno, nefropatía crónica de injerto ajeno, nefropatía diabética, glomerulonefropatía, cardiomiopatía, fallo cardíaco, isquemia de miocardio, infarto de miocardio, esclerosis sistémica, lesión térmica, quemaduras, cicatrices hipertróficas, queloides, gingivitis con pirexia, cirrosis o tumores hepáticos, regulación de la masa ósea, neurodegeneración, apoplejía, ataque isquémico transitorio o uveítis;

Un compuesto de la fórmula (I) para el tratamiento o profilaxis del dolor, aterosclerosis, degeneración macular propia de la vejez, retinopatía diabética, glaucoma, diabetes mellitus, inflamación, enfermedad del intestino inflamatorio, lesión de isquemia-reperfusión, fallo hepático agudo, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis renal, fibrosis sistémica, rechazo agudo de injerto ajeno, nefropatía crónica de injerto ajeno, nefropatía diabética, glomerulonefropatía, cardiomiopatía,

fallo cardíaco, isquemia de miocardio, infarto de miocardio, esclerosis sistémica, lesión térmica, quemaduras, cicatrices hipertróficas, queloides, gingivitis con pirexia, cirrosis o tumores hepáticos, regulación de la masa ósea, neurodegeneración, apoplejía, ataque isquémico transitorio o uveítis; y

- 5 Un método de tratamiento o profilaxis del dolor, aterosclerosis, degeneración macular propia de la vejez, retinopatía diabética, glaucoma, diabetes mellitus, inflamación, enfermedad del intestino inflamatorio, lesión de isquemia-reperfusión, fallo hepático agudo, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis renal, fibrosis sistémica, rechazo agudo de injerto ajeno, nefropatía crónica de injerto ajeno,
- 10 nefropatía diabética, glomerulonefropatía, cardiomiopatía, fallo cardíaco, isquemia de miocardio, infarto de miocardio, esclerosis sistémica, lesión térmica, quemaduras, cicatrices hipertróficas, queloides, gingivitis con pirexia, cirrosis o tumores hepáticos, regulación de la masa ósea, neurodegeneración, apoplejía, ataque isquémico transitorio o uveítis, dicho método consiste en administrar una cantidad eficaz de un
- 15 compuesto de la fórmula (I) a un paciente que lo necesite.

La invención se refiere en especial a un compuesto de la fórmula (I) para el tratamiento o profilaxis de la isquemia, la lesión de reperfusión, la fibrosis hepática o la fibrosis renal, en particular de la isquemia o de la lesión de reperfusión.

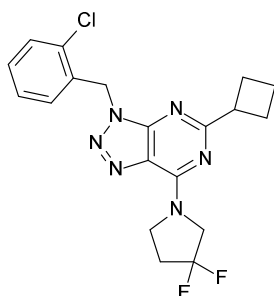
- La invención se refiere además a un compuesto de la fórmula (I), cuando se
- 20 obtiene con arreglo al proceso de la invención.

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

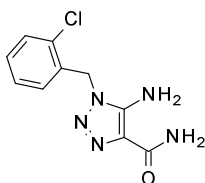
Ejemplos

Ejemplo 1

- 25 3-[(2-clorofenil)metil]-5-ciclobutil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina

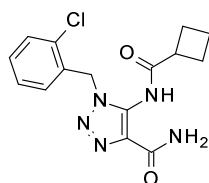


a) 5-amino-1-(2-clorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



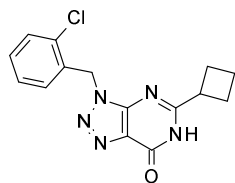
En atmósfera de N₂ se mantiene en ebullición a reflujo durante 3 h una mezcla del 1-(bromometil)-2-clorobenceno (5 g, 24,3 mmoles), la azida sódica (2,37 g, 36,5 mmoles) y acetonitrilo (48,7 ml). Se filtra la mezcla y se concentra con vacío. Se diluye el residuo con DCM, se lava con H₂O y salmuera, se seca con Na₂SO₄ y se concentra con vacío, obteniéndose el 1-(azidometil)-2-clorobenceno en bruto. Se emplea el residuo en la siguiente reacción sin más purificación. En atmósfera de N₂ se mantiene a reflujo durante 3 h una mezcla del anterior residuo en bruto, la 2-cianoacetamida (1,82 g, 21,7 mmoles), el etanolato sódico (1,47 g, 21,7 mmoles) y etanol (43,3 ml). Se concentra la mezcla con vacío, se diluye con AcOH acuoso 4 M y se filtra. Se lava el residuo con H₂O y se seca con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido anaranjado pálido (5,10 g, 94% en 2 pasos). EM (m/e): 252,1 (MH⁺).

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



Se calienta a 80°C durante 5 h una mezcla de la 5-amino-1-(2-clorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (1,1 g, en bruto), el cloruro de ciclobutanocarbonilo (777 mg, 748 µl, 6,56 mmoles) y la piridina (30 ml). Después de enfriar a temperatura ambiente se añade con cuidado HCl (50 ml, 1 M) y se extrae la mezcla con acetato de etilo (3 x 100 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran a sequedad. Se emplea el residuo en el paso siguiente sin más purificación. EM (m/e): 333,7 (MH⁺).

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



Se calienta a reflujo durante una noche una mezcla de la 1-[(2-clorofenil)metil]-5-(ciclobutanocarbonilamino)tri-azol-4-carboxamida (1,37 g, en bruto), KHCO₃ (2,96 g, 29,6 mmoles) y agua (60 ml). Después de enfriar a temperatura ambiente se le añade NaHCO₃ acuoso (50 ml, 1 N) y se extrae la mezcla con TBME (3 x 125 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄ y se concentran a sequedad. Se somete el residuo a purificación por HPLC preparativa en fase inversa eluyendo con un gradiente formado por acetonitrilo, agua y NEt₃. Después de la concentración de las fracciones que contienen producto se

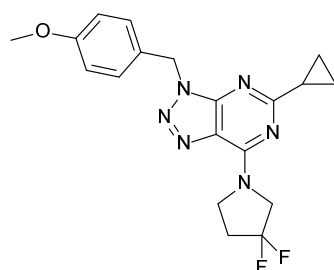
aíslan 182 mg (14 %) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e): 357,2 (MH⁺).

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

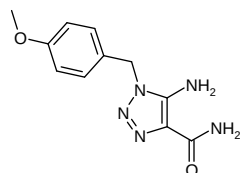
- 5 Se calienta a 120°C durante 4 h una mezcla que inicialmente está a 0°C de la 3-[(2-clorofenil)metil]-5-ciclobutil-6H-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-ona (185 mg, 0,586 mmoles), el POCl₃ (2,7 g, 17,6 mmoles) y la N,N-dietilanilina (0,21 g, 1,41 mmoles). Se concentra la mezcla, se vierte el residuo sobre agua-hielo (100 ml) y se extrae con DCM (2 x 200 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄ y se
- 10 concentran. Se recoge el residuo en acetonitrilo (10 ml), se le añaden el clorhidrato de la 3,3-difluorpirrolidina (295 mg, 2,05 mmoles) y la DIPEA (379 mg, 2,93 mmoles) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 días. Después de concentrar la mezcla se somete el residuo a purificación por HPLC preparativa en fase inversa eluyendo con un gradiente formado por acetonitrilo, agua y NEt₃. Después de la
- 15 concentración de las fracciones que contienen producto se aíslan 50 mg (21 %) del compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (m/e): 405,2 (MH⁺).

Ejemplo 2

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



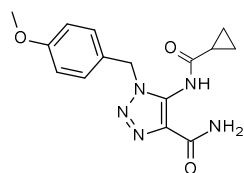
a) 5-amino-1-(4-metoxibencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



- En atmósfera de N₂ se mantiene en ebullición a reflujo durante 5 h una
- 25 mezcla del 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (20 g, 128 mmoles) y la azida sódica (12,5 g, 192 mmoles) en acetonitrilo (250 ml). Se filtra la mezcla y se concentra con vacío. Se diluye el residuo con DCM, se lava con H₂O y salmuera, se seca con Na₂SO₄ y se concentra con vacío, obteniéndose el 1-(azidometil)-4-metoxibenceno en bruto. Se emplea el residuo en la siguiente reacción sin más purificación.

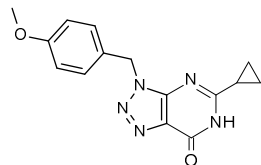
En atmósfera de N₂ se mantiene a reflujo durante 21 h una mezcla del residuo anterior en bruto, la 2-cianoacetamida (10,8 g, 128 mmoles), el etanolato sódico (8,71 g, 128 mmoles) y etanol (250 ml). Se concentra la mezcla con vacío, se diluye con AcOH acuoso 4 M y se filtra. Se lava el residuo con H₂O y se seca con vacío, obteniéndose la 5-amino-1-(4-metoxibencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida en forma de sólido anaranjado pálido (26,5 g, 84% en 2 pasos). EM (m/e): 248,1 (MH⁺).

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



10 Se calienta a 80°C durante 3 h una mezcla de la 5-amino-1-(4-metoxibencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (1 g, en bruto), el cloruro de ciclopropanocarbonilo (1,27 g, 12,1 mmoles) y piridina (8 ml). Se concentra la mezcla, se le añaden metanol (8 ml) y NaOH acuoso (1,5 ml) y se calienta a 80°C durante 1 h. Se enfría la mezcla, se vierte sobre HCl acuoso (50 ml, 1 M) y se extrae con acetato de etilo (3 x 100 ml).
15 Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄ y se concentran, obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto que se emplea en el paso siguiente sin más purificación. EM (m/e): 316,5 (MH⁺).

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



20 Se calienta a reflujo durante una noche una mezcla de la 5-(ciclopropanocarbonilamino)-1-[(4-metoxifenil)metil]-triazol-4-carboxamida (1 g, en bruto), KHCO₃ acuoso (2,36 g, 23,6 mmoles) y 46 ml de agua. Después de enfriar a temperatura ambiente se filtra la mezcla y se seca el sólido ligeramente amarillo. Se extrae el líquido filtrado con DCM (3 x 125 ml), se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄ y se concentran. Se reúne este residuo con el sólido ligeramente amarillo, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (m/e): 298,5 (MH⁺).

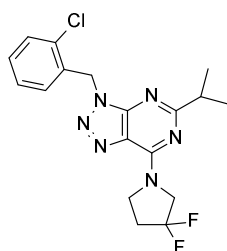
d) 5-ciclopropil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-[(4-metoxifenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina

30 Se calienta a 120°C durante 4 h una mezcla de la 5-ciclopropil-3-[(4-metoxifenil)metil]-6H-triazolo[4,5-d]-pirimidin-7-ona (0,32 g, en bruto), el POCl₃ (4,95

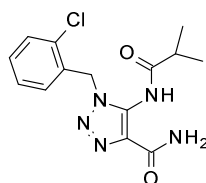
g, 32,3 mmoles) y la N,N-dietilanilina (0,385 g, 2,58 mmoles). Se concentra la mezcla, se vierte el residuo sobre agua-hielo (100 ml) y se extrae con DCM (2 x 200 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO_4 y se concentran. Se recoge el residuo en acetonitrilo (15 ml), se le añaden el clorhidrato de la 3,3-difluorpirrolidina (847 mg, 5,9 mmoles) y la DIPEA (693 mg, 5,36 mmoles) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 días. Después de concentrar la mezcla se somete el residuo a purificación por HPLC preparativa en fase inversa eluyendo con un gradiente formado por acetonitrilo, agua y NEt_3 . Después de la concentración de las fracciones que contienen producto se aíslan 160 mg (39 %) del compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (m/e): 387,2 (MH^+).

Ejemplo 3

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

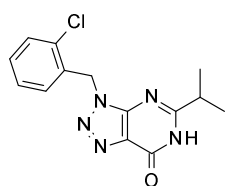


a) amida del ácido 1-(2-cloro-bencil)-5-isobutiril-amino-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico



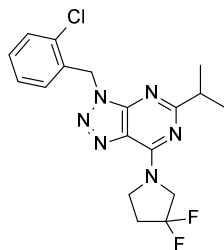
Se calienta a 80°C durante 3 h una mezcla de la 5-amino-1-(2-clorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (1 g, en bruto), el cloruro de isobutirilo (1,27 g, 12,1 mmoles) y piridina (8 ml). Se concentra la mezcla, se le añaden metanol (8 ml) y NaOH acuoso (1,5 ml) y se calienta a 80°C durante 1 h. Se enfría la mezcla, se vierte sobre HCl acuoso (50 ml, 1 M) y se extrae con acetato de etilo (3 x 100 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO_4 y se concentran, obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto en forma de sólido ligeramente amarillo que se emplea en el paso siguiente sin más purificación. EM (m/e): 322,5 (MH^+).

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



Se calienta a 120°C durante una noche una mezcla de la amida del ácido 1-(2-cloro-(bencil)-5-isobutirilamino-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (1,37 g, en bruto), KHCO₃ (4,37 g, 43,6 mmoles) y agua (50 ml). Después de enfriar a temperatura ambiente se filtra la mezcla y se seca el residuo, obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto en forma de polvo blanco. EM (m/e): 304,5 (MH⁺).

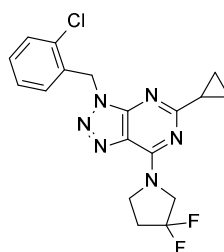
c) 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-isopropil-triazolo[4,5-d]pirimidina



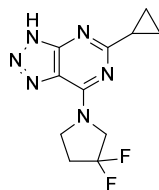
Se calienta a 120°C durante 2 h una mezcla de la 3-[(2-clorofenil)metil]-5-isopropil-6H-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-ona (0,74 g, en bruto), el POCl₃ (8,97 g, 58,5 mmoles) y la N,N-dietilanilina (0,698 g, 4,68 mmoles). Se concentra la mezcla, se vierte el residuo sobre agua-hielo (100 ml) y se extrae con DCM (2 x 200 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄ y se concentran. Se recoge el residuo en acetonitrilo (10 ml), se le añaden el clorhidrato de la 3,3-difluorpirrolidina (1,53 g, 10,6 mmoles) y la DIPEA (1,25 g, 9,68 mmoles) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 días. Después de concentrar la mezcla se somete el residuo a purificación por HPLC preparativa en fase inversa eluyendo con un gradiente formado por acetonitrilo, agua y NEt₃. Después de la concentración de las fracciones que contienen producto se aíslan 154 mg (20 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo. EM (m/e): 393,2 (MH⁺).

Ejemplo 4

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



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



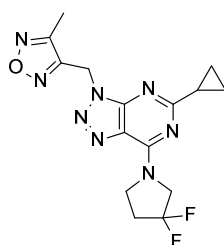
Se calienta a 80°C durante 2 h una mezcla de la 5-ciclopropil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-(4-metoxi-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 2) (0,16 g, 0,41 mmoles) y el TFA (2 ml). Se concentra la mezcla, se vierte el residuo sobre NaHCO₃ acuoso (20 ml, 1 M) y se extrae con acetato de etilo (3 x 20 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran, obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto en forma de sólido anaranjado que se emplea en el paso siguiente sin más purificación. EM (m/e): 267,1 (MH⁺).

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

Se calienta a 80°C durante 12 h una mezcla de la 5-ciclopropil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-triazolo[4,5-d]pirimidina (55 mg, en bruto), el 1-(bromometil)-2-cloro-benceno (85 mg, 0,413 mmoles), el DBU (94 mg, 0,62 mmoles) y DMF (3 ml). Después de enfriar a temperatura ambiente se somete la mezcla a purificación por HPLC preparativa en fase inversa eluyendo con un gradiente formado por acetonitrilo, agua y NEt₃. Después de la concentración de las fracciones que contienen producto se aíslan 8,1 mg (10 %, en 2 pasos) del compuesto epigrafiado en forma de sólido de color verde oscuro. EM (m/e): 391,2 (MH⁺).

Ejemplo 5

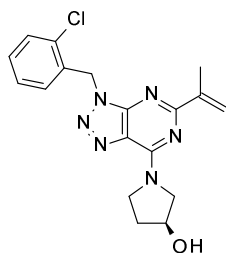
3-[[5-ciclopropil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-tri-azolo[4,5-d]pirimidin-3-il]metil]-4-metil-1,2,5-oxadiazol



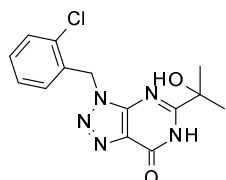
De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 3-[(2-clorofenil)metil]-5-ciclopropil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 4) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-ciclopropil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]tri-azolo[4,5-d]pirimidina y el 3-(bromometil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol en forma de sólido ligeramente marrón. EM (m/e): 363,2 (MH⁺).

Ejemplo 6

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



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



5 Se calienta a 80°C una mezcla de la 5-amino-1-(2-cloro-bencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (3 g, 11,9 mmoles), el acetato de 1-cloro-2-metil-1-oxopropan-2-ilo (5,89 g, 35,8 mmoles) y piridina (20 ml) y se agita durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente se concentra la mezcla, se vierte sobre HCl acuoso (50 ml, 1 M) y se extrae con acetato de etilo (3 x 100 ml). Se reúnen las fases
10 orgánicas, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran. Se añaden el KHCO₃ (9,79 g, 97,8 mmoles) y agua (150 ml) y se calienta la mezcla a 120°C durante 24 h. Después de enfriar a temperatura ambiente se extrae la mezcla con DCM (2 x 200 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran, obteniéndose 1,4 g (4,47 mmoles, 37 %) del compuesto epigrafiado en forma de
15 aceite amarillo. EM (m/e): 361,2 (MH⁺).

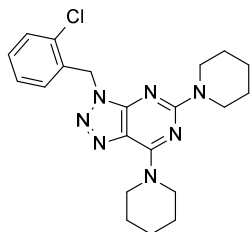
b) (3S)-1-[3-[(2-clorofenil)metil]-5-prop-1-en-2-il-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol

Se agita a temperatura ambiente una mezcla inicialmente a 0°C de la 3-[(2-clorofenil)metil]-5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-6H-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-ona (1,18 g, 3,7
20 mmoles), el NaH (193 mg, suspensión en aceite, 4,82 mmoles), el (bromometil)benceno (951 mg, 5,56 mmoles) y DMF (20 ml) y se continúa agitando durante 4 h. Se vierte la mezcla sobre HCl acuoso (20 ml, 1 M) y se extrae con DCM (3 x 100 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran. Se añaden a 0°C el POCl₃ (28,2 g, 184 mmoles) y la N,N-dietilamina
25 (1,32 g, 8,83 mmoles) y se calienta la mezcla a 120°C durante 4 h. Se concentra la mezcla, se vierte sobre agua-hielo (100 ml) y se extrae con DCM (2 x 200 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran, obteniéndose 2,5 g del compuesto intermedio clorado en bruto. Se disuelven 205 mg del compuesto intermedio en bruto en acetonitrilo (5 ml), se le añaden la DIPEA (148
30 mg, 1,15 mmoles) y el (S)-pirrolidin-3-ol (37,5 mg, 0,43 mmoles) y se agita la mezcla

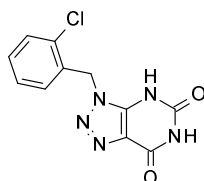
a temperatura ambiente durante 6 h. Se somete la mezcla a purificación por HPLC preparativa en fase inversa eluyendo con un gradiente formado por acetonitrilo, agua y NEt_3 . Después de la concentración de las fracciones que contienen producto se aíslan 20 mg (0,054 mmoles) del compuesto epigrafiado en forma de color sólido ligeramente verde. EM (m/e): 371,2 (MH^+).

Ejemplo 7

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



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



10

Se calienta a reflujo durante una noche una mezcla de la 5-amino-1-(2-clorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (8 g, 25,4 mmoles), el etóxido sódico (4,5 g, 66,1 mmoles), el carbonato de dietilo (4,51 g, 38,1 mmoles) y etanol (60 ml). Después de enfriar a temperatura ambiente se filtra la mezcla, se filtra el precipitado, se lava con etanol y se seca, obteniéndose 10 g (25,2 mmoles, 99 %) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e): 278,0 (MH^+).

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

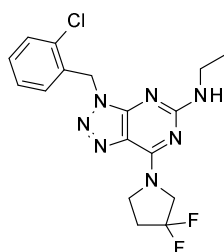
Se calienta a 120°C durante 3 h una mezcla de la 3-[(2-clorofenil)metil]-4H-triazolo[4,5-d]pirimidina-5,7-diona (146 mg, 0,368 mmoles), el POCl_3 (1,98 g, 13 mmoles) y la N,N-dietilanilina (110 mg, 0,736 mmoles). Después de enfriar a temperatura ambiente se vierte la mezcla sobre agua-hielo (25 ml) y se extrae con acetato de etilo (2 x 25 ml). Se reúnen las fases orgánicas y se concentran, obteniéndose la 5,7-di-cloro-3-[(2-clorofenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina en bruto que se emplea en el paso siguiente sin más purificación.

Se agita a temperatura ambiente durante 1 h una mezcla de la 5,7-dicloro-3-[(2-clorofenil)metil]triazolo[4,5-d]-pirimidina en bruto (86 mg), la piperidina (186 mg, 2,19 mmoles) y cloroformo (1 ml). Se somete la mezcla a purificación por HPLC preparativa en fase inversa eluyendo con un gradiente formado por acetonitrilo, agua y NEt_3 . Después de la concentración de las fracciones que contienen producto se

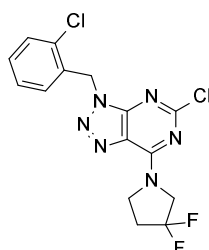
aíslan 27 mg (0,065 mmoles) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e): 412,2 (MH⁺).

Ejemplo 8

3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-N-etiltriazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina



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



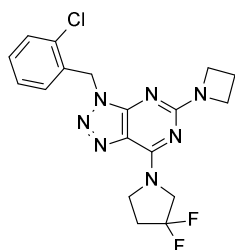
10 Se agita a 0°C durante 3 h una mezcla de la 5,7-dicloro-3-[(2-clorofenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina (1,7 g, 5,4 mmoles), la DIPEA (3,49 g, 27 mmoles), el clorhidrato de la 3,3-difluorpirrolidina (1,09 g, 7,57 mmoles) y DCM (0,4 ml). Se añade Isolute y se somete la mezcla absorbida a purificación por cromatografía de columna flash a través de gel de sílice eluyendo con un gradiente
15 formado por acetato de etilo y heptano, obteniéndose después de la concentración de las fracciones que contienen producto 421 mg (1,09 mmoles, 20 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo. EM (m/e): 385,1 (MH⁺).

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

20 Se agita a 110°C durante una noche una mezcla de la 5-cloro-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-triazolo[4,5-d]pirimidina (27 mg, 0,07 mmoles), la DIPEA (90 mg, 0,7 mmoles), la etilamina (16 mg, 0,35 mmoles) y DMF (1 ml) y se concentra a sequedad. Se somete el residuo a purificación por HPLC preparativa en fase inversa eluyendo con un gradiente formado por acetonitrilo, agua
25 y ácido fórmico. Después de la concentración de las fracciones que contienen producto se aíslan 13,8 mg (50 %) del compuesto epigrafiado. EM (m/e): 394,2 (MH⁺).

Ejemplo 9

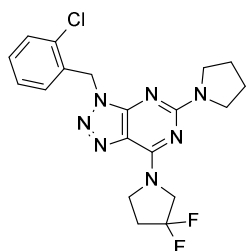
5-(azetidin-1-il)-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-di-fluorpirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-N-etiltriazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina (ejemplo 8) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-cloro-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina y la azetidina. EM (m/e): 406,2 (MH⁺).

Ejemplo 10

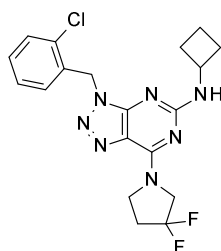
10 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-pirrolidin-1-iltriazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-N-etiltriazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina (ejemplo 8) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-cloro-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina y la pirrolidina. EM (m/e): 420,3 (MH⁺).

Ejemplo 11

20 3-[(2-clorofenil)metil]-N-ciclobutil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina

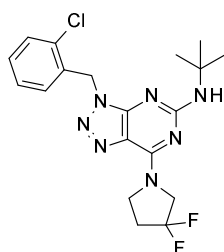


De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-N-etiltriazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina (ejemplo 8) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-cloro-3-[(2-

clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina y la ciclobutilamina.
EM (m/e): 420,3 (MH⁺).

Ejemplo 12

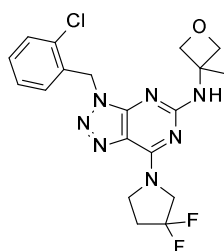
N-tert-butil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)triazolo[4,5-
5 d]pirimidina-5-amina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-N-etiltriazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina (ejemplo 8) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-cloro-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina y la 2-metilpropano-
10 2-amina. EM (m/e): 422,3 (MH⁺).

Ejemplo 13

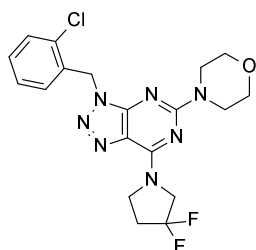
3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-N-(3-metiloxetan-3-il)triazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-N-etiltriazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina (ejemplo 8) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-cloro-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina y la 3-metiloxetano-
20 3-amina. EM (m/e): 436,3 (MH⁺).

Ejemplo 14

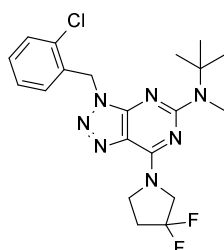
4-[3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]morfolina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-N-etiltriazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina (ejemplo 8) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-cloro-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina y la morfolina. EM (m/e): 436,3 (MH⁺).

Ejemplo 15

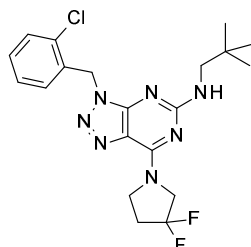
N-tert-butil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-N-metiltriazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-N-etiltriazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina (ejemplo 8) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-cloro-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina y la tert-butil-metil-amina. EM (m/e): 436,3 (MH⁺).

Ejemplo 16

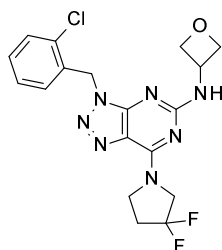
3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-N-(2,2-dimetilpropil)triazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-N-etiltriazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina (ejemplo 8) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-cloro-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina y la 2,2-dimetilpropano-1-amina. EM (m/e): 436,3 (MH⁺).

Ejemplo 17

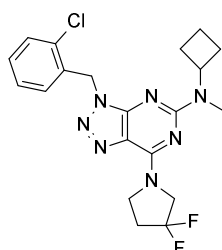
3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-N-(oxetan-3-il)triazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-N-etiltriazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina (ejemplo 8) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-cloro-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina y el clorhidrato de la oxetano-3-amina. EM (m/e): 422,2 (MH⁺).

Ejemplo 18

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



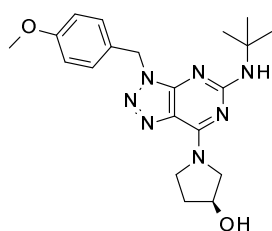
10

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-N-etiltriazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina (ejemplo 8) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-cloro-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina y el clorhidrato de la N-metilciclobutanamina. EM (m/e): 434,3 (MH⁺).

15

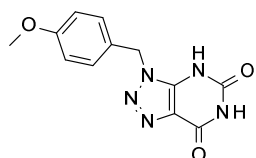
Ejemplo 19

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



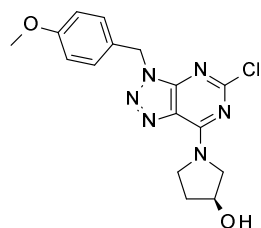
20

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



Se calienta a reflujo durante una noche una mezcla de la 5-amino-1-(4-metoxibencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (7,6 g, 30,7 mmoles), el etóxido sódico (3,76 g, 55,3 mmoles), el carbonato de dietilo (4,72 g, 39,9 mmoles) y etanol (97,1 ml). Después de enfriar a temperatura ambiente se filtra la mezcla, se lava el
5 precipitado con etanol y se seca, obteniéndose 8,54 g (51 %) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e): 272,0 (MH⁺).

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



10 Se calienta a 120°C durante 4 h una mezcla de la 3-[(4-metoxifenil)metil]-4H-triazolo[4,5-d]pirimidina-5,7-diona (5,2 g, 9,52 mmoles), el POCl₃ (73 g, 476 mmoles) y la N,N-dietilamina (2,56 g, 1,7 mmoles). Se concentra la mezcla, se vierte el residuo sobre agua-hielo (100 ml) y se extrae con DCM (2 x 600 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran, obteniéndose la
15 5,7-dicloro-3-[(4-metoxifenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina en bruto que se emplea en el paso siguiente sin más purificación.

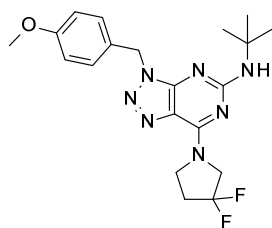
Se agita a temperatura ambiente durante 30 min una mezcla de la 5,7-dicloro-3-[(4-metoxifenil)metil]triazolo-[4,5-d]pirimidina en bruto (2,95 g), la DIPEA (9,83 g, 76,1 mmoles), el (S)-pirrolidin-3-ol (1,82 g, 20,9 mmoles) y DCM (150 ml). Se
20 vierte la mezcla sobre agua (150 ml) y se extrae con DCM (2 x 125 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran, obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto en forma de espuma de color marrón oscuro, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación. EM (m/e): 361,3 (MH⁺).

c) (3S)-1-[5-(tert-butilamino)-3-[(4-metoxifenil)-metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol
25

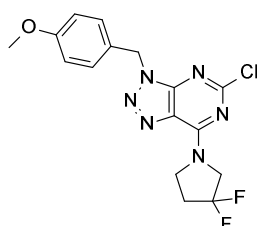
De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-N-etiltriazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina (ejemplo 8) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (3S)-1-[5-cloro-3-[(4-metoxifenil)metil]triazolo[4,5-d]-pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol y la 2-metilpropano-2-
30 amina. EM (m/e): 398,5 (MH⁺).

Ejemplo 20

N-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-[(4-metoxifenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina



a) 5-cloro-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-[(4-metoxi-fenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina



5 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (3S)-1-[5-cloro-3-[(4-metoxifenil)metil]-tri-azolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol (ejemplo 19, paso b) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5,7-dicloro-3-[(4-metoxifenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina en bruto y el clorhidrato de la 3,3-difluorpirrolidina en forma de sólido ligeramente marrón. EM (m/e): 381,3 (MH⁺).

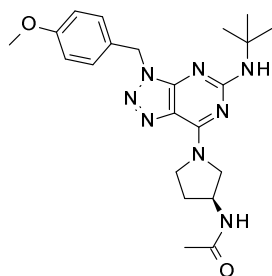
10 b) N-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-[(4-metoxifenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-N-etiltriazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina (ejemplo 8) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-cloro-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-[(4-metoxifenil)-metil]triazolo[4,5-d]pirimidina y la tert-butilamina en forma de espuma ligeramente amarilla. EM (m/e): 418,5 (MH⁺).

15

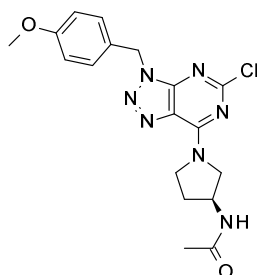
Ejemplo 21

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



20

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



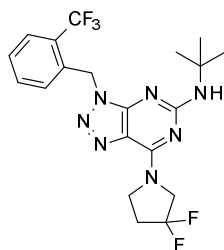
De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (3S)-1-[5-cloro-3-[(4-metoxifenil)metil]-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol (ejemplo 19, paso b) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5,7-dicloro-3-[(4-metoxifenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina en bruto y la (S)-N-(pirrolidin-3-il)acetamida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

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

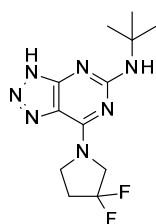
De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-N-etiltriazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina (ejemplo 8) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la N-[(3S)-1-[5-cloro-3-[(4-metoxifenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-il]acetamida y la tert-butil-amina en forma de espuma ligeramente amarilla. EM (m/e): 439,5 (MH⁺).

Ejemplo 22

15 N-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-[[2-(tri-fluormetil)fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina



a) N-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-triazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina



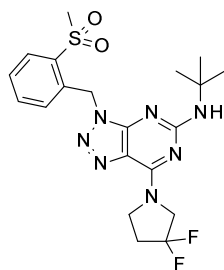
20 Se hidrogena con Pd sobre C la N-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-[(4-metoxifenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina (ejemplo 20) en metanol, obteniéndose el compuesto epigrafiado, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación.

b) N-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-[[2-(trifluormetil)fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina

Se agita a temperatura ambiente durante 5 h una mezcla de la N-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-triazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina (25 mg, 0,08 mmoles), la NEt_3 (14,6 mg, 0,144 mmoles), el 1-(bromometil)-2-(trifluor-metil)benceno (26,8 mg, 0,112 mmoles) y 2 ml de DMF. Se somete la mezcla a purificación por HPLC preparativa en fase inversa eluyendo con un gradiente formado por acetonitrilo, agua y NEt_3 . Después de la concentración de las fracciones que contienen producto se aíslan 5,2 mg (14 %) del compuesto epigrafiado. EM (m/e): 456,4 (MH^+).

10 Ejemplo 23

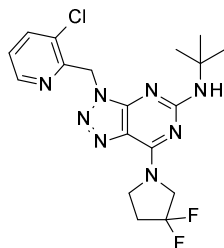
N-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-[(2-metilsulfonilfenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la N-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-[[2-(trifluormetil)fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina (ejemplo 22) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la N-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-triazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina y el 1-(bromometil)-2-(metilsulfonil)benceno. EM (m/e): 466,4 (MH^+).

Ejemplo 24

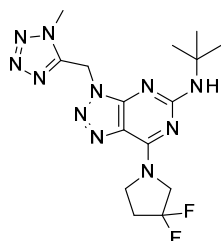
20 N-tert-butil-3-[(3-cloropiridin-2-il)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la N-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-[[2-(trifluormetil)fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina (ejemplo 22) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la N-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-triazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina y la 3-cloro-2-(cloro-metil)piridina. EM (m/e): 423,3 (MH^+).

Ejemplo 25

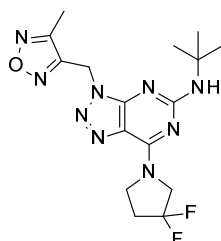
N-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-[(1-metiltetrazol-5-il)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la N-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-[[2-(trifluormetil)fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina (ejemplo 22) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la N-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-triazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina y el 5-(clorometil)-1-metil-1H-tetrazol. EM (m/e): 394,4 (MH⁺).

Ejemplo 26

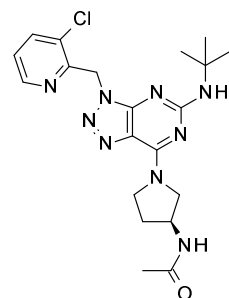
10 N-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-[(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina



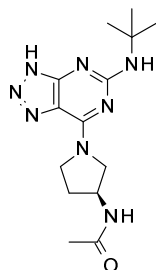
De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la N-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-[[2-(trifluormetil)fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina (ejemplo 22) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la N-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-triazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina y el 3-(bromometil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol. EM (m/e): 394,4 (MH⁺).

Ejemplo 27

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



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



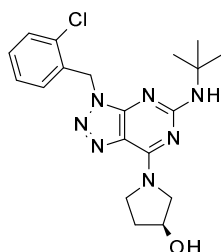
Se hidrogena con Pd sobre C la N-[(3S)-1-[5-(tert-butilamino)-3-[(4-metoxifenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-il]acetamida (ejemplo 21) en metanol, obteniéndose el compuesto epigrafiado que se emplea en el paso siguiente sin más purificación.

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

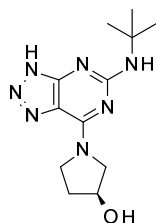
De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la N-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-[[2-(trifluormetil)fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina (ejemplo 22) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la N-[(3S)-1-[5-(tert-butilamino)-3H-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-il]acetamida y la 3-cloro-2-(clorometil)piridina. EM (m/e): 444,4 (MH⁺).

Ejemplo 28

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



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



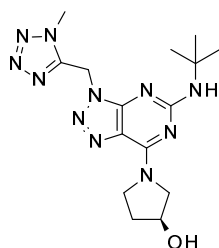
Se hidrogena con Pd sobre C el (3S)-1-[5-(tert-butilamino)-3-[(4-metoxifenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol (ejemplo 19) en metanol, obteniéndose el compuesto epigrafiado que se emplea en el paso siguiente sin más purificación.

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

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la N-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-[[2-(trifluormetil)fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina (ejemplo 22) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (3S)-1-[5-(tert-butilamino)-3H-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol y el 1-(bromometil)-2-clorobenceno. EM (m/e): 402,3 (MH⁺).

Ejemplo 29

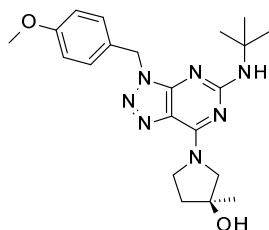
(3S)-1-[5-(tert-butilamino)-3-[(1-metiltetrazol-5-il)-metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol



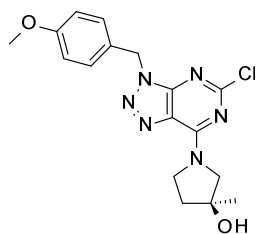
De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la N-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-[[2-(trifluormetil)fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina (ejemplo 22) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (3S)-1-[5-(tert-butilamino)-3H-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol y el 5-(clorometil)-1-metil-1H-tetrazol. EM (m/e): 374,3 (MH⁺).

Ejemplo 30

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



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



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (3S)-1-[5-cloro-3-[(4-metoxifenil)metil]-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol (ejemplo 19, paso b) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5,7-dicloro-3-[(4-metoxifenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina en bruto y el 3-metilpirrolidin-3-ol. Se

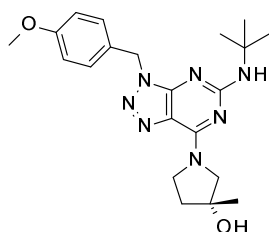
separan los dos enantiómeros por HPLC preparativa de fase quiral. EM (m/e): 375,4 (MH⁺).

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

- 5 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-N-etiltriazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina (ejemplo 8) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (3S)-1-[5-cloro-3-[(4-metoxifenil)metil]triazolo[4,5-d]-pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol y la tert-butilamina. EM (m/e): 412,3 (MH⁺).

10 Ejemplo 31

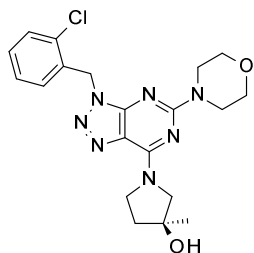
(3R)-1-[5-(tert-butilamino)-3-[(4-metoxifenil)metil]-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metilpirrolidin-3-ol



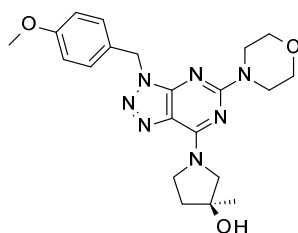
- De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-N-etiltriazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina (ejemplo 8) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (3R)-1-[5-cloro-3-[(4-metoxifenil)metil]triazolo[4,5-d]-pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol (aislado del modo descrito en el ejemplo 30) y la tert-butilamina. EM (m/e): 412,3 (MH⁺).

Ejemplo 32

- 20 (3S)-1-[3-[(2-clorofenil)metil]-5-morfolino-triazolo-[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol

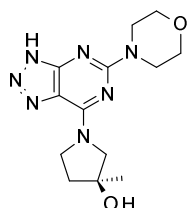


a) (3S)-1-[3-[(4-metoxifenil)metil]-5-morfolino-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol



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

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



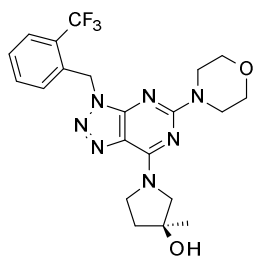
Se calienta a 80°C durante 4 h el (3S)-1-[3-[(4-metoxifenil)metil]-5-morfolino-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol (0,45 g, 1 mmol) en TFA (3,87 ml) y se concentra. Se emplea el producto en bruto en el paso siguiente sin más purificación. EM (m/e): 306,2 (MH⁺).

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

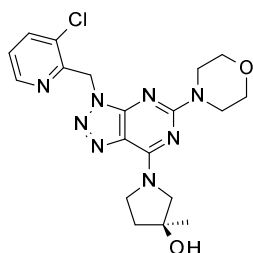
De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la N-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-[[2-(trifluormetil)fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina (ejemplo 22) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (3S)-3-metil-1-(5-morfolino-3H-triazolo[4,5-d]-pirimidin-7-il)pirrolidin-3-ol y el 1-(bromometil)-2-clorobenceno. EM (m/e): 430,3 (MH⁺).

Ejemplo 33

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



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la N-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-[[2-(trifluormetil)fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina (ejemplo 22) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (3S)-3-metil-1-(5-morfolino-3H-triazolo[4,5-d]-pirimidin-7-il)pirrolidin-3-ol y el 1-(bromometil)-2-(trifluormetil)benceno. EM (m/e): 464,4 (MH⁺).

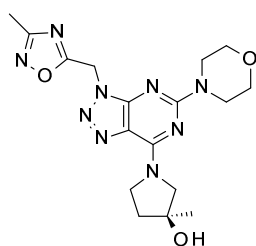


Ejemplo 34

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la N-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-[[2-(trifluormetil)fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina (ejemplo 22) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (3S)-3-metil-1-(5-morfolino-3H-triazolo[4,5-d]-pirimidin-7-il)pirrolidin-3-ol y la 3-cloro-2-(clorometil)-piridina. EM (m/e): 431,3 (MH⁺).

Ejemplo 35

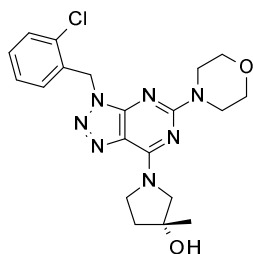
(3S)-3-metil-1-[3-[(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-metil]-5-morfolin-4-il]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la N-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-[[2-(trifluormetil)fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina (ejemplo 22) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (3S)-3-metil-1-(5-morfolino-3H-triazolo[4,5-d]-pirimidin-7-il)pirrolidin-3-ol y el 5-(clorometil)-3-metil-1,2,4-oxadiazol. EM (m/e): 402,3 (MH⁺).

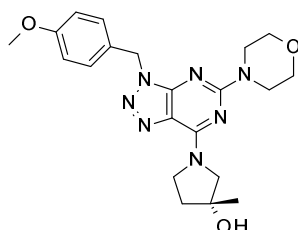
Ejemplo 36

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



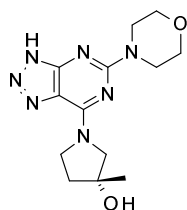
20

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



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

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



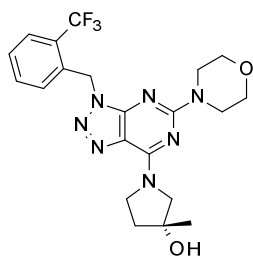
Se calienta a 80°C durante 4 h el (3R)-1-[3-[(4-metoxifenil)metil]-5-morfolino-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol (0,45 g, 1 mmol) en TFA (3,87 ml) y se concentra. Se emplea el producto en bruto en el paso siguiente sin más purificación. EM (m/e): 306,2 (MH⁺).

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

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la N-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-[[2-(trifluormetil)fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina (ejemplo 22) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (3R)-3-metil-1-(5-morfolino-3H-triazolo[4,5-d]-pirimidin-7-il)pirrolidin-3-ol y el 1-(bromometil)-2-clorobenceno. EM (m/e): 430,3 (MH⁺).

20 Ejemplo 37

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

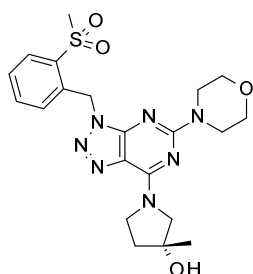


De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la N-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-[[2-(trifluormetil)fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina

(ejemplo 22) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (3R)-3-metil-1-(5-morfolino-3H-triazolo[4,5-d]-pirimidin-7-il)pirrolidin-3-ol y el 1-(bromometil)-2-(trifluormetil)benceno. EM (m/e): 464,3 (MH⁺).

Ejemplo 38

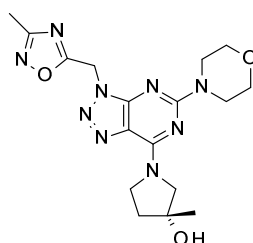
- 5 (3R)-3-metil-1-[3-[(2-metilsulfonilfenil)metil]-5-morfolin-4-il]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol



- De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la N-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-[[2-(trifluormetil)fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina (ejemplo 22) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (3R)-3-metil-1-(5-morfolino-3H-triazolo[4,5-d]-pirimidin-7-il)pirrolidin-3-ol y el 1-(bromometil)-2-(metilsulfonil)benceno. EM (m/e): 474,3 (MH⁺).

Ejemplo 39

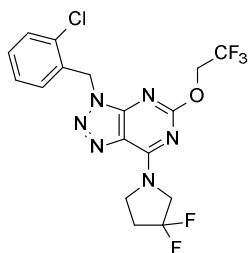
- 15 (3R)-3-metil-1-[3-[(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-metil]-5-morfolin-4-il]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol



- De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la N-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-[[2-(trifluormetil)fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina (ejemplo 22) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (3R)-3-metil-1-(5-morfolino-3H-triazolo[4,5-d]-pirimidin-7-il)pirrolidin-3-ol y el 5-(clorometil)-3-metil-1,2,4-oxadiazol. EM (m/e): 402,3 (MH⁺).

Ejemplo 40

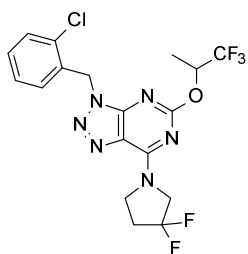
3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-(2,2,2-trifluoretoxi)triazolo[4,5-d]pirimidina



Se agita a 110°C durante 6 h una mezcla de la 5-cloro-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 8, paso a) (38,5 mg, 0,1 mmoles), el 2,2,2-trifluor-etanol (99 mg, 1 mmol), el NaH (suspensión en aceite, 20 mg, 5 mmoles) y DMF (1 ml). Después de enfriar a temperatura ambiente se añade ácido fórmico y se somete la mezcla a purificación por HPLC preparativa en fase inversa eluyendo con un gradiente formado por acetonitrilo, agua y ácido fórmico. Después de la concentración de las fracciones que contienen producto se aíslan 29,3 mg (65 %) del compuesto epigrafiado. EM (m/e): 449,2 (MH⁺).

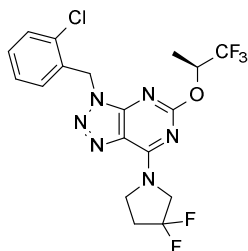
10 Ejemplo 41

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



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-5-(2,2,2-trifluoretoxi)triazolo[4,5-d]-pirimidina (ejemplo 40) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-cloro-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina y el 1,1,1-trifluorpropan-2-ol. EM (m/e): 463,2 (MH⁺).

20 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-[(2S)-1,1,1-trifluorpropan-2-il]oxitriazolo[4,5-d]-pirimidina

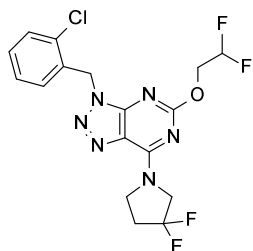


De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-5-(2,2,2-trifluoretoxi)triazolo[4,5-d]-pirimidina (ejemplo 40) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-cloro-3-

[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina y el (S)-1,1,1-tri-fluorpropan-2-ol. EM (m/e): 463,3 (MH⁺).

Ejemplo 43

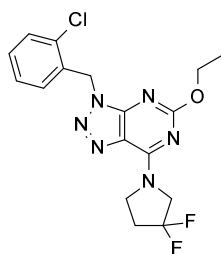
3-[(2-clorofenil)metil]-5-(2,2-difluoretoxi)-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-5-(2,2,2-trifluoretoxi)triazolo[4,5-d]-pirimidina (ejemplo 40) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-cloro-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina y el 2,2-difluor-etanol. EM (m/e): 431,3 (MH⁺).

Ejemplo 44

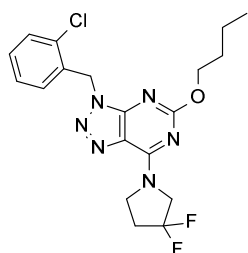
3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-etoxitriazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-5-(2,2,2-trifluoretoxi)triazolo[4,5-d]-pirimidina (ejemplo 40) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-cloro-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina y el etanol empleando Cs₂CO₃ en lugar del NaH. EM (m/e): 395,3 (MH⁺).

Ejemplo 45

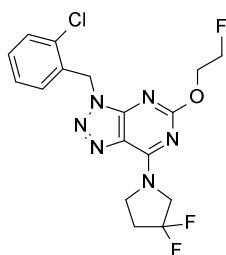
5-butoxi-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-5-(2,2,2-trifluoretoxi)triazolo[4,5-d]-pirimidina (ejemplo 40) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-cloro-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina y el butanol empleando Cs_2CO_3 en lugar del NaH. EM (m/e): 423,3 (MH^+).

Ejemplo 46

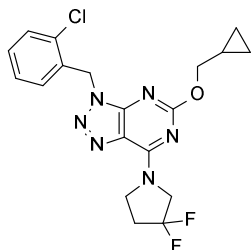
3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-(2-fluoretoxi) triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-5-(2,2,2-trifluoretoxi)triazolo[4,5-d]-pirimidina (ejemplo 40) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-cloro-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina y el 2-fluoretanol empleando Cs_2CO_3 en lugar del NaH. EM (m/e): 413,2 (MH^+).

Ejemplo 47

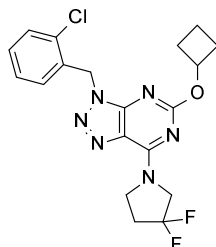
3-[(2-clorofenil)metil]-5-(ciclopropilmetoxi)-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-5-(2,2,2-trifluoretoxi)triazolo[4,5-d]-pirimidina (ejemplo 40) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-cloro-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina y el ciclopropilmetanol empleando Cs_2CO_3 en lugar del NaH. EM (m/e): 421,3 (MH^+).

Ejemplo 48

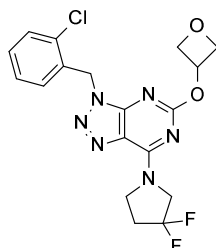
3-[(2-clorofenil)metil]-5-ciclobutiloxi-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-5-(2,2,2-trifluoretoxi)triazolo[4,5-d]-pirimidina (ejemplo 40) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-cloro-3-
5 [(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina y el ciclobutanol empleando Cs_2CO_3 en lugar del NaH. EM (m/e): 421,3 (MH^+).

Ejemplo 49

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

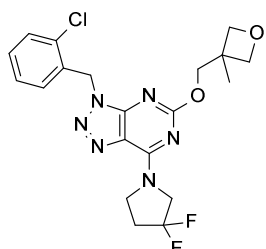


10

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-5-(2,2,2-trifluoretoxi)triazolo[4,5-d]-pirimidina (ejemplo 40) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-cloro-3-
15 [(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina y el oxetan-3-ol empleando Cs_2CO_3 en lugar del NaH. EM (m/e): 423,3 (MH^+).

Ejemplo 50

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

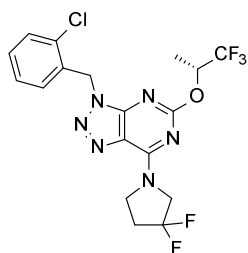


20

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-5-(2,2,2-trifluoretoxi)triazolo[4,5-d]-pirimidina (ejemplo 40) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-cloro-3-
[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina y el (3-metil-oxetan-3-il)metanol empleando Cs_2CO_3 en lugar del NaH. EM (m/e): 451,3 (MH^+).

Ejemplo 51

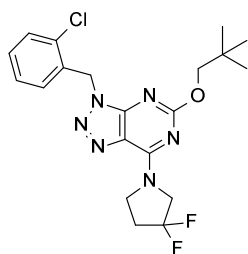
3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-[(2R)-1,1,1-trifluorpropan-2-il]oxitriazolo[4,5-d]-pirimidina



- 5 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-5-(2,2,2-trifluoretoxi)triazolo[4,5-d]-pirimidina (ejemplo 40) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-cloro-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina y el (R)-1,1,1-trifluorpropan-2-ol empleando Cs_2CO_3 en lugar del NaH. EM (m/e): 463,3 (MH^+).

10 Ejemplo 52

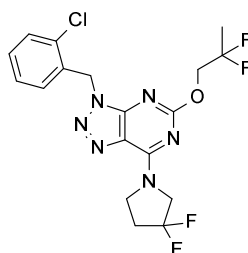
3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-(2,2-dimetilpropoxi)triazolo[4,5-d]pirimidina



- 15 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-5-(2,2,2-trifluoretoxi)triazolo[4,5-d]-pirimidina (ejemplo 40) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-cloro-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina y el 2,2-dimetilpropan-1-ol empleando Cs_2CO_3 en lugar del NaH. EM (m/e): 437,3 (MH^+).

Ejemplo 53

- 20 3-[(2-clorofenil)metil]-5-(2,2-difluorpropoxi)-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina

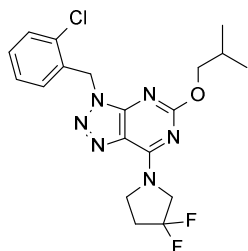


De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-5-(2,2,2-trifluoretoxi)triazolo[4,5-d]-

pirimidina (ejemplo 40) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-cloro-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina y el 2,2-difluorpropan-1-ol empleando Cs_2CO_3 en lugar del NaH. EM (m/e): 445,3 (MH^+).

Ejemplo 54

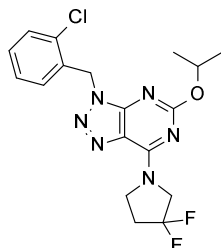
- 5 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-(2-metilpropoxi)
triazolo[4,5-d]pirimidina



- De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-5-(2,2,2-trifluoretoksi)triazolo[4,5-d]-
10 pirimidina (ejemplo 40) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-cloro-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina y el 2-metilpropan-1-ol empleando Cs_2CO_3 en lugar del NaH. EM (m/e): 423,3 (MH^+).

Ejemplo 55

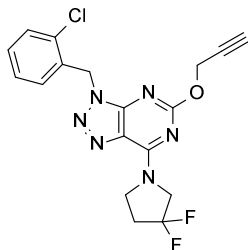
- 15 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-propan-2-iloxitriazolo[4,5-
d]pirimidina



- De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-5-(2,2,2-trifluoretoksi)triazolo[4,5-d]-
pirimidina (ejemplo 40) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-cloro-3-
20 [(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina y el propan-2-ol empleando Cs_2CO_3 en lugar del NaH. EM (m/e): 409,3 (MH^+).

Ejemplo 56

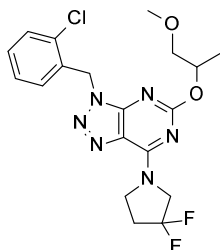
3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-prop-2-inoxitriazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-5-(2,2,2-trifluoretoxi)triazolo[4,5-d]-pirimidina (ejemplo 40) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-cloro-3-
5 [(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina y el prop-2-in-1-ol empleando Cs_2CO_3 en lugar del NaH. EM (m/e): 405,2 (MH^+).

Ejemplo 57

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

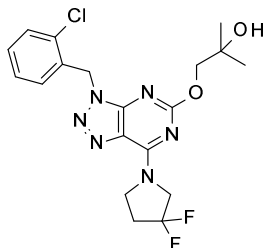


10

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-5-(2,2,2-trifluoretoxi)triazolo[4,5-d]-pirimidina (ejemplo 40) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-cloro-3-
15 [(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina y el 1-metoxipropan-2-ol empleando Cs_2CO_3 en lugar del NaH. EM (m/e): 439,3 (MH^+).

Ejemplo 58

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

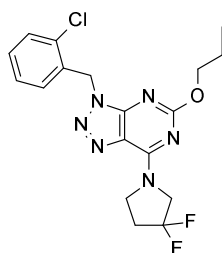


20

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-5-(2,2,2-trifluoretoxi)triazolo[4,5-d]-pirimidina (ejemplo 40) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-cloro-3-
[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina y el 2-metilpropano-1,2-diol empleando Cs_2CO_3 en lugar del NaH. EM (m/e): 439,3 (MH^+).

Ejemplo 59

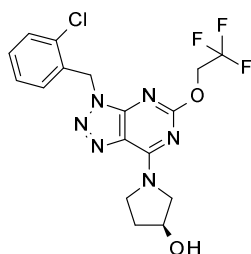
3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-propoxitriazolo[4,5-d]pirimidina



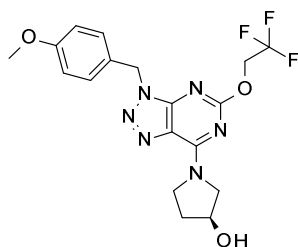
5 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-5-(2,2,2-trifluoretoxi)triazolo[4,5-d]-pirimidina (ejemplo 40) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-cloro-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina y el propanol empleando Cs_2CO_3 en lugar del NaH. EM (m/e): 409,3 (MH^+).

10 Ejemplo 60

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

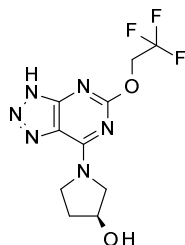


a) (3S)-1-[3-[(4-metoxifenil)metil]-5-(2,2,2-trifluor-etoxi)triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-5-(2,2,2-trifluoretoxi)triazolo[4,5-d]-pirimidina (ejemplo 40) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (3S)-1-[5-cloro-3-[(4-metoxifenil)metil]triazolo-[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol (ejemplo 19, paso b) y el 1,1,1-trifluoropropan-2-ol. EM (m/e): 425,4 (MH^+).

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



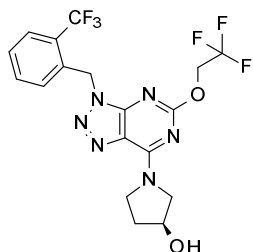
Se calienta a 80°C durante una noche el (3R)-1-[3-[(4-metoxifenil)metil]-5-morfolino-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol (0,45 g, 1 mmol) en TFA (3,87 ml) y se concentra. Se elimina el compuesto intermedio éster formado con NaOH (1 M) y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas y se concentran. Se emplea el producto en bruto en el paso siguiente sin más purificación. EM (m/e): 306,2 (MH⁺).

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

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la N-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-[[2-(trifluormetil)fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina (ejemplo 22) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (3S)-1-[5-(2,2,2-trifluoretoxi)-3H-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol y el 1-(bromometil)-2-clorobenceno. EM (m/e): 429,4 (MH⁺).

15 Ejemplo 61

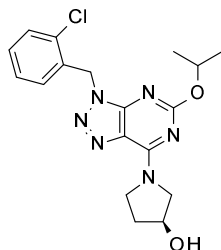
(3S)-1-[5-(2,2,2-trifluoretoxi)-3-[[2-(trifluormetil)-fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol



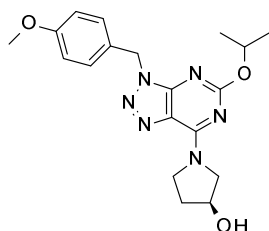
De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la N-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-[[2-(trifluormetil)fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina (ejemplo 22) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (3S)-1-[5-(2,2,2-trifluoretoxi)-3H-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol y el 1-(bromometil)-2-(trifluormetil)benceno. EM (m/e): 463,4 (MH⁺).

Ejemplo 62

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

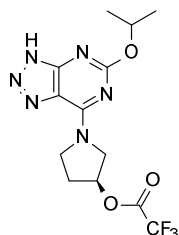


a) (3S)-1-[5-isopropoxi-3-[(4-metoxifenil)metil]-tri-azolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol



5 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-5-(2,2,2-trifluoretoksi)triazolo[4,5-d]-pirimidina (ejemplo 40) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (3S)-1-[5-cloro-3-[(4-metoxifenil)metil]-triazolo-[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol (ejemplo 19, paso b) y el propan-2-ol. EM (m/e): 385,4 (MH⁺).

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



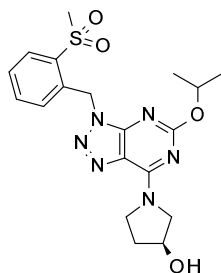
15 Se calienta a 70°C durante una noche el (3S)-1-[5-isopropoxi-3-[(4-metoxifenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol en TFA y se concentra. Se emplea el producto en bruto en el paso siguiente sin más purificación.

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

20 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la N-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-[[2-(trifluormetil)fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina (ejemplo 22) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del 2,2,2-trifluoracetato de [(3S)-1-(5-isopropoxi-3H-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-3-ilo] y el 1-(bromometil)-2-clorobenceno. EM (m/e): 389,3 (MH⁺).

Ejemplo 63

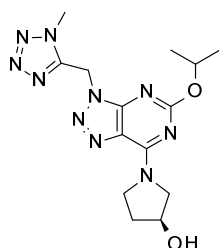
25 (3S)-1-[3-[(2-metilsulfonilfenil)metil]-5-propan-2-iloxitriazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la N-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-[[2-(trifluormetil)fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina (ejemplo 22) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del 2,2,2-trifluoracetato de [(3S)-1-(5-isopropoxi-3H-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-3-ilo] y el 1-(bromometil)-2-(metilsulfonyl)benceno. EM (m/e): 433,3 (MH⁺).

Ejemplo 64

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



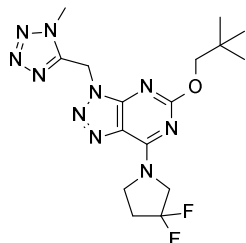
10

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la N-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-[[2-(trifluormetil)fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina (ejemplo 22) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del 2,2,2-trifluoracetato de [(3S)-1-(5-isopropoxi-3H-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-3-ilo] y el 5-(clorometil)-1-metil-1H-tetrazol. EM (m/e): 361,3 (MH⁺).

15

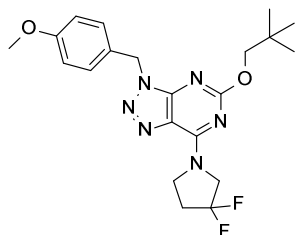
Ejemplo 65

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



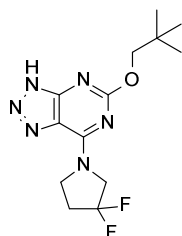
20

a) 7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-(2,2-dimetil-propoxi)-3-[(4-metoxifenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-5-(2,2,2-trifluoretoxi)triazolo[4,5-d]-pirimidina (ejemplo 40) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-cloro-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-[(4-metoxifenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 20, paso a) y el 2,2-dimetilpropan-1-ol empleando Cs_2CO_3 en lugar del NaH. EM (m/e): 433,2 (MH^+).

b) 7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-(2,2-dimetil-propoxi)-3H-triazolo[4,5-d]pirimidina



10

Se calienta a 80°C durante 3 h la 7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-5-(2,2-dimetilpropoxi)-3-[(4-metoxi-fenil)-metil]triazolo[4,5-d]pirimidina en TFA y se concentra. Se emplea el producto en bruto en el paso siguiente sin más purificación. EM (m/e): 313,3 (MH^+).

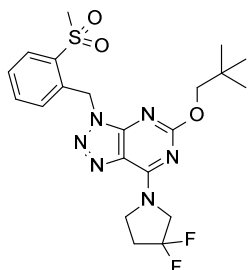
15 c) 7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-(2,2-dimetil-propoxi)-3-[(1-metiltetrazol-5-il)metil]triazolo[4,5-d]-pirimidina

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la N-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-[[2-(trifluormetil)fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina (ejemplo 22) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-(2,2-dimetil-propoxi)-3H-triazolo[4,5-d]pirimidina y el 5-(clorometil)-1-metil-1H-tetrazol. EM (m/e): 409,4 (MH^+).

20

Ejemplo 66

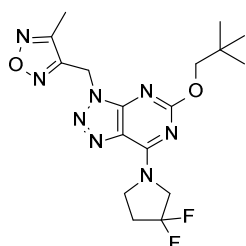
7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-(2,2-dimetilpropoxi)-3-[(2-metilsulfonilfenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la N-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-[[2-(trifluormetil)fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina (ejemplo 22) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-(2,2-dimetil-propoxi)-3H-triazolo[4,5-d]pirimidina y el 1-(bromometil)-2-(metilsulfonyl)benceno. EM (m/e): 481,4 (MH⁺).

Ejemplo 67

3-[[7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-(2,2-dimetil-propoxi)triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]metil]-4-metil-1,2,5-oxadiazol



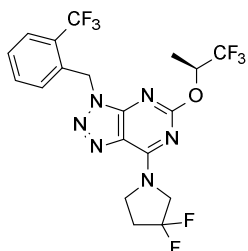
10

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la N-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-[[2-(trifluormetil)fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina (ejemplo 22) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-(2,2-dimetil-propoxi)-3H-triazolo[4,5-d]pirimidina y el 3-(clorometil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol. EM (m/e): 409,4 (MH⁺).

15

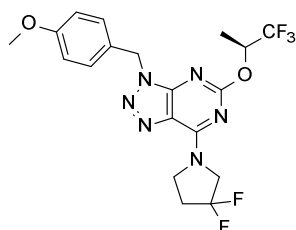
Ejemplo 68

7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-[[2-(trifluormetil)-fenil]metil]-5-[(2S)-1,1,1-trifluorpropan-2-il]oxitriazolo-[4,5-d]pirimidina



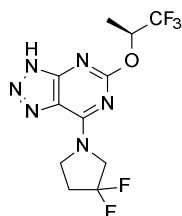
20

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



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-5-(2,2,2-trifluoretoxi)triazolo[4,5-d]-pirimidina (ejemplo 40) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-cloro-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-[(4-metoxifenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 20, paso a) y el (S)-1,1,1-trifluorpropan-2-ol empleando Cs_2CO_3 en lugar del NaH. EM (m/e): 459,4 (MH^+).

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



10

Se calienta a 80°C durante 2 h la 7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-[(4-metoxifenil)metil]-5-[(1S)-2,2,2-tri-fluor-1-metil-etoxi]triazolo[4,5-d]pirimidina en TFA y se concentra. Se vierte la mezcla sobre NaHCO_3 acuoso (1 M) y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se filtran y se concentran. Se emplea el producto en bruto en el paso siguiente sin más purificación.

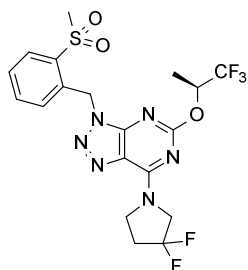
c) 7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-[[2-(trifluor-metil)fenil]metil]-5-[(2S)-1,1,1-trifluorpropan-2-il]-oxi-triazolo[4,5-d]pirimidina

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la N-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-[[2-(trifluormetil)fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina (ejemplo 22) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-[(1S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi]-3H-triazolo[4,5-d]pirimidina y el 1-(bromometil)-2-(trifluormetil)benceno. EM (m/e): 497,4 (MH^+).

Ejemplo 69

7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-[[2-metilsulfonil-fenil]metil]-5-[(2S)-1,1,1-trifluorpropan-2-il]oxitriazolo-[4,5-d]pirimidina

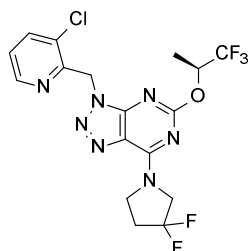
25



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la N-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-[[2-(trifluormetil)fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina (ejemplo 22) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-[(1S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi]-3H-triazolo[4,5-d]pirimidina y el 1-(bromometil)-2-(metilsulfonyl)benzene. EM (m/e): 507,4 (MH⁺).

Ejemplo 70

3-[(3-cloropiridin-2-il)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-5-[(2S)-1,1,1-trifluorpropan-2-il]oxitri-azolo[4,5-d]pirimidina



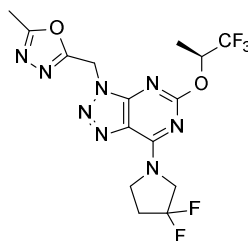
10

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la N-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-[[2-(trifluormetil)fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina (ejemplo 22) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-[(1S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi]-3H-triazolo[4,5-d]pirimidina y la 3-cloro-2-(clorometil)piridina. EM (m/e): 464,3 (MH⁺).

15

Ejemplo 71

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

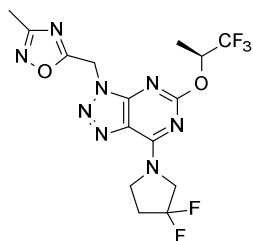


20

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la N-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-[[2-(trifluormetil)fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina (ejemplo 22) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-[(1S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi]-3H-triazolo[4,5-d]pirimidina y el 2-(clorometil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol. EM (m/e): 435,4 (MH⁺).

Ejemplo 72

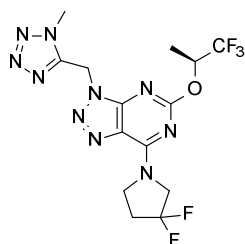
5-[[7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-[(2S)-1,1,1-trifluorpropan-2-il]oxitriazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]metil]-3-metil-1,2,4-oxadiazol



5 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la N-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-[[2-(trifluormetil)fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina (ejemplo 22) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-[(1S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi]-3H-triazolo[4,5-d]pirimidina y el 5-(clorometil)-3-metil-1,2,4-oxadiazol. EM (m/e): 435,4 (MH⁺).

10 Ejemplo 73

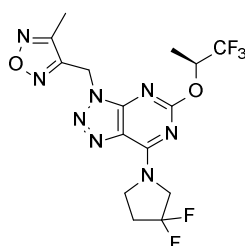
7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-[(1-metiltetrazol-5-il)metil]-5-[(2S)-1,1,1-trifluorpropan-2-il]oxitriazolo[4,5-d]pirimidina



15 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la N-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-[[2-(trifluormetil)fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina (ejemplo 22) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-[(1S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi]-3H-triazolo[4,5-d]pirimidina y el 5-(clorometil)-1-metil-1H-tetrazol. EM (m/e): 435,4 (MH⁺).

Ejemplo 74

20 3-[[7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-[(2S)-1,1,1-tri-fluorpropan-2-il]oxitriazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]metil]-4-metil-1,2,5-oxadiazol

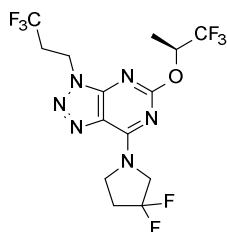


25 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la N-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-[[2-(trifluormetil)fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina (ejemplo 22) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 7-(3,3-difluorpirrolidin-

1-il)-5-[(1S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi]-3H-triazolo[4,5-d]pirimidina y el 3-(bromometil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol. EM (m/e): 435,4 (MH⁺).

Ejemplo 75

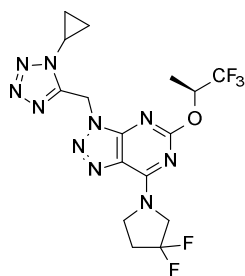
7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-[(2S)-1,1,1-trifluor-propan-2-il]oxi-3-(3,3,3-trifluorpropil)triazolo[4,5-d]-pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la N-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-[[2-(trifluormetil)fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina (ejemplo 22) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-[(1S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi]-3H-triazolo[4,5-d]pirimidina y el 3-bromo-1,1,1-trifluorpropano. EM (m/e): 435,4 (MH⁺).

Ejemplo 76

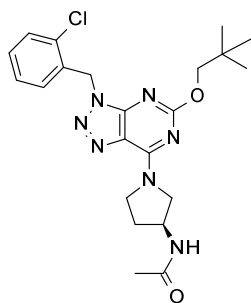
3-[(1-ciclopropiltetrazol-5-il)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-5-[(2S)-1,1,1-trifluorpropan-2-il]oxitri-azolo[4,5-d]pirimidina



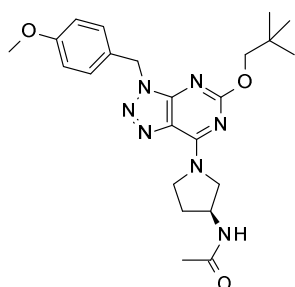
De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la N-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-[[2-(trifluormetil)fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina (ejemplo 22) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-[(1S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi]-3H-triazolo[4,5-d]pirimidina y el 5-(clorometil)-1-ciclopropil-1H-tetrazol. EM (m/e): 461,4 (MH⁺).

Ejemplo 77

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

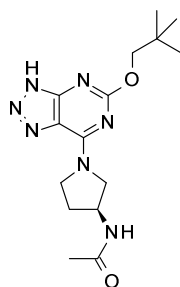


a) N-[(3S)-1-[5-(2,2-dimetilpropoxi)-3-[(4-metoxi-fenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-il]-acetamida



5 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-5-(2,2,2-trifluoretoxi)triazolo[4,5-d]-pirimidina (ejemplo 40) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la N-[(3S)-1-[5-cloro-3-[(4-metoxifenil)metil]-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-il]acetamida (ejemplo 21, paso a) y el 2,2-dimetilpropan-1-ol. EM (m/e): 254,4 (MH⁺).

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



15 Se hidrogena con Pd sobre C la N-[(3S)-1-[5-(2,2-dimetilpropoxi)-3-[(4-metoxifenil)metil]triazolo[4,5-d]-pirimidin-7-il]pirrolidin-3-il]acetamida en metanol, obteniéndose el compuesto epigrafiado, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación.

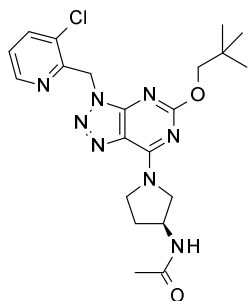
c) N-[(3S)-1-[3-[(2-clorofenil)metil]-5-(2,2-dimetil-propoxi)triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-il]-acetamida

20 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la N-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-[[2-(trifluormetil)fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina (ejemplo 22) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la N-[(3S)-1-[5-(2,2-

dimetilpropoxi)-3H-triazolo-[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-il]acetamida y el 1-(bromometil)-2-clorobenceno. EM (m/e): 458,4 (MH⁺).

Ejemplo 78

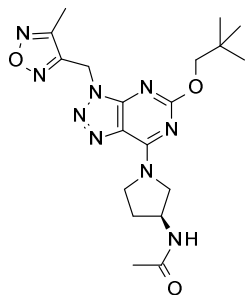
N-[(3S)-1-[3-[(3-cloropiridin-2-il)metil]-5-(2,2-di-metilpropoxi)triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-il]-acetamida



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la N-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-[[2-(trifluormetil)fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina (ejemplo 22) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la N-[(3S)-1-[5-(2,2-dimetilpropoxi)-3H-triazolo-[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-il]acetamida y la 3-cloro-2-(clorometil)piridina. EM (m/e): 459,4 (MH⁺).

Ejemplo 79

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

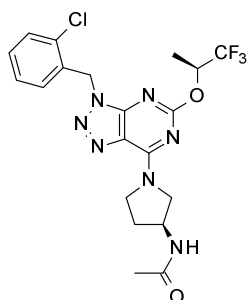


15

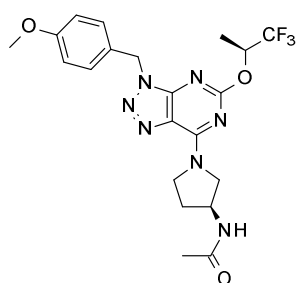
De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la N-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-[[2-(trifluormetil)fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina (ejemplo 22) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la N-[(3S)-1-[5-(2,2-dimetilpropoxi)-3H-triazolo-[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-il]acetamida y el 3-(bromometil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol. EM (m/e): 430,4 (MH⁺).

Ejemplo 80

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

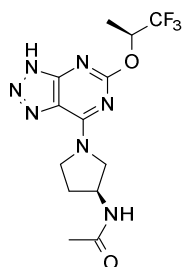


a) N-[(3S)-1-[3-[(4-metoxifenil)metil]-5-[(1S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-il]acetamida



5 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-5-(2,2,2-trifluoretoksi)triazolo[4,5-d]-pirimidina (ejemplo 40) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la N-[(3S)-1-[5-cloro-3-[(4-metoxifenil)-metil]-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-il]acetamida (ejemplo 21, paso a) y el (S)-1,1,1-trifluorpropan-2-ol. EM (m/e): 480,5 (MH⁺).

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



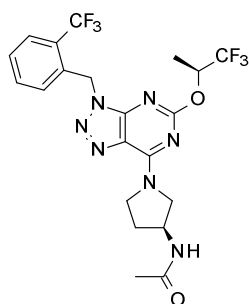
15 Se hidrogena con Pd sobre C la N-[(3S)-1-[3-[(4-metoxi-fenil)metil]-5-[(1S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi]-triazolo-[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-il]acetamida en metanol, obteniéndose el compuesto epigrafiado, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación.

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

20 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la N-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-[[2-(trifluormetil)fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina (ejemplo 22) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la N-[(3S)-1-[5-[(1S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi]-3H-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-il]-acetamida y el 1-(bromometil)-2-clorobenceno. EM (m/e): 484,4 (MH⁺).

Ejemplo 81

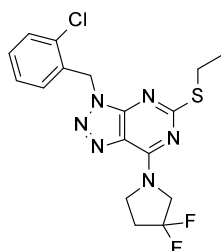
N-[(3S)-1-[3-[[2-(trifluormetil)fenil]metil]-5-[(2S)-1,1,1-trifluorpropan-2-il]oxitriazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-il]acetamida



- 5 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la N-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-[[2-(trifluormetil)fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina (ejemplo 22) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la N-[(3S)-1-[5-[(1S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi]-3H-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-il]-acetamida y el 1-(bromometil)-2-(trifluormetil)benceno. EM (m/e): 528,5 (MH⁺).

10 Ejemplo 82

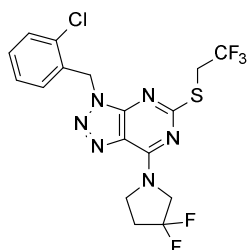
3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-etilsulfaniltriazolo[4,5-d]pirimidina



- 15 Se agita a 110°C durante una noche una mezcla de la 5-cloro-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 8, paso a) (77 mg, 0,2 mmoles), la DIPEA (90,5 mg, 0,7 mmoles), el etanotiol (62,5 mg, 1 mmol) y DMF (3 ml). Se concentra la mezcla y se somete el residuo a purificación por HPLC preparativa en fase inversa eluyendo con un gradiente formado por acetonitrilo, agua y ácido fórmico. Las fracciones que contienen producto se
20 concentran, obteniéndose 62,3 mg (50 %) del compuesto epigrafiado. EM (m/e): 411,2 (MH⁺).

Ejemplo 83

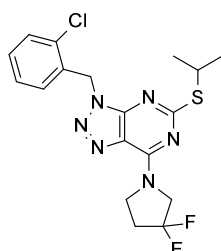
3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-(2,2,2-trifluoretilsulfanil)triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-5-etilsulfaniltriazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 82) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-cloro-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 8, paso a) y el 2,2,2-trifluoetanol. EM (m/e): 465,2 (MH⁺).

Ejemplo 84

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



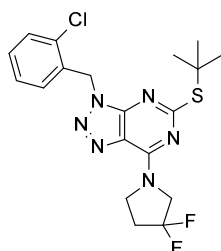
10

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-5-etilsulfaniltriazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 82) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-cloro-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 8, paso a) y el propano-2-ol. EM (m/e): 425,3 (MH⁺).

15

Ejemplo 85

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

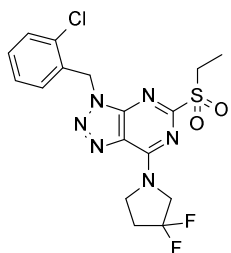


20

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-5-etilsulfaniltriazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 82) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-cloro-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 8, paso a) y el 2-metilpropano-2-ol. EM (m/e): 439,3 (MH⁺).

Ejemplo 86

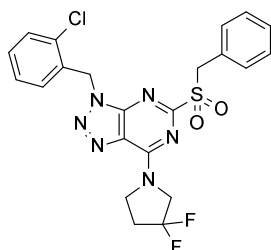
3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-etilsulfoniltriazolo[4,5-d]pirimidina



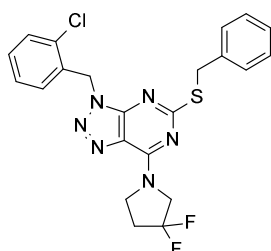
- 5 Se agita a temperatura ambiente durante 4 h una mezcla de la 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-etilsulfoniltriazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 82) (79,4 mg, 0,2 mmoles) y el ácido 3-clorobenzoperoxoico (80 mg, 0,46 mmoles) en DCM (2 ml). Se concentra la mezcla y se somete el residuo a purificación por HPLC preparativa en fase inversa eluyendo con un gradiente
- 10 formado por acetonitrilo, agua y ácido fórmico. Las fracciones que contienen producto se concentran, obteniéndose 26 mg (29 %) del compuesto epigrafiado. EM (m/e): 443,2 (MH⁺).

Ejemplo 87

- 15 5-bencilsulfonil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina



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



- 20 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-etilsulfoniltriazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 82) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-cloro-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 8, paso a) y el fenilmetanotiol. EM (m/e): 473,2 (MH⁺).

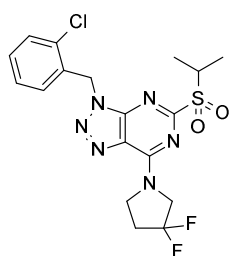
b) 5-bencilsulfonil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-5-etilsulfoniltriazolo[4,5-d]pirimidina

- 5 (ejemplo 86) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-bencilsulfanil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina por oxidación con m-CPBA. EM (m/e): 505,2 (MH⁺).

Ejemplo 88

- 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-propan-2-
10 il sulfonil triazolo[4,5-d]pirimidina

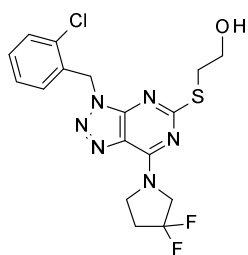


De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-5-etilsulfoniltriazolo[4,5-d]pirimidina

(ejemplo 86) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 3-[(2-clorofenil)metil]-
15 7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-propan-2-il sulfanil triazolo[4,5-d]pirimidina mediante la oxidación con m-CPBA. EM (m/e): 457,3 (MH⁺).

Ejemplo 89

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



20

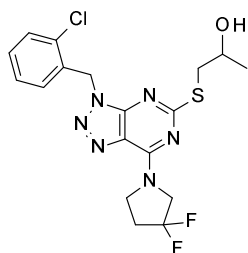
De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-5-etilsulfanil triazolo[4,5-d]pirimidina

(ejemplo 82) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-cloro-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 8, paso a)

- 25 y el 2-mercaptoetanol. EM (m/e): 427,2 (MH⁺).

Ejemplo 90

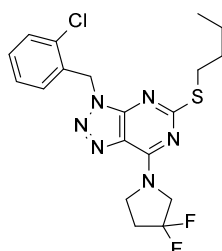
- 1-[3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidin-5-
il]sulfanilpropan-2-ol



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-5-etilsulfaniltriazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 82) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-cloro-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 8, paso a) y el 1-mercaptopropan-2-ol. EM (m/e): 441,2 (MH⁺).

Ejemplo 91

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



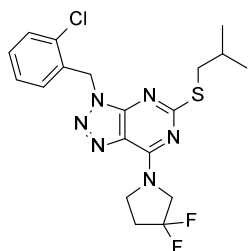
10

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-5-etilsulfaniltriazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 82) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-cloro-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 8, paso a) y el butano-1-tiol a temperatura elevada en DMF. EM (m/e): 439,2 (MH⁺).

15

Ejemplo 92

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

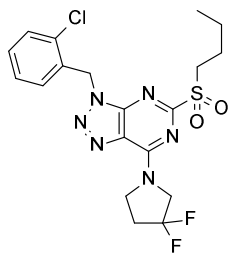


20

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-5-etilsulfaniltriazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 82) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-cloro-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 8, paso a) y el 2-metilpropano-1-tiol a temperatura elevada en DMF. EM (m/e): 439,2 (MH⁺).

Ejemplo 93

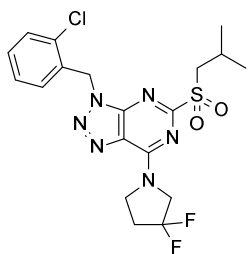
5-butilsulfonil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina



- 5 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-5-etilsulfoniltriazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 86) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-butilsulfanil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina por oxidación con m-CPBA. EM (m/e): 471,3 (MH⁺).

10 Ejemplo 94

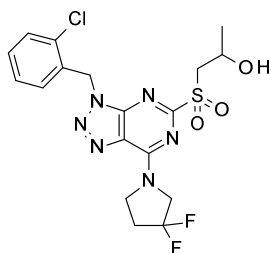
3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-(2-metilpropilsulfonil)triazolo[4,5-d]pirimidina



- De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-5-etilsulfoniltriazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 86) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-(2-metilpropilsulfanil)triazolo[4,5-d]pirimidina por oxidación con m-CPBA. EM (m/e): 471,3 (MH⁺).

Ejemplo 95

- 20 1-[3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]sulfonilpropan-2-ol

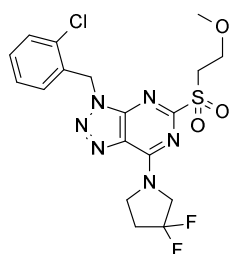


De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-5-etilsulfoniltriazolo[4,5-d]pirimidina

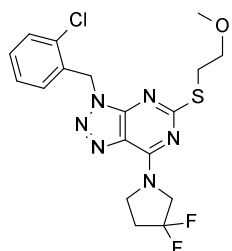
(ejemplo 86) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-(2-metilpropilsulfanil)triazolo[4,5-d]pirimidina por oxidación con m-CPBA. EM (m/e): 473,2 (MH⁺).

Ejemplo 96

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



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



10

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-5-etilsulfaniltriazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 82) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-cloro-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 8, paso a) y el 2-metoxietanotiol en DMF a temperatura elevada. EM (m/e): 441,2 (MH⁺).

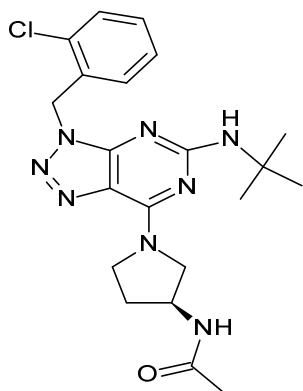
15

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

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-5-etilsulfoniltriazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 86) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-(2-metoxietilsulfanil)triazolo[4,5-d]pirimidina por oxidación con m-CPBA. EM (m/e): 473,2 (MH⁺).

Ejemplo 97

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



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la N-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-[[2-(trifluormetil)fenil]metil]triazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina (ejemplo 22) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la N-[(3S)-1-[5-(tert-butilamino)-3H-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-il]acetamida y el 1-(bromo-
5 metil)-2-clorobenceno. EM (m/e): 443,4 (MH⁺).

Ejemplo 98

Ensayos farmacológicos

Se llevan a cabo los siguientes ensayos con el fin de determinar la actividad
10 de los compuestos de la fórmula I.

Ensayo de fijación de radioligando

La afinidad de los compuestos de la invención con el receptor de canabinoides CB1 se determina empleando como radioligando las cantidades recomendadas de preparaciones de membrana (PerkinElmer) de células de riñón
15 embrionario humano (HEK) que expresan los receptores CNR1 o CNR2 humanos en combinación con CP-55,940-[H³] (Perkin Elmer) 1,5 y 2,6 nM, respectivamente. La fijación se realiza en un tampón apropiado (50 mM Tris, 5 mM MgCl₂, 2,5 mM EDTA y un 0,5% (p./vol.) de BSA libre de ácidos grasos, pH 7,4, para el receptor de CB1 y 50 mM Tris, 5 mM MgCl₂, 2,5 mM EGTA y un 0,1% (p./vol.) de BSA libre de ácidos
20 grasos, pH 7,4 para el receptor de CB2) en un volumen total de 0,2 ml agitando a 30°C durante 1 h. La reacción se termina con una filtración rápida a través de placas de microfiltración recubiertas con un 0,5% de polietilenimina (placa filtrante UniFilter GF/B; Packard). Se analiza el material radioactivo fijado en forma de Ki empleando un análisis de regresión no lineal (Activity Base, ID Business Solution, Limited), los
25 valores K_d del CP-55,940-[H³] se determinan en ensayos de saturación. Los compuestos de la fórmula (I) tienen una afinidad excelente con el receptor de CB2, dicha afinidad se sitúa por debajo de 10 µM, más en particular entre 1 nM y 3 µM y de modo muy especial entre 1 nM y 100 nM.

Ensayo cAMP

Las células CHO que se expresan en los receptores de CB1 o CB2 humanos se siembran 17-24 horas antes del ensayo a razón de 50.000 células por hoyo en una placa negra de 96 hoyos, de fondo plano transparente (Corning Costar, nº 3904) en DMEM (Invitrogen, nº 31331), 1x suplemento HT, con un 10 % de suero fetal bovino y se incuban con un 5% CO₂ y a 37°C en un incubador humidificado. Se sustituye el medio de cultivo por el tampón bicarbonato de Krebs Ringer con 1 mM IBMX y se incuban a 30°C durante 30 min. Se añaden los compuestos en un volumen final de ensayo de 100 µl y se incuban a 30°C durante 30 min. Empleando el kit de detección llamado cAMP-Nano-TRF (Roche Diagnostics) se interrumpe el ensayo con la adición de 50 µl de reactivo de lisis (Tris, NaCl, 1,5% Triton X100, 2,5% NP40, 10% NaN₃) y 50 µl de soluciones de detección (20 µM mAb Alexa700-cAMP 1:1 y 48 µM rutenio-2-AHA-cAMP) y se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Se mide la transferencia de energía resuelta en el tiempo en un lector TRF (Evotec Technologies GmbH), equipado con un láser ND:YAG como fuente de excitación. Se hace la lectura de la placa dos veces con una excitación a 355 nm y la emisión con un retraso de 100 ns y un intervalo de 100 ns, el tiempo total de exposición es de 10s a 730 (anchura de banda: 30 nm) o 645 nm (anchura de banda: 75 nm), respectivamente. Se calcula la señal FRET del modo siguiente: $FRET = T730-Alexa730-P(T645-B645)$, siendo $P = Ru730-B730/Ru645-B645$, en el que T730 es el hoyo de ensayo medido a 730 nm, T645 es el hoyo de ensayo medido a 645 nm, B730 y B645 son los controles tampón a 730 nm y 645 nm, respectivamente. Se determina el contenido de cAMP como función de una curva patrón que abarca desde 10 µM a 0,13 nM de cAMP.

Los valores EC₅₀ se determinan empleando un análisis de tipo Activity Base (ID Business Solution, Limited). Los valores EC₅₀ de un amplio abanico de agonistas de cannabinoides generados en este ensayo para los compuestos de referencia son consistentes con los valores publicados en la bibliografía científica.

Los compuestos de la invención son agonistas del CB2, tienen valores EC₅₀ inferiores a 1 µM y tienen una selectividad con respecto al CB1 según el ensayo correspondiente que es por lo menos 10 mayor. Los compuestos particulares de la invención son agonistas del CB2 con un valor EC₅₀ inferiores a 0,05 µM y una selectividad con respecto al CB1 en el ensayo correspondiente por lo menos 500 veces mayor.

Por ejemplo, los siguientes compuestos tienen los siguientes valores EC₅₀ en humanos, obtenidos en el ensayo funcional cAMP recién descrito.

ejemplo	EC50 μ M CB2h cAMP	EC50 μ M CB1h cAMP	ejemplo	EC50 μ M CB2h cAMP	EC50 μ M CB1h cAMP
1	0,001	>10	49	0,0219	>10
2	0,0064	>10	50	0,0028	>10
3	0,0005	0,77	51	0,0021	>10
4	0,001	0,75	52	0,0008	>10
5	0,001	>10	53	0,0055	>10
6	0,0036	>10	54	0,0012	>10
7	0,0092	>10	55	0,0012	>10
8	0,0045	>10	56	0,011	>10
9	0,0016	0,363	57	0,0088	>10
10	0,0029	0,217	58	0,0157	>10
11	0,0026	>10	59	0,0009	>10
12	0,0009	0,365	60	0,0008	>10
13	0,0125	>10	61	0,0075	>10
14	0,0035	>10	62	0,0148	>10
15	0,0022	0,336	63	0,1898	>10
16	0,0031	>10	64	0,1735	>10
17	0,0266	>10	65	0,0119	>10
18	0,0081	0,967	66	0,0039	>10
19	0,0274	>10	67	0,0017	>10
20	0,0203	>10	68	0,0004	>10
21	0,1411	>10	69	0,0032	>10
22	0,0021	>10	70	0,0051	>10
23	0,0011	0,487	71	0,2135	>10
24	0,0034	>10	72	0,0674	>10
25	0,0075	>10	73	0,0423	>10
26	0,001	>10	74	0,0018	>10
27	0,2674	>10	75	0,0043	>10
28	0,0023	>10	76	0,0177	>10
29	0,0486	>10	77	0,0582	>10
30	0,0899	>10	78	0,1676	>10
31	0,056	>10	79	0,0727	>10
32	0,0096	>10	80	0,1594	>10
33	0,0072	>10	81	0,0789	>10

ejemplo	EC50 μ M CB2h cAMP	EC50 μ M CB1h cAMP	ejemplo	EC50 μ M CB2h cAMP	EC50 μ M CB1h cAMP
34	0,0453	>10	82	0,0007	0,183
35	0,0108	>10	83	0,0019	>10
36	0,2204	>10	84	0,0023	0,08
37	0,0236	>10	85	0,0009	0,108
38	0,3118	>10	86	0,0866	>10
39	0,3014	>10	87	0,083	>10
40	0,0061	>10	88	0,0017	>10
41	0,0085	>10	89	0,0074	>10
42	0,0033	>10	90	0,0156	>10
43	0,0264	>10	91	0,0069	>10
44	0,004	>10	92	0,0025	>10
45	0,0012	>10	93	0,0088	>10
46	0,0053	>10	94	0,0028	>10
47	0,0036	>10	95	0,0644	>10
48	0,0017	>10	96	0,0051	>10
			97	0,038	>10

Ejemplo A

Pueden fabricarse por métodos convencionales tabletas recubiertas de película que contengan los siguientes ingredientes:

<u>Ingredientes</u>	<u>por tableta</u>	
núcleo:		
compuesto de la fórmula (I)	10,0 mg	200,0 mg
celulosa microcristalina	23,5 mg	43,5 mg
lactosa hidratada	60,0 mg	70,0 mg
Povidona K30	12,5 mg	15,0 mg
almidón-glicolato sódico	12,5 mg	17,0 mg
estearato magnésico	1,5 mg	4,5 mg
(peso del núcleo)	120,0 mg	350,0 mg
película de recubrimiento:		
hidroxipropil-metil-celulosa	3,5 mg	7,0 mg
polietilenglicol 6000	0,8 mg	1,6 mg
talco	1,3 mg	2,6 mg
óxido de hierro (amarillo)	0,8 mg	1,6 mg

dióxido de titanio	0,8 mg	1,6 mg
--------------------	--------	--------

Se tamiza el ingrediente activo y se mezcla con celulosa microcristalina y se granula la mezcla con una solución de polivinilpirrolidona en agua. Se mezcla el granulado con almidón-glicolato sódico y estearato magnésico y se comprime, obteniéndose núcleos de 120 y 350 mg, respectivamente. Se barnizan los núcleos con una solución/suspensión acuosa de la de película de recubrimiento recién descrita.

Ejemplo B

Por métodos convencionales pueden fabricarse cápsulas que contengan los siguientes ingredientes:

<u>Ingredientes</u>	<u>por cápsula</u>
compuesto de la fórmula (I)	25,0 mg
lactosa	150,0 mg
almidón de maíz	20,0 mg
talco	5,0 mg

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

Ejemplo C

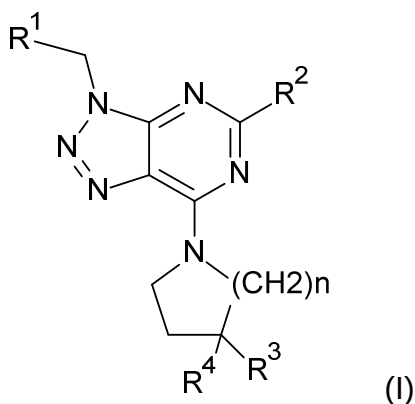
Las soluciones inyectables pueden tener la composición siguiente:

compuesto de la fórmula (I)	3,0 mg
polietilenglicol 400	150,0 mg
ácido acético, cantidad suficiente hasta	pH 5,0
agua para soluciones inyectables, hasta	1,0 ml

Se disuelve el ingrediente activo en una mezcla de polietilenglicol 400 y agua para inyección (una parte). Se ajusta el pH a 5,0 con ácido acético. Se ajusta el volumen a 1,0 ml con la cantidad restante de agua. Se filtra la solución, se envasa en viales, empleando una cantidad en exceso apropiada y se esteriliza.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



en la que:

- 5 R¹ es haloalquilo, halofenilo, alcoxifenilo, alquil-1,2,5-oxadiazolilo, haloalquilfenilo, alquilsulfonilfenilo, halo-piridinilo o alquiltetrazolilo;
R² es cicloalquilo, isopropilo, alquenilo, piperidinilo, alquilamino, azetidinilo, pirrolidinilo, cicloalquilamino, alquiloxtanilamino, morfolinilo, (cicloalquil)(alquil)amino, haloalquiloxi, alcoxi, cicloalquilalcoxi, cicloalquiloxi, oxetaniloxi, alquiloxtanilalquiloxi, alquiniloxi, alcoxi-alcoxi, hidroxialquiloxi, alquilsulfanilo, haloalquil-sulfanilo, alquilsulfonilo, hidroxialquilsulfanilo, hidroxialquilsulfonilo o alcoxialquilsulfonilo;
- 10 R³ y R⁴ se eligen con independencia entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilcarbonilamino y alquilo, con la condición de que R³ y R⁴ no sean ambos hidrógeno al mismo tiempo; y
n es el número 1 ó 2;
o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo;
con la condición de que se excluya el (S)-1-[3-(4-metoxi-bencil)-5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol.
- 20 2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ es halofenilo, haloalquilfenilo o alquilsulfonilfenilo.
3. Un compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que R¹ es clorofenilo, trifluormetilfenilo o metilsulfonil-fenilo.
4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, en el que R² es cicloalquilo, isopropilo, alquilamino, alcoxi, haloalquiloxi o alquil-sulfanilo.
- 25 5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, en el que R² es ciclobutilo, isopropilo, tert-butilamino, pentiloxi, isopropiloxi, trifluoretiloxi, trifluorpropiloxi, etilsulfanilo o tert-butilsulfanilo.
6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5, en el que R³ y R⁴ se eligen con independencia entre hidrógeno, halógeno e hidroxilo.
- 30

7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6, en el que uno de R³ y R⁴ es hidrógeno y el otro es hidroxilo, o en el que R³ y R⁴ son ambos halógeno al mismo tiempo.

8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7, en el que uno de R³ y R⁴ es hidrógeno y el otro es hidroxilo, o en el que R³ y R⁴ son ambos flúor al mismo tiempo.

9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8, elegido entre:

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

10 5-ciclopropil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-[(4-metoxi-fenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina;

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

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

15 3-[[5-ciclopropil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]metil]-4-metil-1,2,5-oxadiazol;

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

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

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

20 5-(azetidin-1-il)-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina;

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

25 3-[(2-clorofenil)metil]-N-ciclobutil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina;

N-tert-butil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina;

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

30 4-[3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]morfolina;

N-tert-butil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-N-metiltriazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina;

35 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-N-(2,2-dimetilpropil)triazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina;

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

- 3-[(2-clorofenil)metil]-N-ciclobutil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-N-metiltriazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina;
(3S)-1-[5-(tert-butilamino)-3-[(4-metoxifenil)metil]-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol;
- 5 N-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-[(4-metoksi-fenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina;
N-[(3S)-1-[5-(tert-butilamino)-3-[(4-metoxifenil)metil]-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-il]acetamida;
N-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-[[2-(trifluor-metil)fenil]metil]triazolo[4,5-
- 10 d]pirimidina-5-amina;
N-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-[(2-metil-sulfonilfenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina;
N-tert-butil-3-[(3-cloropiridin-2-il)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina;
- 15 N-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-[(1-metil-tetrazol-5-il)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina;
N-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-[(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina;
N-[(3S)-1-[5-(tert-butilamino)-3-[(3-cloropiridin-2-il)-metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-
- 20 il]pirrolidin-3-il]-acetamida;
(3S)-1-[5-(tert-butilamino)-3-[(2-clorofenil)metil]triazolo-[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol;
(3S)-1-[5-(tert-butilamino)-3-[(1-metiltetrazol-5-il)metil]-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol;
- 25 (3S)-1-[5-(tert-butilamino)-3-[(4-metoxifenil)metil]triazolo-[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metilpirrolidin-3-ol;
(3R)-1-[5-(tert-butilamino)-3-[(4-metoxifenil)metil]triazolo-[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metilpirrolidin-3-ol;
(3S)-1-[3-[(2-clorofenil)metil]-5-morfolin-4-il]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-
- 30 metilpirrolidin-3-ol;
(3S)-3-metil-1-[5-morfolin-4-il-3-[[2-(trifluormetil)fenil]-metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol;
(3S)-1-[3-[(3-cloropiridin-2-il)metil]-5-morfolin-4-il-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metilpirrolidin-3-ol;
- 35 (3S)-3-metil-1-[3-[(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-5-morfolin-4-il]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol;

- (3R)-1-[3-[(2-clorofenil)metil]-5-morfolin-4-il]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metilpirrolidin-3-ol;
- (3R)-3-metil-1-[5-morfolin-4-il-3-[[2-(trifluormetil)fenil]-metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol;
- 5 (3R)-3-metil-1-[3-[(2-metilsulfonilfenil)metil]-5-morfolin-4-il]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol;
- (3R)-3-metil-1-[3-[(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-5-morfolin-4-il]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol;
- 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-(2,2,2-trifluoretoxi)triazolo[4,5-d]pirimidina;
- 10 d]pirimidina;
- 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-(1,1,1-trifluorpropan-2-iloxi)triazolo[4,5-d]pirimidina;
- 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-[(2S)-1,1,1-trifluorpropan-2-il]oxitriazolo[4,5-d]pirimidina;
- 15 3-[(2-clorofenil)metil]-5-(2,2-difluoretoxi)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina;
- 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-etoxitriazolo[4,5-d]pirimidina;
- 5-butoxi-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina;
- 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-(2-fluoretoxi)triazolo[4,5-d]pirimidina;
- 20 d]pirimidina;
- 3-[(2-clorofenil)metil]-5-(ciclopropilmetoxi)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina;
- 3-[(2-clorofenil)metil]-5-ciclobutiloxi-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina;
- 25 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-(oxetan-3-iloxi)triazolo[4,5-d]pirimidina;
- 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-[(3-metiloxetan-3-il)metoxi]triazolo[4,5-d]pirimidina;
- 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-[(2R)-1,1,1-trifluorpropan-2-il]oxitriazolo[4,5-d]pirimidina;
- 30 il]oxitriazolo[4,5-d]pirimidina;
- 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-(2,2-dimetilpropoxi)triazolo[4,5-d]pirimidina;
- 3-[(2-clorofenil)metil]-5-(2,2-difluorpropoxi)-7-(3,3-di-fluorpirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina;
- 35 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-(2-metilpropoxi)triazolo[4,5-d]pirimidina;

- 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-propan-2-iloxitriazolo[4,5-d]pirimidina;
- 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-prop-2-inoxitriazolo[4,5-d]pirimidina;
- 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-(1-metoxipropan-2-iloxi)triazolo[4,5-d]pirimidina;
- 5 1-[3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]oxi-2-metilpropan-2-ol;
- 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-propoxitriazolo[4,5-d]pirimidina;
- (3S)-1-[3-[(2-clorofenil)metil]-5-(2,2,2-trifluoretoksi)-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-10 3-ol;
- (3S)-1-[5-(2,2,2-trifluoretoksi)-3-[[2-(trifluormetil)fenil]-metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol;
- (3S)-1-[3-[(2-clorofenil)metil]-5-propan-2-iloxitriazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol;
- (3S)-1-[3-[(2-metilsulfonilfenil)metil]-5-propan-2-iloxi-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-15 il]pirrolidin-3-ol;
- (3S)-1-[3-[(1-metiltetrazol-5-il)metil]-5-propan-2-iloxi-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-ol;
- 7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-(2,2-dimetilpropoxi)-3-[(1-metiltetrazol-5-il)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina;
- 20 7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-(2,2-dimetilpropoxi)-3-[(2-metilsulfonilfenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina;
- 3-[[7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-(2,2-dimetilpropoxi)-triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]metil]-4-metil-1,2,5-oxadiazol;
- 7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-[[2-(trifluormetil)fenil]-metil]-5-[(2S)-1,1,1-trifluorpropan-2-25 il]oxitriazolo[4,5-d]-pirimidina;
- 7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-[(2-metilsulfonilfenil)-metil]-5-[(2S)-1,1,1-trifluorpropan-2-il]oxitriazolo[4,5-d]-pirimidina;
- 3-[(3-cloropiridin-2-il)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-[(2S)-1,1,1-trifluorpropan-2-il]oxitriazolo[4,5-d]-pirimidina;
- 30 2-[[7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-[(2S)-1,1,1-trifluor-propan-2-il]oxitriazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]metil]-5-metil-1,3,4-oxadiazol;
- 5-[[7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-[(2S)-1,1,1-trifluor-propan-2-il]oxitriazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]metil]-3-metil-1,2,4-oxadiazol;
- 7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-[(1-metiltetrazol-5-il)-metil]-5-[(2S)-1,1,1-trifluorpropan-2-35 il]oxitriazolo[4,5-d]-pirimidina;
- 3-[[7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-[(2S)-1,1,1-trifluor-propan-2-il]oxitriazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]metil]-4-metil-1,2,5-oxadiazol;

- 7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-[(2S)-1,1,1-trifluorpropan-2-il]oxi-3-(3,3,3-trifluorpropil)triazolo[4,5-d]pirimidina;
- 3-[(1-ciclopropiltetrazol-5-il)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-5-[(2S)-1,1,1-trifluorpropan-2-il]oxi-triazolo[4,5-d]pirimidina;
- 5 N-[(3S)-1-[3-[(2-clorofenil)metil]-5-(2,2-dimetilpropoxi)-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-il]acetamida;
- N-[(3S)-1-[3-[(3-cloropiridin-2-il)metil]-5-(2,2-dimetil-propoxi)triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-il]-acetamida;
- N-[(3S)-1-[5-(2,2-dimetilpropoxi)-3-[(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-il]acetamida;
- 10 N-[(3S)-1-[3-[(2-clorofenil)metil]-5-[(2S)-1,1,1-trifluor-propan-2-il]oxitriazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-il]acetamida;
- N-[(3S)-1-[3-[[2-(trifluormetil)fenil]metil]-5-[(2S)-1,1,1-trifluorpropan-2-il]oxitriazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-il]acetamida;
- 15 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-etilsulfaniltriazolo[4,5-d]pirimidina;
- 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-(2,2,2-trifluoretilsulfanil)triazolo[4,5-d]pirimidina;
- 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-propan-2-ilsulfaniltriazolo[4,5-d]pirimidina;
- 20 5-tert-butilsulfanil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina;
- 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-etilsulfoniltriazolo[4,5-d]pirimidina;
- 5-bencilsulfonil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina;
- 25 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-propan-2-ilsulfoniltriazolo[4,5-d]pirimidina;
- 2-[3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]sulfaniletanol;
- 1-[3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]sulfanilpropan-2-ol;
- 30 5-butilsulfanil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina;
- 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-(2-metilpropilsulfanil)triazolo[4,5-d]pirimidina;
- 5-butilsulfonil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina;
- 35 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-(2-metilpropilsulfonil)triazolo[4,5-d]pirimidina;

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

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

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

10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9, elegido entre:

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

- 10 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-propan-2-iltriazolo[4,5-d]pirimidina; N-tert-butil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina;

N-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-[(2-metil-sulfonilfenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina;

- 15 3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-(2,2-dimetilpropoxi)triazolo[4,5-d]pirimidina;

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

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

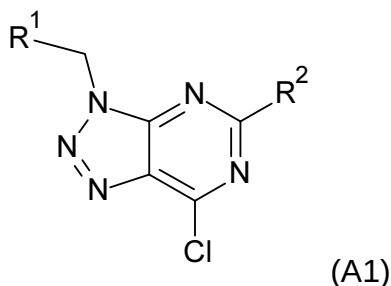
- 20 7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-[[2-(trifluormetil)fenil]-metil]-5-[(2S)-1,1,1-trifluorpropan-2-il]oxitriazolo[4,5-d]-pirimidina;

3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-5-etilsulfaniltriazolo[4,5-d]pirimidina; y 5-tert-butilsulfanil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)triazolo[4,5-

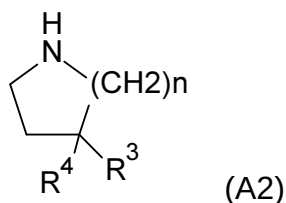
- 25 d]pirimidina.

11. Un proceso de síntesis de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10, que consta de los pasos siguientes:

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

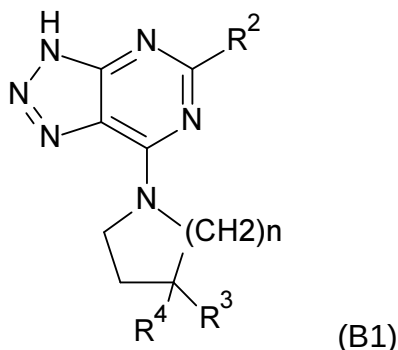


- 30 en presencia de un compuesto de la fórmula (A2)



en las que R^2 es isopropilo, cicloalquilo o alquenilo y R^1 , R^3 , R^4 y n tienen los significados definidos en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8;

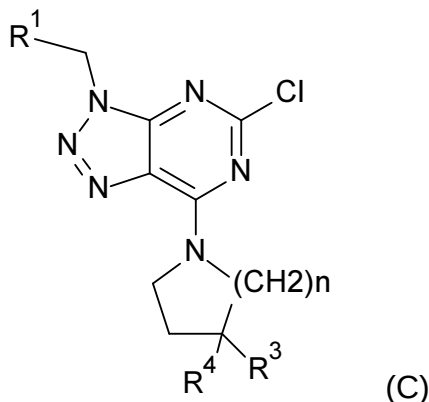
(b) la reacción de un compuesto de la fórmula (B1)



5

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

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



10

en presencia de R^2-H , en el que R^2 es piperidinilo, alquil-amino, azetidínilo, pirrolidinilo, cicloalquilamino, alquil-oxetanilamino, morfolínilo, (cicloalquil)(alquil)amino, halo-alquiloxi, alcoxi, cicloalquilalcoxi, cicloalquiloxi, oxetaniloxi, alquiloxetanilalquiloxi, alquililoxi, alcoxi-alcoxi, hidroxialquiloxi, alquilsulfanilo, haloalquil-sulfanilo, alquilsulfonilo, hidroxialquilsulfanilo, hidroxialquilsulfonilo o alcoxialquilsulfonilo y en la que R^1 , R^3 , R^4 y n tienen los significados definidos en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8.

15

12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10, cuando se obtiene con arreglo al proceso de la reivindicación 11.

20

13. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10 para el uso de sustancia terapéuticamente activa.

14. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10 y un vehículo terapéuticamente inerte.

15. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10 para el tratamiento o profilaxis de del dolor, aterosclerosis, degeneración macular propia de la vejez, retinopatía diabética, glaucoma, diabetes mellitus, inflamación, enfermedad del intestino inflamatorio, lesión de isquemia-reperfusión, fallo hepático agudo, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis renal, fibrosis sistémica, rechazo agudo de injerto ajeno, nefropatía crónica de injerto ajeno, nefropatía diabética, glomerulonefropatía, cardiomiopatía, fallo cardíaco, isquemia de miocardio, infarto de miocardio, esclerosis sistémica, lesión térmica, quemaduras, cicatrices hipertróficas, queloides, gingivitis con pirexia, cirrosis o tumores hepáticos, regulación de la masa ósea, neurodegeneración, apoplejía, ataque isquémico transitorio o uveítis.

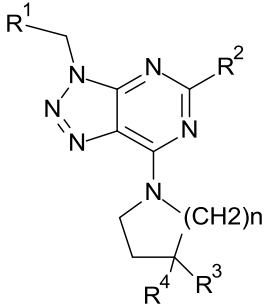
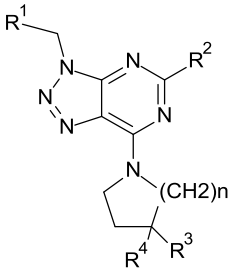
16. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento o profilaxis del dolor, aterosclerosis, degeneración macular propia de la vejez, retinopatía diabética, glaucoma, diabetes mellitus, inflamación, enfermedad del intestino inflamatorio, lesión de isquemia-reperfusión, fallo hepático agudo, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis renal, fibrosis sistémica, rechazo agudo de injerto ajeno, nefropatía crónica de injerto ajeno, nefropatía diabética, glomerulonefropatía, cardiomiopatía, fallo cardíaco, isquemia de miocardio, infarto de miocardio, esclerosis sistémica, lesión térmica, quemaduras, cicatrices hipertróficas, queloides, gingivitis con pirexia, cirrosis o tumores hepáticos, regulación de la masa ósea, neurodegeneración, apoplejía, ataque isquémico transitorio o uveítis.

17. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10 para el tratamiento o profilaxis del dolor, aterosclerosis, degeneración macular propia de la vejez, retinopatía diabética, glaucoma, diabetes mellitus, inflamación, enfermedad del intestino inflamatorio, lesión de isquemia-reperfusión, fallo hepático agudo, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis renal, fibrosis sistémica, rechazo agudo de injerto ajeno, nefropatía crónica de injerto ajeno, nefropatía diabética, glomerulonefropatía, cardiomiopatía, fallo cardíaco, isquemia de miocardio, infarto de miocardio, esclerosis sistémica, lesión térmica, quemaduras, cicatrices hipertróficas, queloides, gingivitis con pirexia, cirrosis o tumores hepáticos, regulación de la masa ósea, neurodegeneración, apoplejía, ataque isquémico transitorio o uveítis.

18. Un método de tratamiento o profilaxis del dolor, aterosclerosis, degeneración macular propia de la vejez, retinopatía diabética, glaucoma, diabetes mellitus, inflamación, enfermedad del intestino inflamatorio, lesión de isquemia-

reperfusión, fallo hepático agudo, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis renal, fibrosis sistémica, rechazo agudo de injerto ajeno, nefropatía crónica de injerto ajeno, nefropatía diabética, glomerulonefropatía, cardiomiopatía, fallo cardíaco, isquemia de miocardio, infarto de miocardio, esclerosis sistémica, lesión térmica, quemaduras, cicatrices hipertróficas, queloides, gingivitis con pirexia, cirrosis o tumores hepáticos, regulación de la masa ósea, neurodegeneración, apoplejía, ataque isquémico transitorio o uveítis, dicho método consiste en administrar una cantidad eficaz de un compuesto definido en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10 a un paciente que lo necesite.

10 19. La invención tal como se ha descrito.

 SUPERINTENDENCIA Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO TEMATICO		PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐	
(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 28-12-15		 (I)	
(51) Clasificación Internacional: C07D 487/04			
(71) Solicitante(s): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG			
(72) Inventor(es): ROEVER, Stephan; ROGERS-EVANS, Mark; NETTEKOVEN, Matthias; SCHMITT, Sébastien; GRETHER, Uwe y KIMBARA, Atsushi.			
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE			
(30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País			
13183385.7		06-09-13 EP	
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 06-04-16		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT		Fecha: 12-03-15	
Fecha de presentación de la solicitud: 03-09-14		No. Publicación: WO 2015/032769 A1	
No. de solicitud: PCT/EP2014/068640			
(54) Título: NUEVOS DERIVADOS DE TRIAZOLO[4,5-D]PIRIMIDINA			
(57) Resumen:			
Resumen.- La invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I):  (I) en la que de R¹ a R⁴ tienen los significados definidos en la descripción y en las reivindicaciones. El compuesto de la fórmula (I) puede utilizarse como medicamento. Sector: Preparaciones médicas, química, compuestos heterocíclicos.			

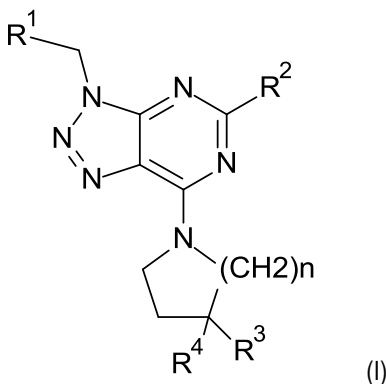
 SUPERINTENDENCIA Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS		PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐	
(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 28-12-15			
(51) Clasificación Internacional: C07D 487/04			
(71) Solicitante(s): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG			
(72) Inventor(es): ROEVER, Stephan; ROGERS-EVANS, Mark; NETTEKOVEN, Matthias; SCHMITT, Sébastien; GRETHER, Uwe y KIMBARA, Atsushi.			
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE			
(30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País			
13183385.7		06-09-13 EP	
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 06-04-16		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 12-03-15	
Fecha de presentación de la solicitud: 03-09-14		No. publicación: WO 2015/032769 A1	
No. de solicitud: PCT/EP2014/068640			
(54) Título: NUEVOS DERIVADOS DE TRIAZOLO[4,5-D]PIRIMIDINA			

(21) No. de solicitud:				(51) Int Cl:	C07D 487/04
(22) Fecha de solicitud:				(71) Solicitante(s):	F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País	(72) Inventor(es):	ROEVER, Stephan; ROGERS-EVANS, Mark; NETTEKOVEN, Matthias; SCHMITT, Sébastien; GREITHER, Uwe y KIMBARA, Atsushi.
	13183385.7	06-09-13	EP	(74) Apoderado:	ALICIA LLOREDA RICAURTE
(85)	Fecha límite inicio fase nacional:			(87)	Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT			Fecha:	12-03-15
	Fecha de presentación de la solicitud:			No. publicación:	WO 2015/032769 A1
	No. de solicitud: PCT/EP2014/068640				
54) Título:					
"NUEVOS DERIVADOS DE TRIAZOLO[4,5-D]PIRIMIDINA"					

Resumen - Sector(es):

Resumen.-

La invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I):



en la que de R¹ a R⁴ tienen los significados definidos en la descripción y en las reivindicaciones. El compuesto de la fórmula (I) puede utilizarse como medicamento.

Sector: Preparaciones médicas, química, compuestos heterocíclicos.

Caso No. 31734

CONTRATO DE CESIÓN

Yo/nosotros, el (los) suscritos

Inventor(es)

KIMBARA Atsushi, científico, ciudadano japonés,
c/o Chugai Pharmaceuticals Co. Ltd.,
1-135 Komakado
Gotemba, Shizuoka, 412-85313, Japón

Empleado(s) por:

Chugai Pharmaceuticals Co. Ltd., en y desde
mayo 9, 2011 a mayo 30 2012 en un encargo
temporal con F. Hoffmann-La Roche AG, Basilea

en adelante el (los) CEDENTE(S), con la presente declaro(amos) que soy (somos) el (los)
inventor(es) conjuntos junto con

GRETHER, Uwe

F. Hoffmann-La Roche AG

NETTEKOVEN, Matthias

F. Hoffmann-La Roche AG

ROGERS-EVANS, Mark

F. Hoffmann-La Roche AG

ROEVER, Stephan

F. Hoffmann-La Roche AG

SCHMITT, Seabsatien

F. Hoffmann-La Roche AG

en adelante los COINVENTORES
de la invención titulada:

NUEVOS DERIVADOS DE TRIAZOLO[4,5-D]PYRIMIDINA

para la cual se presentó(aron) una(s) solicitud(ES) de prioridad(es) en nombre de

Solicitante(s)

F. Hoffmann-La Roche AG ante la
como se describe a continuación

Oficina de Patentes:

Oficina Europea de Patentes

Caso No.	País	Fecha de Presentación	No de Serie
31734 EP	Europa	6 de septiembre 2013	13183385.7

En la medida en que los derechos del (los) CEDENTE(S) en y sobre y los que se derivan
de las invenciones divulgadas en las solicitudes de patente mencionadas antes no se
han/hayan traspasado a favor de

F. Hoffmann-La Roche AG

Grezacherstrasse 124

4070 Basilea

Suiza

en adelante el CESIONARIO, los CEDENTES por medio de la presente ceden la totalidad de los derechos de inventor por ministerio de la ley, contrato, o de otra forma a favor del CESIONARIO para reivindicar prioridad. Tal cesión se hace en forma retroactiva a la fecha de concepción de dichas invenciones.

El CESIONARIO por la presente confirma que la invención mencionada es una invención co-inventada por dicho CEDENTE durante su encargo temporal como empleado de CHUGAI, y que participó en el programa de intercambio y trabajó con la organización de ROCHE en un proyecto de ROCHE de acuerdo con la cláusula 2 del contrato respectivo entre ROCHE Y CHUGAI el 1 de junio de 2007 (el CONTRATO). De conformidad con la cláusula 2 del CONTRATO esta invención se cede directamente a favor del CESIONARIO.

PARA NOTARIZACIÓN

Caso No. 31734

La cesión de los derechos de los CO-INVENTORES a favor del Solicitante está sujeta a contratos por separado. Los CEDENTES explícitamente aprueban tales cesiones.

Este contrato se registrará e interpretará de acuerdo con las leyes sustantivas de Suiza, con la exclusión de la Convención de Viena sobre las Venta Internacional de bienes, fechada el 11 de abril, 1980. Las cortes competentes de la Ciudad de Basilea, Suiza tendrán la jurisdicción exclusiva.

CEDENTE(S)

Shizuoka, Septiembre 13, 2013

(Firmado)

Lugar, fecha

Atsushi Kimbara

CESIONARIO

F. Hoffmann – La Roche AG

Basilea, Septiembre 26, 2013

(Firmado)

(Firmado)

Lugar, fecha

Antonio Natoli

Ina Gengelbach

Apoderado

Mandante

PARA NOTARIZACIÓN

Legalización

El suscrito Notario Público del Cantón de Basilea-Stadt (Suiza), Dr. Georg André Schlager, por medio de la presente legaliza las firmas al respaldo de
Señor **Atsushi Kimbara**, ciudadano japonés residente en Gotemba (Shizuoka (Japón)).

También legaliza la firma anterior de

F. Hoffmann – La Roche AG, una compañía por acciones con domicilio legal en Basilea (Suiza) suscrita por

Señor Antonio Natoli, ciudadano de y residente en Basilea (Suiza), y

Señorita Ina Gengelbach, ciudadana alemana, residente en Grenzach-Whylen (Alemania),
ambos debidamente facultados también para firmar documentos en los cuales la propiedad de la compañía sea enajenada.

La legalización se basa en la comparación con las firmas auténticas.

Basilea (Suiza) hoy día 2 (dos) de octubre, 2013 (dos mil trece).

(Sello: Dr. GEORG ANDRE SHLAGER NOTARIO) (Firmado)

BV 159/2013

ASSIGNMENT AGREEMENT

I/We, the undersigned

Inventor(s)

KIMBARA, Atsushi, scientist, a Japanese citizen
c/o Chugai Pharmaceutical Co. Ltd,
1-135 Komakado
Gotemba, Shizuoka, 412-8513 Japan

Employed by:

Chugai Pharmaceuticals Co. Ltd. and from
9. May 2011 to 30. May 2012 on a temporary
assignment with F. Hoffmann-La Roche AG,
Basel

hereinafter ASSIGNOR(S) herewith declare that I am/we are the sole/joint inventor(s) together with

GRETHER, Uwe

F. Hoffmann-La Roche AG

NETTEKOVEN, Matthias

F. Hoffmann-La Roche AG

ROGERS-EVANS, Mark

F. Hoffmann-La Roche AG

ROEVER, Stephan

F. Hoffmann-La Roche AG

SCHMITT, Sébastien

F. Hoffmann-La Roche AG

Hereinafter CO-INVENTOR(S)

of the invention entitled:

NOVEL TRIAZOLO[4,5-D]PYRIMIDINE DERIVATIVES

for which (a) priority application(s) was (were) filed on behalf of

Applicant

F. Hoffmann-La Roche AG

Patent Office

with the European Patent Office

as outlined below:

Case No.
31734 EP

Country
Europe

Filing Date
6 September 2013

Serial No.
13183385.7

As far as rights of the ASSIGNOR(S) in, to and deriving from the inventions disclosed in the patent application(s) set forth above has/have not been transferred to the

F. Hoffmann-La Roche AG (ROCHE)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel
Switzerland

hereinafter ASSIGNEE, ASSIGNOR(S) herewith assign(s) all their inventor's rights by operations of law, contract or otherwise to ASSIGNEE to claim priority. Such assignment is made retroactively as per the date of conception of such inventions.

The ASSIGNOR herewith confirms that the invention as set forth above is an invention co-invented by him during his temporary assignment as employee of CHUGAI, participating in the exchange program and working within the organization of ROCHE on a ROCHE project in accordance with clause 2 of the respective agreement between ROCHE and CHUGAI of June 1, 2007 (AGREEMENT). In line with clause 2 of the AGREEMENT this inventions is directly assigned to the ASSIGNEE.

TO BE NOTARIZED

Case No. 31734

The assignment of the rights of the CO-INVENTOR(S) to the Applicant is subject to separate assignment agreement(s). ASSIGNOR(S) explicitly approve(s) that assignment(s).

This agreement shall be governed and construed in accordance with substantive laws of Switzerland, with the exclusion of the Vienna Convention on the International Sale of Goods dated, April 11, 1980. The competent courts of Basel-City shall have exclusive jurisdiction.

ASSIGNOR(S)

Shizuoka , 13th September, 2013 Atsushi Kimbara
Place, Date Atsushi Kimbara

ASSIGNEE

F.Hoffmann-La Roche AG

Basel, Switzerland September 26, 2013 Antonio Natoli Ina Gengelbach
Place, Date
Antonio Natoli **Ina Gengelbach**
Holder of procuration Mandatory

TO BE NOTARIZED

Legalization

The undersigned Notary Public of the Canton of Basel-Stadt (Switzerland), Dr. Georg André Schlager, herewith legalizes the overleaf signature of

Mister **Atsushi Kimbara**, Japanese citizen, residing in Gotemba, Shizuoka (Japan).

He also legalizes the overleaf signature of

F. Hoffmann-La Roche AG, a stock company with legal domicile in Basel (Switzerland), rendered by

Mister Antonio Natoli, citizen of and residing in Basel (Switzerland), and

Miss Ina Gengelbach, German citizen, residing in Grenzach-Wyhlen (Germany),

both duly entitled also to sign documents wherein property of the company is alienated.

Legalization based on comparison with authentic signatures.

B a s e l (Switzerland), this 2nd (second) day of October 2013 (two thousand and thirteen).



A handwritten signature in cursive script, appearing to read "Dr. G. A. Schlager, Notar".

BV 159/2013

Caso No. 31734

CONTRATO DE CESIÓN

Yo/nosotros, el (los) suscritos

Inventor(es)

GRETHER, Uwe, químico, ciudadano alemán,
Kirchgasse 4, D-79588 Efringen-Kirchen
Alemania

NETTEKOVEN, Matthias, químico,
ciudadano alemán,
Ruetteweg 3, D-79639 Grenzach-Whylen
Alemania

ROGERS-EVANS, Mark, químico, ciudadano
británico,
Rosenweg 6, CH-4103 Bottmingen
Suiza

ROEVER, Stephan, químico, ciudadano alemán,
Auf der Neusetze 19, D-79594 Inzlingen
Alemania

SCHMITT, Seabsatien, ingeniero químico,
ciudadano francés, Hagenthal-le Blas, F-68220
Francia

Empleado(s) por:

F. Hoffmann-La Roche AG

F. Hoffmann-La Roche AG

F. Hoffmann-La Roche AG

F. Hoffmann-La Roche AG

F. Hoffmann-La Roche AG

en adelante los CEDENTES, con la presente declaramos que somos los inventores
conjuntos junto con

Inventor(es)

KIMBARA, Atsushi

Empleado(s) por:

CHUGAI PHARMACEUTICAL CO., LT

en adelante los COINVENTORES

de la invención titulada:

NUEVOS DERIVADOS DE TRIAZOLO[4,5-D]PIRIMIDINA

para la cual se presentó(aron) una(s) solicitud(ES) de prioridad(es) en nombre de

Solicitante(s)

F. Hoffmann-La Roche AG ante la
como se describe a continuación

Oficina de Patentes:

Oficina Europea de Patentes

Caso No.	País	Fecha de Presentación	No de Serie
31734	Europa	6 de septiembre 2013	13183385.7

los CEDENTES reconocen el traspaso anterior a favor de

F. Hoffmann-La Roche AG
Grezacherstrasse 124
4070 Basilea
Suiza

En adelante el CESIONARIO, de la totalidad de los derechos, propiedad y participación en y sobre, y que se deriven de las invenciones divulgadas en las solicitudes de patentes mencionadas antes, por ministerio de la ley, contrato, o de otra forma.

PARA NOTARIZACIÓN

El CESIONARIO en virtud de esta cesión, sobre ella tendrá el derecho exclusivo y tiene todo el derecho de reivindicar la prioridad de las solicitudes de prioridad escritas arriba, para solicitar, obtener y ser el propietario de patentes alrededor del mundo en su propio nombre y a su propio costo reivindicar prioridad sobre, con base en todo o en parte en las solicitudes de prioridad, para conservar cualquier patente otorgada sobre ellas y para discontinuar cualesquiera patentes o solicitudes de patente según lo considere apropiado.

La cesión de los derechos de los CO-INVENTORES a favor del Solicitante está sujeta a contratos por separado. Los CEDENTES explícitamente aprueban tales cesiones.

El CEDENTE y el CESIONARIO por el presente reconocen, confirman y convienen en que el CEDENTE ha sido plenamente y adecuadamente compensado por todos los derechos otorgados o cedidos a favor del CESIONARIO bajo el presente.

Este contrato se registrará e interpretará de acuerdo con las leyes sustantivas de Suiza, con la exclusión de la Convención de Viena sobre las Venta Internacional de bienes, fechada el 11 de abril, 1980. Las cortes competentes de la Ciudad de Basilea, Suiza tendrán la jurisdicción exclusiva.

CEDENTE(S)

Basilea, Septiembre 24, 2013

(Firmado)

Lugar, fecha

GRETHER, Uwe

Basilea, Septiembre 24, 2013

(Firmado)

Lugar, fecha

NETTEKOVEN, Matthias

Basilea, Septiembre 24, 2013

(Firmado)

Lugar, fecha

ROGERS-EVANS, Mark

Basilea, Septiembre 24, 2013

(Firmado)

Lugar, fecha

ROEVER, Stephan

Basilea, Septiembre 24, 2013

(Firmado)

Lugar, fecha

SCHMITT, Seabsatien

CESIONARIO

F. Hoffmann – La Roche AG

Basilea, Septiembre 24, 2013

(Firmado)

(Firmado)

Lugar, fecha

Antonio Natoli

Ina Gengelbach

Apoderado

Mandante

PARA NOTARIZACIÓN

Legalización

El suscrito Notario Público del Cantón de Basilea-Stadt (Suiza), Dr. Georg André Schlager, por medio de la presente legaliza las firmas al respaldo de

Señor **Uwe Grether**, ciudadano alemán residente en Efringen - Kirchen (Alemania),

Señor **Matthias Nettekoven**, ciudadano alemán residente en Grenzach-Whylen (Alemania),

Señor **Mark Rogers-Evans**, ciudadano británico residente en Bottmingen (Suiza),

Señor **Stephan Roever**, ciudadano alemán residente en Inzlingen (Alemania), y

Señor **Sebasatien Schmitt**, ciudadano francés residente en Hagenthal-le Blas (Francia),

Y certifica que las personas nombradas son empleadas de F. Hoffmann – La Roche AG, una compañía por acciones con domicilio legal en Basilea (Suiza).

También legaliza la firma anterior de

F. Hoffmann – La Roche AG, una compañía por acciones con domicilio legal en Basilea (Suiza) suscrita por

Señor Antonio Natoli, ciudadano de y residente en Basilea (Suiza), y

Señorita Ina Gengelbach, ciudadana alemana, residente en Grenzach-Whylen (Alemania), ambos debidamente facultados también para firmar documentos en los cuales la propiedad de la compañía sea enajenada.

La legalización se basa en la comparación con las firmas auténticas.

Basilea (Suiza) hoy día 10 (diez) de octubre, 2013 (dos mil trece).

(Sello: Dr. GEORG ANDRE SHLAGER NOTARIO) (Firmado)

BV 177/2013

ASSIGNMENT AGREEMENT

I/We, the undersigned

Inventor(s)

Employed by:

GRETHER, Uwe, chemist, a German citizen,
Kirchgasse 4, D-79588 Efringen-Kirchen,
Germany

F. Hoffmann-La Roche AG

NETTEKOVEN, Matthias, chemist,
a German citizen,
Ruetteweg 3, D-79639 Grenzach-Wyhlen,
Germany

F. Hoffmann-La Roche AG

ROGERS-EVANS, Mark, chemist,
a British citizen,
Rosenweg 6, CH-4103 Bottmingen
Switzerland

F. Hoffmann-La Roche AG

ROEVER, Stephan, chemist, a German citizen,
Auf der Neusetze 19, D-79594 Inzlingen,
Germany

F. Hoffmann-La Roche AG

SCHMITT, Sébastien, chemical engineer,
a French citizen,
Hagenthal-le-Bas, F-68220 France

F. Hoffmann-La Roche AG

hereinafter ASSIGNOR(S) herewith declare that we are joint inventor(s) together with

Inventor(s)

Employed by:

KIMBARA, Atsushi

CHUGAI PHARMACEUTICAL CO., LT

hereinafter CO-INVENTOR(S)

of the invention entitled:

NOVEL TRIAZOLO[4,5-D]PYRIMIDINE DERIVATIVES

for which (a) priority application(s) was (were) filed on behalf of

Applicant

F. Hoffmann-La Roche AG

Patent Office

with the

European Patent Office

as outlined below:

Case No.
31734

Country
Europe

Filing Date
6 September 2013

Serial No.
13183385.7

ASSIGNOR(S) acknowledge(s) the previous transfer to

F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel
Switzerland

hereinafter ASSIGNEE, of all right, title, and interest in, to, and deriving from the inventions disclosed in the priority application(s) set forth above by operation of law, contract, or otherwise.

TO BE NOTARIZED

ASSIGNEE by virtue of this assignment thereof shall have the exclusive right and is fully entitled to claim priority of the priority application(s) set forth above, to apply for, obtain, and own patents worldwide in its own name and at its own costs that claim priority to and are based in whole or in part on the priority application(s), to maintain any patent granted thereupon and to discontinue any patents or patent applications as it deems appropriate.

The assignment of the rights of the CO-INVENTOR(S) to the Applicant is subject to separate assignment agreement(s). ASSIGNOR(S) explicitly approve(s) that assignment(s).

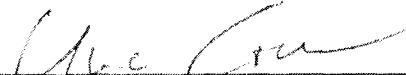
ASSIGNEE and ASSIGNOR hereby acknowledge, confirm, and agree that ASSIGNOR has been fully and adequately compensated for all rights granted or assigned to ASSIGNEE hereunder.

This agreement shall be governed and construed in accordance with substantive laws of Switzerland, with the exclusion of the Vienna Convention on the International Sale of Goods dated, April 11, 1980. The competent courts of Basel City, Switzerland shall have exclusive jurisdiction.

ASSIGNOR(S)

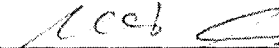
Basel, September 24, 2013

Place, Date


GRETHER, Uwe

Basel, September 24, 2013

Place, Date


NETTEKOVEN, Matthias

Basel, September 24, 2013

Place, Date


ROGERS-EVANS, Mark

Basel, September 24, 2013

Place, Date


ROEVER, Stephan

Basel, September 24, 2013

Place, Date

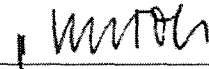

SCHMITT, Sébastien

ASSIGNEE

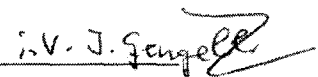
F. Hoffmann-La Roche AG

Basel, September 26, 2013

Place, Date



Antonio Natoli
Holder of procuration



Ina Gengelbach
Mandatory

TO BE NOTARIZED

Legalization

The undersigned Notary Public of the Canton of Basel-Stadt (Switzerland), Dr. Georg André Schlager, herewith legalizes the overleaf signatures of

Mister **Uwe Grether**, German citizen, residing in Efringen Kirchen (Germany),

Mister **Matthias Nettekoven**, German citizen, residing in Grenzach-Wyhlen (Germany),

Mister **Mark Rogers-Evans**, British citizen, residing in Bottmingen (Switzerland),

Mister **Stephan Roever**, German citizen, residing in Inzlingen (Germany), and

Mister **Sébastien Schmitt**, French citizen, residing in Hagenthal-le-Bas (France).

He certifies that the named persons are in the employ of F. Hoffmann-La Roche AG, a stock company with legal domicile in Basel (Switzerland).

He also legalizes the foregoing signature of

F. Hoffmann-La Roche AG, a stock company with legal domicile in Basel (Switzerland), rendered by

Mister Antonio Natoli, citizen of and residing in Basel (Switzerland), and

Miss Ina Gengelbach, German citizen, residing in Grenzach-Wyhlen (Germany),

both duly entitled also to sign documents wherein property of the company is alienated.

Legalization based on comparison with authentic signatures.

B a s e l (Switzerland), this 10th (tenth) day of October 2013 (two thousand and thirteen).



A handwritten signature in cursive script, appearing to read "Dr. G. A. Schlager, Notar".

BV 177/2013

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/EP2014/068640

International filing date (day/month/year)
03.09.2014

Priority date (day/month/year)
06.09.2013

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D487/04 A61K31/519

Applicant
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☒ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Rudolf, Manfred

Telephone No. +49 89 2399-8604



Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:
 - a. (means)
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - b. (time)
 - ☐ in the international application as filed
 - ☐ together with the international application in electronic form
 - ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

☐ the entire international application

☒ claims Nos. 19

because:

☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☒ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos. 19

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13~~ter~~.1(a) or (b).

☒ See Supplemental Box for further details

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-18</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-18</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-18</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Item III:

No search has been carried out for the subject matter of claim 19, see comments in the search report.

Item V:

Reference is made to the following documents:

- D1 WO 2013/076182 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; BISSANTZ CATERINA [FR]; GRETHER UWE [DE]; KIMB) 30 May 2013 (2013-05-30)
- D2 WO 2013/068306 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; ADAM JEAN-MICHEL [FR]; BISSANTZ CATERINA [FR];) 16 May 2013 (2013-05-16)
- D3 RODERICK G. WALKER ET AL: "High Throughput Screens Yield Small Molecule Inhibitors of Leishmania CRK3:CYC6 Cyclin-Dependent Kinase",
PLOS NEGLECTED TROPICAL DISEASES,
vol. 5, no. 4, 5 April 2011 (2011-04-05), page e1033, XP055149614,
DOI: 10.1371/journal.pntd.0001033 ; & Roderick G. Walker ET AL: "High Throughput Screens Yield Small Molecule Inhibitors of Leishmania CRK3:CYC6 Cyclin-Dependent Kinase SUPPORTING INFORMATION S1",
PLOS neglected tropical diseases,
5 April 2011 (2011-04-05), pages 1-11, XP055149620,
DOI: 10.1371/journal.pntd.0001033.s001
Retrieved from the Internet:
URL:http://s3-eu-west-1.amazonaws.com/files.figshare.com/393691/Text_S1.docx
[retrieved on 2014-10-29]

The present application relates to cannabinoid receptor agonists of formula (I) as depicted in claim 1, their preparation, and use thereof in therapy.

Document D1 discloses a compound corresponding to formula (I), see D1, example 109d. This compound has been excised from the scope of claim 1 by means of a proviso. Document D2 discloses structurally related compounds with a tert.-butyl

group as a substituent at the pyrimidine ring. Document D3 discloses structurally related compounds having a cyclohexylmethyl group for substituent R², see e.g. compounds 19 and 33. Thus the subject matter of claims 1-18 is considered novel.

Documents D1 and D2 relating to cannabinoid receptor agonists are considered as relevant prior art. Document D1 discloses 2-substituted triazolopyrimidines, the abovementioned compound of example 109d is described as an intermediate only. There is no indication in D1 to a cannabinoid receptor agonistic activity of such compound. The compounds suggested in D2 all require a tert.-butyl substituent attached to the pyrimidine ring, which cannot be the case in the compounds of the present invention.

Compounds of formula (I) and the use thereof as cannabinoid receptor agonists therefore are neither suggested nor fairly derivable from the cited prior art.

Claims 15, 18: The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

Item VII:

Contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, the relevant background art disclosed in D1 and D2 is not mentioned in the description, nor is this document identified therein.

Item VIII:

Claim 12: The attempt to restrict a product claim to products resulting from a particular manufacture process is in no way limiting but only adds unclarity to the scope and limits of the claim (Art. 6 PCT).



- (51) **International Patent Classification:**
C07D 487/04 (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)
- (21) **International Application Number:**
PCT/EP2014/068640
- (22) **International Filing Date:**
3 September 2014 (03.09.2014)
- (25) **Filing Language:** English
- (26) **Publication Language:** English
- (30) **Priority Data:**
13183385.7 6 September 2013 (06.09.2013) EP
- (71) **Applicant (for all designated States except US):** **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG** [CH/CH]; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).
- (71) **Applicant (for US only):** **HOFFMANN-LA ROCHE INC.** [US/US]; 340 Kingsland Street, Nutley, NJ 07110 (US).
- (72) **Inventors:** **ROEVER, Stephan**; Auf der Neusetze 19, 79594 Inzlingen (DE). **ROGERS-EVANS, Mark**; Rosenweg 6, CH-4103 Bottmingen (CH). **NETTEKOVEN, Matthias**; Ruetteweg 3, 79639 Grenzach-Wyhlen (DE). **SCHMITT, Sébastien**; 9 rue de l'Eglise, F-68220 Hagenthal-le-Bas (FR). **GRETHER, Uwe**; Kirchgasse 4, 79588 Efringen-Kirchen (DE). **KIMBARA, Atsushi**; c/o

Chugai Pharmaceutical Co., Ltd, 1-135 Komakado, Gotemba, Shizuoka 412-8513 (JP).

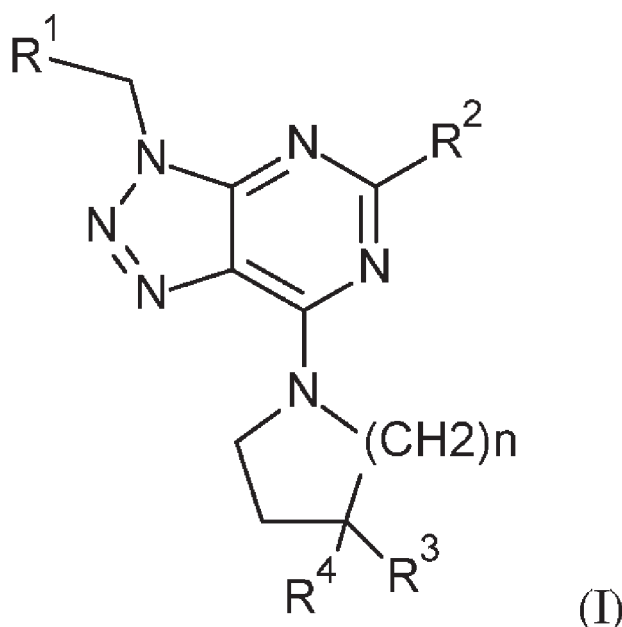
- (74) **Agent:** **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**; POMERANC, Didier, Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

- (81) **Designated States** (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

- (84) **Designated States** (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Continued on next page]

- (54) **Title:** NOVEL TRIAZOLO[4,5-D]PYRIMIDINE DERIVATIVES



- (57) **Abstract:** The invention relates to a compound of formula (I) wherein R¹ to R⁴ are defined as in the description and in the claims. The compound of formula (I) can be used as a medicament.



Declarations under Rule 4.17:

— *of inventorship (Rule 4.17(iv))*

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 31734 WO	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2014/068640	International filing date (<i>day/month/year</i>) 3 September 2014 (03-09-2014)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 6 September 2013 (06-09-2013)
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 6 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6**bis**(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☒ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
 b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2014/068640

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.: 19
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2014/068640

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D487/04 A61K31/519
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, PAJ, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2013/076182 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; BISSANTZ CATERINA [FR]; GREETHER UWE [DE]; KIMB) 30 May 2013 (2013-05-30) Formula I; page 1, lines 2-12; claims 1,19; example 109d	1-18
A	WO 2013/068306 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; ADAM JEAN-MICHEL [FR]; BISSANTZ CATERINA [FR];) 16 May 2013 (2013-05-16) Formula I; page 1, lines 2-12; claims 1, 17 ----- -/-	1-18



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 October 2014

Date of mailing of the international search report

06/11/2014

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Rudolf, Manfred

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2014/068640

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	RODERICK G. WALKER ET AL: "High Throughput Screens Yield Small Molecule Inhibitors of Leishmania CRK3:CYC6 Cyclin-Dependent Kinase", PLOS NEGLECTED TROPICAL DISEASES, vol. 5, no. 4, 5 April 2011 (2011-04-05), page e1033, XP055149614, DOI: 10.1371/journal.pntd.0001033 see supporting information S1 & Roderick G. Walker ET AL: "High Throughput Screens Yield Small Molecule Inhibitors of Leishmania CRK3:CYC6 Cyclin-Dependent Kinase SUPPORTING INFORMATION S1", PLOS neglected tropical diseases, 5 April 2011 (2011-04-05), pages 1-11, XP055149620, DOI: 10.1371/journal.pntd.0001033.s001 Retrieved from the Internet: URL:http://s3-eu-west-1.amazonaws.com/file s.figshare.com/393691/Text_S1.docx [retrieved on 2014-10-29] compounds 19, 33 -----	1-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2014/068640

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2013076182 A1 30-05-2013	AR	088970 A1	23-07-2014
	AU	2012342471 A1	10-04-2014
	CA	2850697 A1	30-05-2013
	CN	104039791 A	10-09-2014
	CO	6930360 A2	28-04-2014
	CR	20140222 A	20-06-2014
	EA	201491002 A1	30-09-2014
	EP	2782915 A1	01-10-2014
	KR	20140097201 A	06-08-2014
	US	2013137676 A1	30-05-2013
	WO	2013076182 A1	30-05-2013

WO 2013068306 A1 16-05-2013	AR	088663 A1	25-06-2014
	AU	2012334173 A1	03-04-2014
	CA	2850458 A1	16-05-2013
	CN	103930426 A	16-07-2014
	CO	6920295 A2	10-04-2014
	EA	201490912 A1	30-09-2014
	EP	2776442 A1	17-09-2014
	KR	20140097289 A	06-08-2014
	US	2013116236 A1	09-05-2013
	US	2014288046 A1	25-09-2014
	WO	2013068306 A1	16-05-2013

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.2

Claims Nos.: 19

Claim 19 does not contain any technical features which would allow to carry out a search on the claimed subject.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guidelines C-IV, 7.2), should the problems which led to the Article 17(2) declaration be overcome.

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No.

de un documento escrito en Inglés, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

Traducción de la apostilla en inglés que se encuentra a continuación de la legalización de las firmas de los señores Klausner y Strebel, representantes legales de F. Hoffmann-La Roche, que aparecen en un documento de Poder, escrito en español e inglés, conferido a ALICIA LLORED A y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, expedida en idioma inglés por el notario Peter Kuster, bajo el No. 2004/20, el 17-08-2004, en Basilea, Suiza.

AUTENTICACION OFICIAL

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic. iur. Peter Kuster

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea)

6. el 18 de agosto 2004

7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt

8. bajo el No 8835/13376

9. Sello

10. Firma

Cancillería de Estado

Fdo.: firma ilegible

de la ciudad de Basel (Basilea)

Ruedi Eggs

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 2 de septiembre 2004

Maria Mercedes Uricoechea T.
Maria Mercedes Uricoechea T.
 Traductora Juramentada
 Resolución 10607/81 Minjusticia

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

258651

2004 SET - 3 P 12:12

Pana Urcochea

UCS

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

Los abajo firmados, **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza.

con domicilio en **4070 Basilea, Suiza**

The undersigned, **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**, a corporation organized and existing under the laws of Switzerland.

domiciled at **4070 Basel, Switzerland**

nombramos por el presente a **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

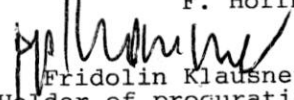
Dado y firmado

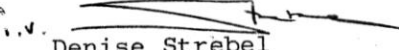
hereby appoint, **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this *17th day of August 2009.*
F. Hoffmann-La Roche AG


Fridolin Klausner
Holder of procuration


Denise Strébel
Mandatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Suiza
Basilea

{ss

El día 17 de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Denise Stöbel a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es titular del poder/mandatario de F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Suiza, domiciliada en la ciudad de Basilea, Suiza, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de Suiza; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en Suiza, ciudad de Basilea, con fecha 19 Junio 1997, y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

Switzerland
Basel

{ss

On this 17th day of August, 2004, personally, Fridolin Klausner and Denise Stöbel came both, Swiss citizens and Swiss residents, to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Holder of Procuration/Mandatory of F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the Switzerland, domiciled at the City of Basel, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of Switzerland; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at Suiza, ciudad de Basel, under date of 19th day of June 1997, and hereby certifies that under the laws of said Country the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

Basel, this 17-08-2004 (seventeenth day of two thousand and four)

Dr. P. Kuster
Notar



Allg. Pro.

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel

OFFICIAL AUTHENTICATION
(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2. is signed by Dr. R. Kuch

3. in his/her function as Att. Noller

4. and certified by the seal of the Gemeinde

Certified **18. Aug. 2004**

5. in Basel (Bâle)

6. on

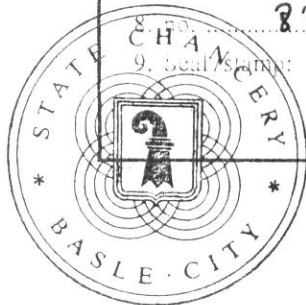
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. No. **8835 / 10 376**

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

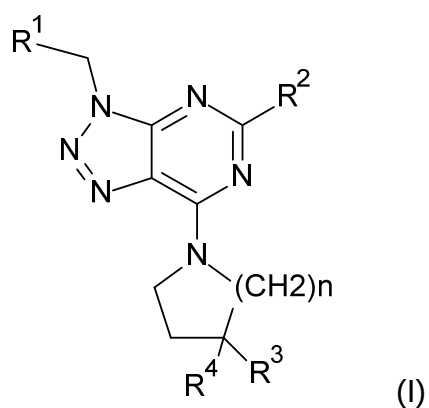
[Signature]



NUEVOS DERIVADOS DE TRIAZOLO[4,5-D]PIRIMIDINA

RESUMEN – OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5 La invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I):



en la que de R¹ a R⁴ tienen los significados definidos en la descripción y en las reivindicaciones. El compuesto de la fórmula (I) puede utilizarse como medicamento.

10

SECTOR: Preparaciones médicas, química, compuestos heterocíclicos.