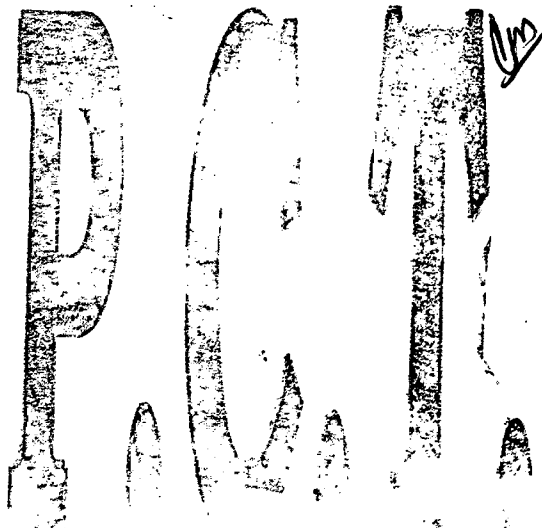




SOLICITUD

PATENTE DE

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-067070- -00000-0000

Fecha: 2014-03-28 17:10:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 45

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO “DERIVADOS DE [1,2,3]TRIAZOLO[4,5-D]PIRIMIDINA COMO AGONISTAS DEL RECEPTOR DE CANABINOIDES 2”

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 487/04

71. SOLICITANTE F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

DOMICILIO BASILEA, SUIZA.

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. 28 MAR 2014



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-067070- -00000-0000

Fecha: 2014-03-28 17:10:29
Tra. 11 PATENTE I y II
Act. 411 PRESENTACION
Dep. 2020 DIR. NUEVAS CREA
Eve: 378 FASE NACIONAL I
Folios: 4

radicación

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL –PCT

1	(12) TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/EP2012/071788	Fecha 05/11/12
Publicación Internacional No.		WO 2013/068306 A1	Fecha 16/05/13
3	(54) TÍTULO DE LA INVENCION:		
"DERIVADOS DE [1,2,3]TRIAZOLO[4,5-D]PIRIMIDINA COMO AGONISTAS DEL RECEPTOR DE CANABINOIDES 2"			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (51) CIP		
C07D 487/04			
5	(71) SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		IDENTIFICACIÓN	TIPO
4.	F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basilea, Suiza.	No. TELÉFONO 3264270
CIUDAD		Basilea	E-MAIL notificacionespatentes@lloredacamacho.com
DEPARTAMENTO/ESTADO			NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN Suiza
PAÍS DE RESIDENCIA		Suiza	
7	(72) INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. ADAM		Jean-Michel	Bélgica
2. BISSANTZ		Caterina	Alemania
3. GREThER		Uwe	Alemania
4. KIMBARA		Atsushi	Japón
5. NETTEKOVEN		Matthias	Alemania
6. ROEVER		Stephan	Alemania
7. ROGERS-EVANS		Mark	Reino Unido
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO: notificacionespatentes@lloredacamacho.com			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
Francia		Village-Neuf	1. 18E Rue de Michelfelden, F-68128 Village-Neuf, Francia.
Francia		Village-Neuf	2. 3, rue de Palmrain, F-68128 Village-Neuf, Francia.
Alemania		Efringen-Kirchen	3. Kirchgasse 4, 79588 Efringen-Kirchen, Alemania.
Japón		Shizuoka	4. 1-135 Komakado, Gotemba, Shizuoka 412-8513, Japón.
Alemania		Grenzach-Wyhlen	5. Ruetteweg 3, 79639 Grenzach-Wyhlen, Alemania.
Alemania		Inzlingen	6. Auf der Neusetze 19, 79594 Inzlingen, Alemania.
Suiza		Bottmingen	7. Rosenweg 6, CH-4103 Bottmingen, Suiza.
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	(74) ☒ REPRESENTANTE ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
LLOREDA RICAURTE		ALICIA	C.C 39.690.713 T.P .53.215
DIRECCIÓN	Calle 72 No 5-83 Piso 5to		No. TELÉFONO 3264270
CIUDAD	Bogotá		E-MAIL notificacionespatentes@lloredacamacho.com
PAÍS	Colombia		No. DE PROTOCOLO EN LA OFICINA

10	(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1. Oficina Europea de Patentes		EP	11188333.6	11/11/08
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.				
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
13	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	
☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación. Acreditación Colciencias.	☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.	
☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.			☐ Hoja de información complementaria.	
			☐ Otros, especificar	
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☒ SI ☐ NO			
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de Internet.				
14	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N° 14-0012402	Fecha 03-02-2014	
15	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL			
Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)				
 ALICIA LLOREDA RICAURTE Representante C.C. 39.690.713 T.P.53.215 Apoderado				
16	ORDEN Y RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE ACOMPAÑAN LA SOLICITUD			
Documentación Técnica		Documentación Jurídica		
Solicitud Internacional en castellano				
1. ☒ Descripción N° de folios: 170		9. ☒ Poderes, si fuera el caso.		
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 21		10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.		
3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios:		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal, cuando el solicitante es persona jurídica.		
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.		
7. ☒ Arte final 12 x 12.		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.		
8. ☒ Anexo formato digital.		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.		
		17. ☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.		

●

VER ANEXO CD

●

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA RELACIÓN DE ANEXOS	
Dependencia: 2020		Fecha: <u>2014</u> <u>03</u> <u>28</u> AAAA MM DD	
		Recorrido: 4	
Tipo de Radicación: Entrada: ☒ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐			
Radicador:		Planilla:	

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	14-67070	0	7
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

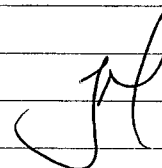
Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	Soporte Documental
☒	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones:

EL CD ANEXO CONTIENE UN TOTAL DE 12 ARCHIVOS:

12 EN FORMATO PDF, LOS CUALES FUERON PROCESADOS

EL CD SE ENCUENTRA EN EL FOLIO ③



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0012402

Bogotá D.C., Febrero 03 de 2014 - 16:54:19

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.

NI 830.022.145

RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	999999999	12401	03/02/2014		64.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134848	26/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134849	26/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134850	26/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134851	26/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134852	26/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134853	26/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134854	26/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134855	26/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134856	26/12/2013		505.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO

CONCEPTO

Vr.UNDITARIO

Vr.CONCEPTO

1 50005-01-01 SOLICITUDES

1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN

515.000.00

515.000.00

\$515.000.00

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-067070- -00000-0000

Fecha: 2014-03-28 17:10:29

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 15

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Febrero 3 de 2014 - 16:54:21



No. 14-067070-00000-0000

Fecha: 2014-03-28 17:10:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4 5

ADMISSION A TRÁMITE - NUEVAS CREACIONES



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐

Indicación que se solicita una patente.

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Descripción de la invención

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒

Indicación que se solicita una PCT

☒

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☒

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☒

Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita Diseño industrial

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

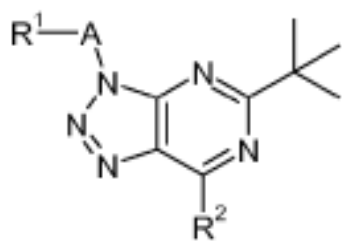
Representación gráfica de un esquema de trazado

☐

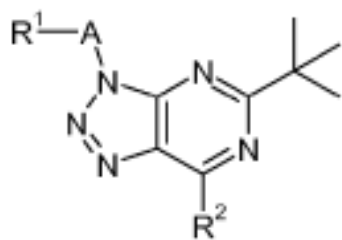
Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

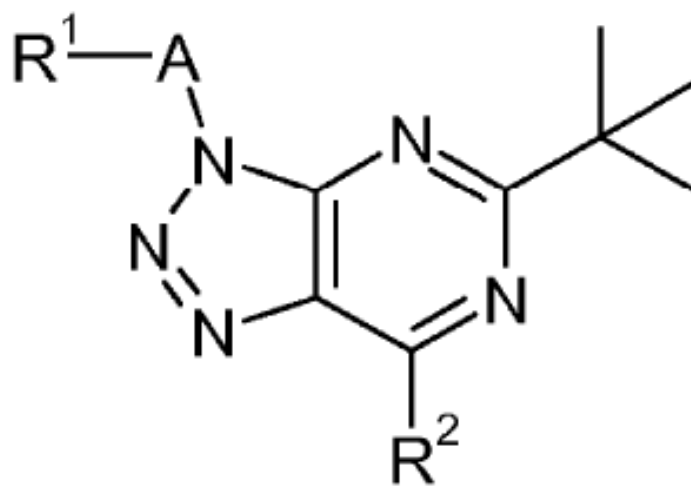
Incompleta ☐



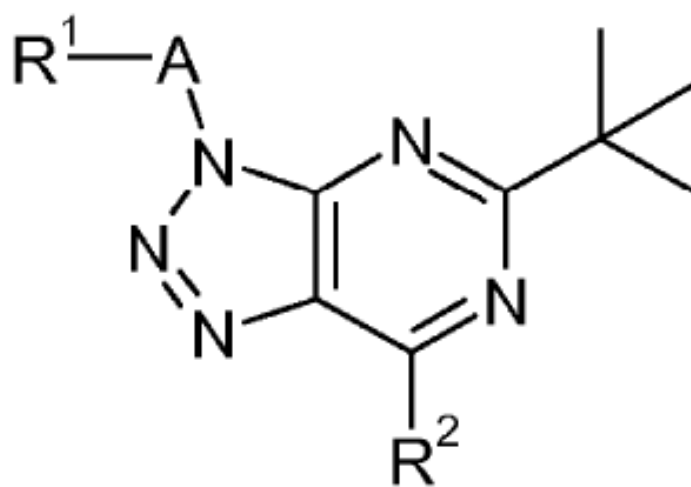
(I)



(I)



(I)

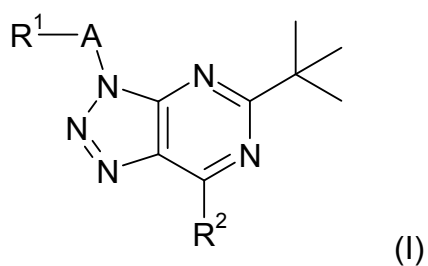


(I)

DERIVADOS DE [1,2,3]TRIAZOLO[4,5-D]PIRIMIDINA COMO AGONISTAS DEL RECEPTOR DE CANABINOIDES 2

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

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



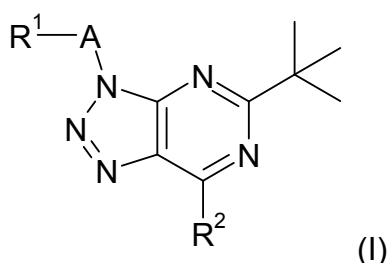
en la que A, R¹ y R² tienen los significados definidos en la descripción y en las reivindicaciones. El compuesto de la fórmula (I) puede utilizarse como medicamento como agonista del receptor de cannabinoides 2.

SECTOR: Sector Farmacéutico. Compuestos derivados de triazolo[4,5-D]pirimidina, los cuales son agonistas del receptor de cannabinoides 2.

DERIVADOS DE [1,2,3]TRIAZOLO[4,5-D]PIRIMIDINA COMO AGONISTAS DEL RECEPTOR DE CANABINOIDES 2

La presente invención se refiere a compuestos orgánicos útiles para la terapia o la profilaxis de un mamífero y en particular a compuestos que son agonistas preferentes del receptor de cannabinoides 2. El compuesto de la fórmula (I) es útil en particular para el tratamiento o 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, cardiomiopatía, fallo cardíaco, isquemia de miocardio, infarto de miocardio, esclerosis sistémica, lesión térmica, quemaduras, cicatrices hipertróficas, queloides, gingivitis con pirexia, cirrosis hepática o tumores, regulación de la masa ósea, neurodegeneración, apoplejía, ataque isquémico transitorio o uveítis.

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



en la que:

A es alquilo, hidroxialquilo, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{SO}_2-$ o está ausente;

R^1 es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, fenilo, halofenilo, alcoxifenilo, haloalquilfenilo, haloalcoxifenilo, (halo)(haloalquil)fenilo, cianofenilo, hidroxialcoxifenilo, alquilsulfonilfenilo, alquilsulfonilaminofenilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquilalcoxi, amino, (alquilsulfonil)(alquil)[1,2,4]triazolilo, (halo)(dialquilamino)piridinilo, (alquil)(oxi)-piridinilo, nitrobenzo[1,2,5]oxadiazolilamino-piridinilo, heterociclilo, alquilheterociclilo, hidroxi-heterociclilo, alquilheterociclilo, heteroarilo, haloheteroarilo, alquilheteroarilo, cicloalquilheteroarilo o haloalquilheteroarilo, dicho heterociclilo es un anillo carbocíclico de tres a ocho miembros que contiene por lo menos un

átomo de nitrógeno o de oxígeno, y dicho heteroarilo es piridinilo, pirazolilo, oxadiazolilo, furazanilo, tetrazolilo o triazolilo;

R^2 es halógeno, $-NR^3R^4$ o $-OR^5$;

uno de R^3 y R^4 es hidrógeno o alquilo y el otro es alquilo o cicloalquilo;

o R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo o heterociclilo sustituido, dicho heterociclilo es morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptilo, azetidínilo, tiazolidínilo, tiomorfolinilo, dioxotiomorfolinilo, oxazepanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.4]octilo, 6-oxa-1-azaespiro[3.3]heptilo, 2-oxa-5-azaespiro[3.4]octilo, isoxazolidínilo, aziridinilo, dioxoisotiazolidínilo o oxopirrolidinilo y dicho heterociclilo sustituido es un heterociclilo sustituido de una a cuatro veces por sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, hidroxialquilo, carboxilo, alcoxialquilo, ciano, alquilamino, dialquilamino, alquilcarbonilamino, alquilcarbonil(alquilamino), fenilo, alcoxicarbonilo, aminoalquilo, alquilpirazolilo y alquilisoxazolilo;

R^5 es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo u oxetanilo;

o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo;

con la condición de que se excluyan la 3-[(2-clorofenil)-metil]-5-(1,1-dimetiletil)-7-(4-morfolinil)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidina y la N-ciclopropil-5-(1,1-dimetil-etil)-3-(fenilmetil)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidina-7-amina.

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 dolor 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 disrupción 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 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 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 tejido confiere resistencia al siguiente episodio 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 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.

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 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 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 con 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, en especial el metilo, etilo, propilo, butilo y pentilo, más en especial el metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, tert-butilo e isopentilo. Los ejemplos especiales de alquilo son el metilo, etilo y pentilo, en particular el metilo y el etilo.

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 restos “cicloalquilo” especiales el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Un ejemplo particular de cicloalquilo es el ciclohexilo.

El término “alcoxi”, solo o en combinación, significa un resto 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, en especial el metoxi.

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

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 por 1-5

halógenos, en especial 1-4 halógenos, es decir, uno, dos, tres o cuatro halógenos. Los halógenos especiales son el flúor, cloro y bromo, más especiales el flúor y el cloro.

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” especiales el trifluormetilo y el trifluorpropilo. Un “haloalquilo” particular es el trifluormetilo.

El término “haloalcoxi”, solo o en combinación, indica un resto alcoxi 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. Un “haloalcoxi” particular es el trifluormetoxi.

El término “halofenilo”, solo o en combinación, indica un resto fenilo sustituido por lo menos por un halógeno, en especial sustituido de una a tres veces por halógeno. Son “halofenilos” particulares el clorofenilo, clorofluorfenilo, diclorofenilo, bromofenilo y clorodifluorfenilo.

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

El término “carbonilo”, solo o en combinación, significa el grupo -C(O)-.

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

El término “sulfonilo”, solo o en combinación, significa el grupo -SO₂-.

El término “sales farmacéuticamente aceptables” indica aquellas sales que 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, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, N-acetilcisteína. Además, estas sales 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 y similares. Las sales derivadas de bases 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, tri-propilamina, etanolamina, lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina, resinas de poliiimina y similares. Los compuestos de 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 los compuestos de la fórmula general (I) pueden derivatizarse en sus grupos funcionales para proporcionar derivados, que son capaces de convertirse de nuevo “in vivo” en los compuestos originales. Los ejemplos de tales compuestos incluyen los derivados ésteres fisiológicamente aceptables y metabólicamente lábiles, por ejemplo los ésteres de metoximetilo, ésteres de metiltiometilo y ésteres de pivaloiloximetilo. Se incluye además en el alcance de esta invención cualquier equivalente fisiológicamente aceptable de los compuestos de la fórmula general (I), similares a los ésteres metabólicamente lábiles, que sean capaces de producir de nuevo “in vivo” los compuestos originales de la fórmula general (I).

Si uno de los materiales de partida o de los compuestos de la fórmula (I) 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, 3ª ed., 1999, Wiley, Nueva York) antes de efectuar el paso crítico, aplicando para ello métodos bien conocidos 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-butoxicarbonilo (Boc), carbamato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc), carbamato de 2-trimetilsililetilo (Teoc), carbobenciloxi (Cbz) y p-metoxibenciloxicarbonilo (Moz).

Los compuestos de la fórmula (I) pueden 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 átomo de carbono asimétrico puede tener una configuración “R” o “S”.

En la definición de R^1 , los ejemplos de anillo carbocíclico de tres a ocho eslabones, que contiene por lo menos un átomo de nitrógeno o de oxígeno, son el morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, 2-oxa-6-azaespiro-[3.3]heptilo, azetidínilo, 3,3-difluorazetidínilo, 3-hidroxi-azetidínilo, 3-metoxiazetidínilo, tiazolidínilo, tio-morfolinilo, dioxotiomorfolinilo, oxazepanilo, 2-oxa-6-aza-espiro[3.4]octilo, 6-oxa-1-azaespiro[3.3]heptilo, 2-oxa-5-azaespiro[3.4]octilo, aziridinilo, dioxoisotiazolidínilo, oxetanilo, 3-alquil-oxetanilo, 3-fluoroxetanilo, tetrahidro-furanilo, tetrahidropiranilo, azetidin-2-onilo, pirrolidin-2-onilo, piperidin-2-onilo, dioxotiazetidínilo, dioxo-tiazetidínilo, dioxotiazinanilo, hidroxipirrolidinilo y difluorpirrolidinilo.

En la definición de R^1 , los ejemplos particulares de anillo carbocíclico de tres a ocho eslabones, que contiene por lo menos un átomo de nitrógeno o de oxígeno, son el morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, azetidínilo, 3,3-difluorazetidínilo, 3-hidroxiazetidínilo, 3-metoxi-azetidínilo, tiomorfolinilo, dioxotiomorfolinilo, dioxoisotiazolidínilo, oxetanilo, 3-alquil-oxetanilo, 3-fluor-oxetanilo, tetrahidrofuranilo y pirrolidin-2-onilo.

En la definición de R^1 , los ejemplos particulares de anillo carbocíclico de tres a ocho eslabones, que contiene por lo menos un átomo de nitrógeno o de oxígeno, son el morfolinilo, piperidinilo, azetidínilo, 3,3-difluorazetidínilo, 3-metoxiazetidínilo, tiomorfolinilo, dioxotiomorfolinilo, oxetanilo, 3-alquil-oxetanilo y pirrolidin-2-onilo.

En la definición de R^1 , otros ejemplos particulares de anillo carbocíclico de tres a ocho eslabones, que contiene por lo menos un átomo de nitrógeno o de oxígeno, son el morfolinilo y el 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptilo.

En la definición de R^1 , el heterociclilo es con ventaja el oxetanilo, tetrahidrofuranilo, 1,1-dioxo-tietanilo o 1,1-dioxo-tetrahidrotiofenilo.

En la definición de R⁵, alquilo es con ventaja el metilo, etilo, isopropilo o pentilo; cicloalquilo es con ventaja ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo, en particular ciclobutilo o ciclopentilo; cicloalquilalquilo es con ventaja ciclopropilalquilo o ciclopropiletilo; haloalquilo es con ventaja trifluorpropilo.

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

A es alquilo, hidroxialquilo, -CH₂C(O)-, -C(O)-, -SO₂- o está ausente;

R¹ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, fenilo, halofenilo, alcoxifenilo, haloalquilfenilo, haloalcoxifenilo, cianofenilo, hidroxialcoxifenilo, alquilsulfonilfenilo, alquilsulfonilaminofenilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquilalcoxi, amino, heterociclilo, alquilheterociclilo, hidroxiheterociclilo, alquilheterociclilo, heteroarilo o haloheteroarilo, dicho heterociclilo es un anillo carbocíclico de tres a ocho miembros, que contiene por lo menos un átomo de nitrógeno o de oxígeno, y dicho heteroarilo es piridinilo, pirazolilo, oxadiazolilo o furazanilo;

R² es halógeno o -NR³R⁴;

uno de R³ y R⁴ es hidrógeno o alquilo y el otro es alquilo o cicloalquilo;

o R³ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo o heterociclilo sustituido, dicho heterociclilo es morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptilo, azetidino, tiazolidinilo, tiomorfolinilo, dioxotiomorfolinilo, oxazepanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.4]octilo, 6-oxa-1-azaespiro[3.3]heptilo, 2-oxa-5-azaespiro[3.4]octilo, isoxazolidinilo, aziridinilo o dioxoisotiazolidinilo y dicho heterociclilo sustituido es heterociclilo sustituido de una a cuatro veces por sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, hidroxialquilo, carboxilo, alcoxialquilo y ciano;

o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo;

con la condición de que se excluyan la 3-[(2-clorofenil)-metil]-5-(1,1-dimetiletil)-7-(4-morfolinil)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidina y la N-ciclopropil-5-(1,1-dimetil-etil)-3-(fenilmetil)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidina-7-amina.

La invención se refiere en particular a los siguientes:

un compuesto de la fórmula (I), en la que A es -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH(OH)CH₂-, -CH₂C(O)-, -C(O)-, -SO₂- o está ausente;

un compuesto de la fórmula (I), en la que A es alquilo o hidroxialquilo;

un compuesto de la fórmula (I), en la que A es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ o $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$;

un compuesto de la fórmula (I), en la que R^1 es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, fenilo, halofenilo, alcoxifenilo, haloalquilfenilo, haloalcoxifenilo, alquilsulfonilfenilo, cianofenilo, cicloalquilo, alquilheterociclilo, hidroxiheterociclilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, haloheteroarilo o alquilheteroarilo, dicho heterociclilo es un anillo carbocíclico que contiene por lo menos un átomo de nitrógeno y dicho heteroarilo es piridinilo, pirazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo o furazanilo;

un compuesto de la fórmula (I), en la que R^1 es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, fenilo, halofenilo, alcoxifenilo, haloalquilfenilo, haloalcoxifenilo, cianofenilo, cicloalquilo, alquilheterociclilo, hidroxiheterociclilo, heteroarilo o haloheteroarilo, dicho heterociclilo es morfolinilo o 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptilo, y dicho heteroarilo es piridinilo, pirazolilo o oxadiazolilo;

un compuesto de la fórmula (I), en la que R^1 es haloalquilo, fenilo, halofenilo, haloalquilfenilo, cianofenilo, alquilsulfonilfenilo, cicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, haloheteroarilo o alquilheteroarilo, dicho heteroarilo es piridinilo, pirazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo o furazanilo;

un compuesto de la fórmula (I), en la que R^1 es haloalquilo, fenilo, halofenilo, haloalquilfenilo, cianofenilo, cicloalquilo o heteroarilo, dicho heteroarilo es piridinilo, pirazolilo o oxadiazolilo;

un compuesto de la fórmula (I), en la que R^1 es hidrógeno, metilo, metoxi, hidroxilo, clorofenilo, bromofenilo, metoxifenilo, trifluormetoxifenilo, clorofluorfenilo, ciclohexilo, diclorofenilo, triclorofenilo, hidroxietoxifenilo, diclorofluorfenilo, (cloro)(trifluormetil)fenilo, (dicloro)-(trifluormetil)fenilo, metilsulfonilfenilo, metilsulfonilaminofenilo, piridinilo, cloropiridinilo, dicloropiridinilo, metilpirrolidinilo, oxetanilo, metiloxetanilo, (metilsulfonil)(metil)[1,2,4]triazolilo, (cloro)(dimetilamino)-piridinilo, (metil)(oxi)piridinilo, nitro-benzo[1,2,5]-oxadiazolilaminopiridinilo, pirazolilo, metilpiperidinilo, morfolinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptilo, hidroxipirrolidinilo, trifluormetilo, clorodifluorfenilo, trifluormetilfenilo, cianofenilo, fenilo, tetrahidrofurano, metil[1,2,4]-oxadiazolilo, furazanilo, metilfurazanilo, metil[1,3,4]-oxadiazolilo, metil[1,3,4]oxadiazolilo, metiltetrazolilo, metil[1,2,4]triazolilo, dimetil[1,2,4]triazolilo,

trifluormetilpirazolilo, dimetilpirazolilo, metil-[1,2,3]triazolilo, trifluormetil-[1,2,4]oxadiazolilo, ciclopropiltetrazolilo o metilfurazanilo;

un compuesto de la fórmula (I), en la que R^1 es hidrógeno, metilo, metoxi, hidroxilo, clorofenilo, bromofenilo, metoxifenilo, trifluormetoxifenilo, clorofluorfenilo, ciclohexilo, diclorofenilo, hidroxietoxifenilo, diclorofluorfenilo, metilsulfonilfenilo, metilsulfonilaminofenilo, piridinilo, cloropiridinilo, dicloropiridinilo, metilpirrolidinilo, oxetanilo, metiloxetanilo, pirazolilo, metilpiperidinilo, morfolinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptilo, hidroxipirrolidinilo, trifluormetilo, clorodifluorfenilo, trifluormetilfenilo, cianofenilo, fenilo, tetrahidrofuranilo, metil-[1,2,4]-oxadiazolilo o furazanilo;

un compuesto de la fórmula (I), en la que R^1 es hidrógeno, metilo, metoxi, hidroxilo, clorofenilo, bromofenilo, metoxifenilo, trifluormetoxifenilo, clorofluorfenilo, ciclohexilo, diclorofenilo, piridinilo, cloropiridinilo, pirazolilo, furazanilo, metilpiperidinilo, morfolinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptilo, hidroxipirrolidinilo, trifluormetilo, clorodifluorfenilo, trifluormetilfenilo, cianofenilo o fenilo;

un compuesto de la fórmula (I), en la que R^1 es haloalquilo, fenilo, haloifenilo, haloalquilfenilo, cianofenilo, alquilsulfonilfenilo, cicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, haloheteroarilo o alquilheteroarilo, dicho heteroarilo es piridinilo, pirazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo o furazanilo;

un compuesto de la fórmula (I), en la que R^1 es clorofenilo, ciclohexilo, diclorofenilo, piridinilo, cloropiridinilo, dicloropiridinilo, trifluormetilo, clorodifluorfenilo, trifluormetilfenilo, cianofenilo, fenilo, metilsulfonilfenilo, metiltetrazolilo, metilfurazanilo o ciclopropiltetrazolilo;

un compuesto de la fórmula (I), en la que R^1 es clorofenilo, ciclohexilo, diclorofenilo, piridinilo, trifluormetilo, clorodifluorfenilo, trifluormetilfenilo, cianofenilo o fenilo;

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

un compuesto de la fórmula (I), en la que R^2 es $-NR^3R^4$;

un compuesto de la fórmula (I), en la que uno de R^3 y R^4 es hidrógeno o etilo y el otro es etilo o ciclohexilo;

un compuesto de la fórmula (I), en la que R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo o heterociclilo sustituido, dicho heterociclilo es piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo,

tiomorfolinilo, dioxo-tiomorfolinilo, oxazepanilo, 2-azetidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptilo, oxopirrolidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.4]octilo, 6-oxa-1-azaespiro[3.3]-heptilo, isoxazolidinilo, aziridinilo, dioxoisotiazolidinilo, 2-oxa-5-azaespiro[3.4]octilo, y dicho heterociclilo sustituido es heterociclilo sustituido de una a cuatro veces por sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, ciano, alquilamino, dialquilamino, alquilcarbonilamino, alquilcarbonil(alquilamino), fenilo, aminoalquilo, metilpirazolilo y metilisoxazolilo;

un compuesto de la fórmula (I), en la que R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo o heterociclilo sustituido, dicho heterociclilo es piperidinilo, pirrolidinilo o azetidinilo, y dicho heterociclilo sustituido es heterociclilo sustituido de una a cuatro veces por sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo;

un compuesto de la fórmula (I), en la que R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un piperidinilo, pirrolidinilo, difluorpirperidinilo, difluorpirrolidinilo, difluorazetidinilo, (metil)(hidroxil)azetidinilo, hidroxipirrolidinilo, hidroximetilpirrolidinilo, (hidroximetil)(difluor)pirrolidinilo, (hidroxil)(difluor)pirrolidinilo, (hidroxil)(hidroximetil)pirrolidinilo, tetrafluorpirrolidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptilo, metoximetilpirrolidinilo, metilpiperazinilo, morfolinilo, azetidinilo, hidroxiazetidinilo, metoxiazetidinilo, dimetilmorfolinilo, metilmorfolinilo, hidroximetilmorfolinilo, tiazolidinilo, tiomorfolinilo, di-oxotiomorfolinilo, oxazepanilo, dimetilpirrolidinilo, metoxipirrolidinilo, metilpirrolidinilo, hidroxipiperidinilo, (hidroxil)(hidroximetil)pirrolidinilo, (metil)(hidroxil)-pirrolidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.4]octilo, 6-oxa-1-aza-espiro[3.3]heptilo, fluorpirrolidinilo, isoxazolidinilo, aziridinilo, (ciano)(fluor)pirrolidinilo, dioxo-iso-tiazolidinilo, cianopirrolidinilo, 2-oxa-5-azaespiro[3.4]-octilo, dihidroxipirrolidinilo, oxopirrolidinilo, metilaminopirrolidinilo, dimetilaminopirrolidinilo, metilcarbonilaminopirrolidinilo, metilcarbonil(metilaminopirrolidinilo), fenilpirrolidinilo, metilcarbonil(etilaminopirrolidinilo), metoxicarbonilazetidinilo, aminometilpirrolidinilo, metilpirazolil-pirrolidinilo, metilisoxazolil-pirrolidinilo o metil[1,2,4]-oxadiazolil-pirrolidinilo;

un compuesto de la fórmula (I), en la que R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un piperidinilo, pirrolidinilo, difluorpirperidinilo,

difluorpirrolidinilo, difluorazetidino, (metil)(hidroxil)azetidino, hidroxipirrolidinilo, hidroximetilpirrolidinilo, (hidroximetil)(difluor)pirrolidinilo, (hidroxil)(difluor)pirrolidinilo, (hidroxil)(hidroximetil)pirrolidinilo, tetrafluorpirrolidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptilo, metoximetilpirrolidinilo, metilpiperazinilo, morfolinilo, azetidino, hidroxiazetidino, metoxiazetidino, dimetilmorfolinilo, metilmorfolinilo, hidroximetilmorfolinilo, tiazolidinilo, tiomorfolinilo, dioxotiomorfolinilo, oxazepanilo, dimetilpirrolidinilo, metoxipirrolidinilo, metilpirrolidinilo, hidroxipiperidinilo, (hidroxil)(hidroximetil)pirrolidinilo, (metil)(hidroxil)-pirrolidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.4]octilo, 6-oxa-1-aza-espiro[3.3]heptilo, fluorpirrolidinilo, isoxazolidinilo, aziridinilo, (ciano)(fluor)pirrolidinilo, dioxo-iso-tiazolidinilo, cianopirrolidinilo, 2-oxa-5-azaespiro[3.4]-octilo o dihidroxipirrolidinilo;

un compuesto de la fórmula (I), en la que R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un piperidinilo, pirrolidinilo, difluorpiperidinilo, difluorpirrolidinilo, difluorazetidino, (metil)(hidroxil)azetidino, hidroxipirrolidinilo, hidroximetilpirrolidinilo, tetrafluorpirrolidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptilo, metoximetilpirrolidinilo, metilpiperazinilo, morfolinilo, azetidino, hidroxiazetidino, metoxiazetidino, dimetilmorfolinilo, metilmorfolinilo, hidroximetilmorfolinilo, tiazolidinilo, tiomorfolinilo, dioxotiomorfolinilo, oxazepanilo, dimetilpirrolidinilo, metoxipirrolidinilo, metilpirrolidinilo, hidroxipiperidinilo, (hidroxil)(hidroximetil)pirrolidinilo, (metil)(hidroxil)pirrolidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.4]octilo, 6-oxa-1-azaespiro[3.3]heptilo, fluorpirrolidinilo, isoxazolidinilo, aziridinilo, (ciano)(fluor)pirrolidinilo, dioxo-isotiazolidinilo, cianopirrolidinilo, (hidroxil)(hidroximetil)pirrolidinilo, 2-oxa-5-azaespiro[3.4]octilo o dihidroxipirrolidinilo;

un compuesto de la fórmula (I), en la que R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un difluorpiperidinilo, difluorpirrolidinilo, difluorazetidino, (metil)(hidroxil)azetidino, hidroxipirrolidinilo, hidroximetilpirrolidinilo, tetrafluorpirrolidinilo, metoximetilpirrolidinilo, (hidroxil)(hidroximetil)pirrolidinilo o (metil)(hidroxil)pirrolidinilo;

un compuesto de la fórmula (I), en la que R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo o heterociclilo sustituido, dicho heterociclilo es piperidinilo, pirrolidinilo, azetidino o 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptilo, y dicho heterociclilo sustituido es heterociclilo sustituido de

una a cuatro veces por sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo;

un compuesto de la fórmula (I), en la que R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un difluorpirrolidinilo, difluorpirrolidinilo, difluorazetidínilo, (metil)(hidroxil)azetidínilo, hidroxipirrolidinilo, hidroximetilpirrolidinilo, tetrafluorpirrolidinilo, metoximetilpirrolidinilo, (hidroxil)(hidroximetil)pirrolidinilo, (metil)-(hidroxil)pirrolidinilo o 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptilo;

un compuesto de la fórmula (I), en la que R^2 es hidroxipirrolidinilo o metilhidroxipirrolidinilo, en particular hidroxipirrolidinilo; y

un compuesto de la fórmula (I), en la que R^5 es metilo, etilo, isopropilo, pentilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, trifluorpropilo u oxetanilo.

En la definición de R^1 , halofenilo, alquifurazanilo, halopiridinilo, alquilsulfonilfenilo y alquiltetrazolilo son especialmente ventajosos, y halofenilo y alquiltetrazolilo son más especialmente ventajosos.

En la definición de R^1 , clorofenilo, metilfurazanilo, cloropiridinilo, metilsulfonilfenilo y metiltetrazolilo son especialmente ventajosos, y clorofenilo y metiltetrazolilo son más especialmente ventajosos.

Es especialmente ventajoso que R^2 sea $-NR^3R^4$ y que R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos formen un hidroxipirrolidinilo.

Es especialmente ventajoso que A sea alquilo, más en particular $-CH_2-$.

La invención se refiere, pues, también a la siguiente forma ventajosa de ejecución:

un compuesto de la fórmula (I), en la que:

A es alquilo;

R^1 es halofenilo, alquifurazanilo, halopiridinilo, alquilsulfonilfenilo o alquiltetrazolilo;

y

R^2 es $-NR^3R^4$ y R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un hidroxipirrolidinilo.

La invención se refiere también a la siguiente forma ventajosa de ejecución:

un compuesto de la fórmula (I), en la que:

A es $-CH_2-$;

R^1 es clorofenilo, metilfurazanilo, cloropiridinilo, metilsulfonilfenilo o metiltetrazolilo;
y

R^2 es $-NR^3R^4$ y R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un hidroxipirrolidinilo.

La invención se refiere también a la siguiente forma ventajosa de ejecución:

un compuesto de la fórmula (I), en la que:

A es alquilo;

R^1 es halofenilo o alquiltetrazolilo; y

R^2 es $-NR^3R^4$ y R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un hidroxipirrolidinilo.

La invención se refiere también a la siguiente forma ventajosa de ejecución:

un compuesto de la fórmula (I), en la que:

A es $-CH_2-$;

R^1 es clorofenilo o metiltetrazolilo; y

R^2 es $-NR^3R^4$ y R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un hidroxipirrolidinilo.

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

5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-morfolin-4-il-3H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-7-(piperidin-1-il)-3H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-7-(4,4-difluorpiperidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-7-(pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-N-etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina-7-amina;

5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-N-ciclohexil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina-7-amina;

5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-N,N-dietil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina-7-amina;

6-(5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-7-il)-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano;

7-(azetidin-1-il)-5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-7-(3,3-difluorazetidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

1-(5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-7-il)azetidin-3-ol;

1-(5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-7-il)-3-metilazetidin-3-ol;

5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-7-(3-metoxiazetidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

(2S,6R)-4-(5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo-[4,5-d]pirimidin-7-il)-2,6-dimetilmorfolina;

4-(5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-7-il)-3-metilmorfolina;

(4-(5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-7-il)morfolin-2-il)metanol;

3-(5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-7-il)tiiazolidina;

4-(5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-7-il)tiomorfolina;

5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

4-(5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-7-il)-1,4-oxazepano;

4-(5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-7-il)-2,2-dimetilmorfolina;

4-(5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-7-il)-3,3-dimetilmorfolina;

5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-7-((2R,5R)-2,5-dimetil-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

(S)-1-(5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-3-ol;

(R)-1-(5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-3-ol;

5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-7-(3-metoxipirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-7-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-7-(2-metilpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

6-(5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-7-il)-2-oxa-6-azaespiro[3.4]octano;

1-(5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-7-il)piperidin-4-ol;

(S)-1-(5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)piperidin-3-ol;

(R)-1-(5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)piperidin-3-ol;

1-(5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-7-il)-6-oxa-1-azaespiro[3.3]heptano;

(S)-5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-7-(3-fluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

(R)-(1-(5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo-[4,5-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-2-il)metanol;

(S)-(1-(5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo-[4,5-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-2-il)metanol;

2-(5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-7-il)morfolina;

2-(5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-7-il)isoxazolidina;

7-(aziridin-1-il)-5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidina;

(R)-5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-7-(3-fluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-7-(3,3,4,4-tetrafluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

(R)-5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-7-(2-(metoximetil)-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

(S)-5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-7-(2-(metoximetil)-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

(2S,4S)-1-(5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]tri-azolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-4-fluorpirrolidina-2-carbo-nitrilo;

5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-(1,1-dioxo-1λ6-iso-tiazolidin-2-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

(4-(5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-7-il)morfolin-3-il)metanol;

(R)-1-(5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)pirrolidina-2-carbonitrilo;

(S)-1-(5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)pirrolidina-2-carbonitrilo;

(2S,3S)-1-(5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo-[4,5-d]pirimidin-7-il)-2-(hidroximetil)pirrolidin-3-ol;

(2S,3R)-1-(5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo-[4,5-d]pirimidin-7-il)-2-(hidroximetil)pirrolidin-3-ol;

5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-(2-oxa-5-azaespiro[3.4]oct-5-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

1-[5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol;

(3R,4R)-1-[5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-3H-[1,2,3]tri-azolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidina-3,4-diol;

(3S,4R)-1-[5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-3H-[1,2,3]tri-azolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidina-3,4-diol;

4-(5-tert-butil-3-(4-metoxibencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-7-il)morfolina;

4-(5-tert-butil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-morfolina;

5-tert-butil-3-(2-cloro-4-fluor-bencil)-7-morfolin-4-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(4-metoxi-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(2-metoxi-etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

2-[5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-[1,2,3]tri-azolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-etanol;

5-tert-butil-3-ciclohexilmetil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(3-cloro-bencil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(4-cloro-bencil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(2,3-dicloro-bencil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(2,4-dicloro-bencil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(2,5-dicloro-bencil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(2,6-dicloro-bencil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(2-cloro-4-fluor-bencil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(2-cloro-6-fluor-bencil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

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

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

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

5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(2,2,2-tri-fluor-etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(2-cloro-4,5-difluor-bencil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(2-cloro-3,6-difluor-bencil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

3-(2-bromo-bencil)-5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(2-trifluor-metil-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(2-metoxi-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(2-trifluor-metoxi-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

2-[5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-[1,2,3]tri-azolo[4,5-d]pirimidin-3-ilmetil]-benzonitrilo;

5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-fenetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

2-[5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-[1,2,3]tri-azolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-1-fenil-etanona;

5-tert-butil-3-[(R)-1-(2-cloro-fenil)-etil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-[(S)-1-(2-cloro-fenil)-etil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

2-[5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-1-fenil-etanol;

5-tert-butil-3-(2-cloro-3-fluor-bencil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(2-cloro-5-fluor-bencil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-oxetan-3-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina; y

[5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-[1,2,3]tri-azolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-(2-cloro-fenil)-metanona.

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

(3S,5R)-1-[5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-3H-[1,2,3]tri-azolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-5-hidroximetil-pirrolidin-3-ol;

{(R)-1-[5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo-[4,5-d]pirimidin-7-il]-4,4-difluor-pirrolidin-2-il}-metanol;

(R)-1-[5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo-[4,5-d]pirimidin-7-il]-4,4-difluor-pirrolidin-3-ol;

5-tert-butil-3-(2,6-dicloro-3-fluor-bencil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(2-cloro-piridin-3-ilmetil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(3-cloro-piridin-2-ilmetil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(2,5-dicloro-piridin-3-ilmetil)-7-(3,3-di-fluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(3,6-dicloro-piridin-2-ilmetil)-7-(3,3-di-fluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-[2-(2-cloro-fenil)-etil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-[2-(3-cloro-fenil)-etil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

(S)-1-[5-tert-butil-3-(4-metoxi-bencil)-3H-[1,2,3]tri-azolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;

5-tert-butil-3-(2-cloro-bencenosulfonil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(R)-tetra-hidrofuran-3-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(S)-tetra-hidro-furan-3-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

2-[5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-1-(2-cloro-fenil)-etanona;

5-tert-butil-3-(2,3-dicloro-6-fluor-bencil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(2-metano-sulfonil-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(2-piridin-2-il-etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

2-[5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-[1,2,3]tri-azolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-1-(3-cloro-fenil)-etanona;

2-[5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-[1,2,3]tri-azolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-1-(4-cloro-fenil)-etanona;

2-[5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-[1,2,3]tri-azolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-1-piridin-3-il-etanona;

2-[5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-[1,2,3]tri-azolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-1-piridin-4-il-etanona;

5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(2,3,6-tri-cloro-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(2-cloro-3-trifluormetil-bencil)-7-(3,3-di-fluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(2-piridin-3-il-etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(2-piridin-4-il-etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(2,3-dicloro-6-trifluormetil-bencil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(3,4-dicloro-piridin-2-ilmetil)-7-(3,3-di-fluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(1,1-dioxo-1λ6-tietan-3-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(1,1-dioxo-tetrahidro-1λ6-tiofen-3-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

2-[5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-[1,2,3]tri-azolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-1-piridin-2-il-etanona;

5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina;

5-tert-butil-3-(3-cloro-piridin-4-ilmetil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina;

5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(2-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina;

5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(5-metano-sulfonil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-3H-[1,2,3]tri-azolo[4,5-d]pirimidina;

{3-[5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-[1,2,3]tri-azolo[4,5-d]pirimidin-3-ilmetil]-5-cloro-piridin-4-il}-di-metil-amina;

5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(3-trifluor-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina;

(S)-1-[5-tert-butil-3-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-3H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;

(S)-1-[5-tert-butil-3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;

(S)-1-[5-tert-butil-3-(3-cloro-piridin-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;

(S)-1-[5-tert-butil-3-(3,6-dicloro-piridin-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;

(S)-1-[5-tert-butil-3-(2-cloro-piridin-3-ilmetil)-3H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;

(S)-1-[5-tert-butil-3-(2,3-dicloro-bencil)-3H-[1,2,3]tri-azolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;

(S)-1-[5-tert-butil-3-(2-trifluormetil-bencil)-3H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;

(S)-1-[5-tert-butil-3-(2-metanosulfonil-bencil)-3H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;

5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina;

5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(4,5-dimetil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina;

5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(2-metil-1-oxi-piridin-3-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

(S)-1-[5-tert-butil-3-(3,4-dicloro-piridin-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;

(S)-1-[5-tert-butil-3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;

(S)-1-[5-tert-butil-3-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;

(S)-1-[5-tert-butil-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;

(S)-1-[5-tert-butil-3-(2-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;

(S)-1-[5-tert-butil-3-(4,5-dimetil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;

(S)-1-[5-tert-butil-3-(3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;

(S)-1-[5-tert-butil-3-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;

5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(3-trifluor-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina;

5-tert-butil-3-(1-ciclopropil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

(S)-1-{5-tert-butil-3-[2-(7-nitro-benzo[1,2,5]oxadiazol-4-il-amino)-piridin-3-ilmetil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il}-pirrolidin-3-ol;

(2S,3S)-1-[5-tert-butil-3-(4-metoxi-bencil)-3H-[1,2,3]tri-azolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-2-hidroximetil-pirrolidin-3-ol;

(S)-1-[5-tert-butil-3-(1-ciclopropil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;

(S)-1-[5-tert-butil-3-(2,5-dimetil-2H-[1,2,4]triazol-3-il-metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;

(S)-1-[5-tert-butil-3-(2-metil-1-oxi-piridin-3-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;

5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(2,5-dimetil-2H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina;

(2S,3S)-1-[5-tert-butil-3-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-2-hidroximetil-pirrolidin-3-ol;

(2S,3S)-1-[5-tert-butil-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-2-hidroximetil-pirrolidin-3-ol;

(2S,3S)-1-[5-tert-butil-3-(1-ciclopropil-1H-tetrazol-5-il-metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-2-hidroxi-metil-pirrolidin-3-ol;

(2S,3S)-1-[5-tert-butil-3-(3-cloro-piridin-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-2-hidroximetil-pirrolidin-3-ol;

(2S,3S)-1-[5-tert-butil-3-(2-metanosulfonil-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-2-hidroximetil-pirrolidin-3-ol;

(2S,3S)-1-[5-tert-butil-3-(2-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il-metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-2-hidroxi-metil-pirrolidin-3-ol;

(2S,3S)-1-[5-tert-butil-3-(4,5-dimetil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-2-hidroxi-metil-pirrolidin-3-ol;

(2S,3S)-1-[5-tert-butil-3-(3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-il-metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-2-hidroxi-metil-pirrolidin-3-ol;

(2S,3S)-1-[5-tert-butil-3-(2-cloro-piridin-3-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-2-hidroximetil-pirrolidin-3-ol;

5-tert-butil-3-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-7-(3,3,4,4-tetrafluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina;

5-tert-butil-3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-7-(3,3,4,4-tetrafluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil)-7-(3,3,4,4-tetrafluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-7-(3,3,4,4-tetrafluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina;

5-tert-butil-3-(4,5-dimetil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-7-(3,3,4,4-tetrafluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetil)-7-(3,3,4,4-tetrafluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-7-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-7-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina;

5-tert-butil-3-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil)-7-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina;

5-tert-butil-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-7-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(1-ciclopropil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-7-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina;

5-tert-butil-3-(4,5-dimetil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-7-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina;

5-tert-butil-3-(3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetil)-7-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina;

5-tert-butil-3-(2-metanosulfonil-bencil)-7-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(3-cloro-piridin-2-ilmetil)-7-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

1-[5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ona;

5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-(3,3-dimetil-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

{1-[5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-il}-metil-amina;

{1-[5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-il}-dimetil-amina;

N-{(S)-1-[5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-3H-[1,2,3]tri-azolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-
 pirrolidin-3-il}-acetamida;
 N-{(R)-1-[5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-3H-[1,2,3]tri-azolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-
 pirrolidin-3-il}-acetamida;
 N-{1-[5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-
 il}-N-metil-acetamida;
 5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-(3-fenil-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-
 d]pirimidina;
 N-{1-[5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-
 il}-N-etil-acetamida;
 1-[5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-azetidina-3-
 carboxilato de metilo;
 5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-(3-metil-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-
 d]pirimidina;
 C-{(S)-1-[5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-3H-[1,2,3]tri-azolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-
 pirrolidin-2-il}-metilamina;
 5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-[2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-pirrolidin-1-il]-3H-
 [1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-[2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidin-1-il]-3H-
 [1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-[2-(3-metil-isoxazol-5-il)-pirrolidin-1-il]-3H-
 [1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-[2-(3-metil-[1,2,4]oxa-diazol-5-il)-pirrolidin-1-il]-3H-
 [1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 1-[5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;
 5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-ciclobutoxi-3H-[1,2,3]tri-azolo[4,5-d]pirimidina;
 5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-(oxetan-3-iloxi)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-metoxi-3H-[1,2,3]triazolo-[4,5-d]pirimidina;
 5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-etoxi-3H-[1,2,3]triazolo-[4,5-d]pirimidina;
 5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-isopropoxi-3H-[1,2,3]tri-azolo[4,5-d]pirimidina;
 5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-ciclopropilmetoxi-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;
 5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-(1-ciclopropil-etoxi)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-
 d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-ciclopentiloxi-3H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-(2,2-dimetil-propoxi)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-((R)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

(3S)-1-(3-bencil-5-tert-butil-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-3-ol;

1-(5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-7-il)pirrolidin-3-ol;

(R)-1-(5-tert-butil-3-((1-metil-1H-tetrazol-5-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-3-ol;

1-(5-tert-butil-3-((1-metil-1H-tetrazol-5-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-3-ol;

(S)-1-(5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ol;

(R)-1-(5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ol;

(S)-1-(5-tert-butil-3-(2-(trifluormetil)bencil)-3H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ol;

(R)-1-(5-tert-butil-3-(2-(trifluormetil)bencil)-3H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ol;

(S)-1-(5-tert-butil-3-(2-(metilsulfonil)bencil)-3H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ol;

(R)-1-(5-tert-butil-3-(2-(metilsulfonil)bencil)-3H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ol;

(S)-1-(5-tert-butil-3-((3-cloropiridin-2-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ol;

(R)-1-(5-tert-butil-3-((3-cloropiridin-2-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ol;

(S)-1-(5-tert-butil-3-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ol;

(R)-1-(5-tert-butil-3-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ol;

(S)-1-(5-tert-butil-3-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ol;

(R)-1-(5-tert-butil-3-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ol;

(S)-1-(5-tert-butil-3-((1-metil-1H-tetrazol-5-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ol;

(R)-1-(5-tert-butil-3-((1-metil-1H-tetrazol-5-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ol;

(S)-1-(5-tert-butil-3-((4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ol;

(R)-1-(5-tert-butil-3-((4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ol;

(S)-1-(5-tert-butil-3-(3,3,3-trifluoropropil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ol;

(R)-1-(5-tert-butil-3-(3,3,3-trifluoropropil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ol;

(S)-1-(5-tert-butil-3-((1-ciclopropil-1H-tetrazol-5-il)-metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ol; y

(R)-1-(5-tert-butil-3-((1-ciclopropil-1H-tetrazol-5-il)-metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ol.

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

5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-7-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-7-(3,3-difluorazetidín-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

1-(5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metilazetidín-3-ol;

(S)-1-(5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-3-ol;

(R)-(1-(5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-2-il)metanol;

5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-7-(3,3,4,4-tetrafluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

(R)-5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-7-(2-(metoximetil)-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

(2S,3S)-1-(5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-2-(hidroximetil)pirrolidin-3-ol;

1-[5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol;

5-tert-butil-3-ciclohexilmetil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(2,6-dicloro-bencil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

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

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

5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(2,2,2-tri-fluor-etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(2-cloro-3,6-difluor-bencil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(2-trifluor-metil-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

2-[5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-ilmetil]-benzonitrilo;

5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-fenetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-[(R)-1-(2-cloro-fenil)-etil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina; y

2-[5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-1-fenil-etanol.

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

5-tert-butil-3-(3-cloro-piridin-2-ilmetil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-

[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(3,6-dicloro-piridin-2-ilmetil)-7-(3,3-di-fluor-pirrolidin-1-il)-3H-

[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-3H-

[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(2-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-3H-

[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina;

(S)-1-[5-tert-butil-3-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-3H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;

(S)-1-[5-tert-butil-3-(3-cloro-piridin-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;

(S)-1-[5-tert-butil-3-(2-cloro-piridin-3-ilmetil)-3H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;

(S)-1-[5-tert-butil-3-(2-metanosulfonil-bencil)-3H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;

(S)-1-[5-tert-butil-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;

(S)-1-[5-tert-butil-3-(1-ciclopropil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;

5-tert-butil-3-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-7-(3,3,4,4-tetra-fluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(3-cloro-piridin-2-ilmetil)-7-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-((R)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

(S)-1-(5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ol;

(R)-1-(5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ol;

(S)-1-(5-tert-butil-3-(2-(trifluormetil)bencil)-3H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ol;

(R)-1-(5-tert-butil-3-(2-(trifluormetil)bencil)-3H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ol;

(S)-1-(5-tert-butil-3-(2-(metilsulfonil)bencil)-3H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ol; y

(R)-1-(5-tert-butil-3-(2-(metilsulfonil)bencil)-3H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ol.

Los siguientes compuestos de la fórmula (I) son especialmente ventajosos:

(S)-1-(5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-3-ol;

(S)-1-[5-tert-butil-3-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-3H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;

(S)-1-[5-tert-butil-3-(3-cloro-piridin-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;

(S)-1-[5-tert-butil-3-(2-metanosulfonil-bencil)-3H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol; y

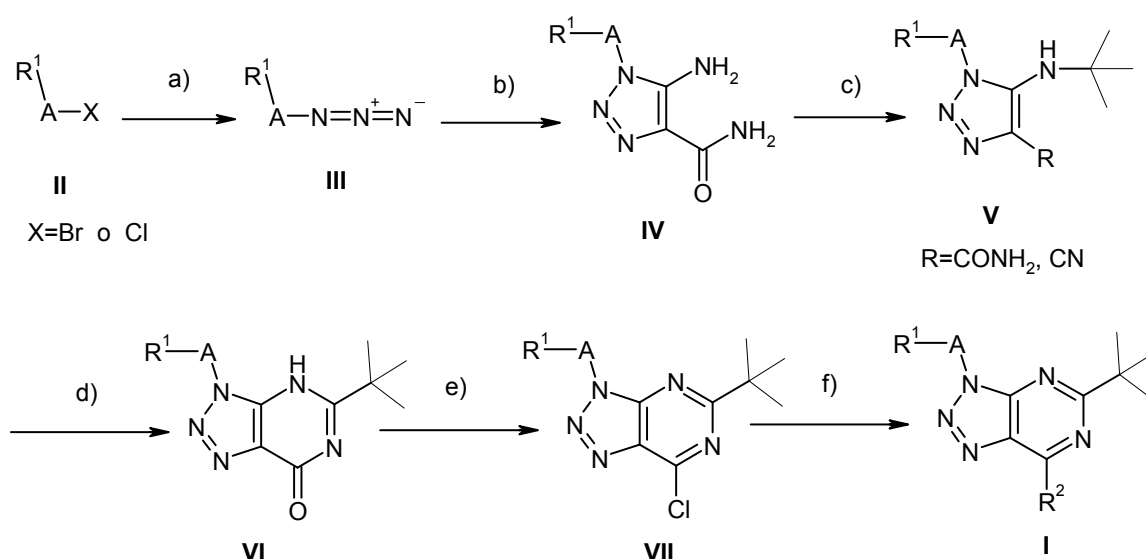
(S)-1-[5-tert-butil-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol.

El (S)-1-(5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]tri-azolo[4,5-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-3-ol es un compuesto especialmente ventajoso.

La obtención de los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención puede efectuarse 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 las condiciones requeridas para llevar a cabo las reacciones y purificaciones de los productos resultantes. Los sustituyentes y los índices empleados en la siguiente descripción de los procesos tienen los significados aquí definidos, a menos que se indique lo contrario. Con mayor detalle, los compuestos de la fórmula (I) pueden obtenerse por los métodos descritos a continuación, por los métodos descritos en los ejemplos o por métodos similares. Los expertos en química orgánica ya conocen las condiciones apropiadas para los pasos de reacción individuales. Además, en lo tocante a las condiciones de reacción descritas en la bibliografía técnica relativas a las reacciones des-

critas véase por ejemplo: 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 realizar las reacciones en presencia o ausencia de un disolvente. No hay limitaciones especiales en cuanto a la naturaleza del disolvente empleado, en el supuesto de que no tenga efectos adversos en la reacción ni en los reactivos que intervienen y de que disuelva a los reactivos, por lo menos en cierta medida. Las reacciones descritas pueden efectuarse en un amplio intervalo de temperaturas y la temperatura precisa de reacción no es crítica en esta invención. Es conveniente llevar a cabo 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, a saber la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos. Sin embargo, para obtener los compuestos intermedios y finales descritos puede ser suficiente habitualmente con un tiempo comprendido entre 0,5 horas y varios días. El orden de los pasos de reacción no se limita al representado en los esquemas, sin embargo, en función de los materiales de partida y de sus respectivas reactividades, el orden de los pasos de reacción podrá alterarse libremente. Los materiales de partida son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse por métodos similares a los aquí descritos, por métodos descritos en las referencias citadas en la descripción o en los ejemplos o por métodos ya conocidos de la técnica.

Esquema 1



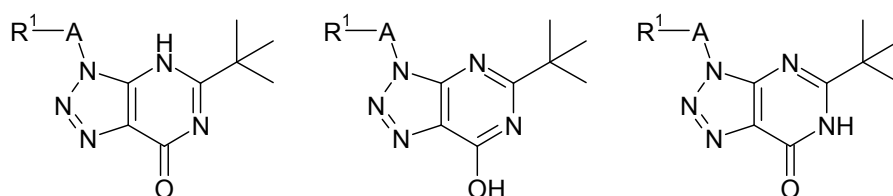
a) Los haluros II son productos comerciales o compuestos que pueden sintetizarse con arreglo a métodos ya conocidos de la técnica. Estos haluros II se hacen reaccionar de modo conveniente con azida sódica en un disolvente apropiado de tipo acetonitrilo, etanol o DMF para obtener los derivados azida III. Las condiciones alternativas preferidas implican el uso de disolventes del tipo DMA, NMP o DMSO, son todavía más preferidos el NMP y DMSO. En los disolventes apróticos polares del tipo NMP y DMSO, las alquilaciones pueden realizarse habitualmente a una temperatura más baja por ejemplo que en acetonitrilo, incluso entre temperatura ambiente y 40°C (tal es el caso por ejemplo del BnCl, 1-cloro-2-(clorometil)-benceno o PMB-Cl; esto dependerá obviamente de la reactividad de los haluros II) y por consiguiente proporcionará un mayor marco de seguridad para el proceso (atención: ya se sabe, como es obvio, que las azidas orgánicas son potencialmente peligrosas y tendrá que prestarse siempre una atención especial a la seguridad del proceso). La adición de agua puede ser beneficiosa porque aumenta la solubilidad de la azida sódica y proporciona perfiles cinéticos más robustos, ya que facilita la disolución de grumos duros de la NaN_3 . Puede conducir además a una mejor filtrabilidad de la mezcla reaccionante final de la azida. La filtración de la mezcla reaccionante puede ser necesaria por ejemplo cuando se efectúa la siguiente cicloadición en modo continuo en reactores de canales pequeños. La azida no se disuelve y su solución es mejor realizarla en el paso siguiente. Esto permite evitar además su aislamiento, que podría ocasionar problemas de seguridad.

b) Los derivados de triazol IV pueden obtenerse por una cicloadición [3+2] de los derivados azida III con la 2-cianoacetamida en presencia de una base apropiada, por ejemplo metóxido sódico o etóxido sódico, en un disolvente apropiado de tipo metanol, etanol o DMF. Las condiciones alternativas preferidas implican la reacción de la azida con la 2-cianoacetamida en disolventes del tipo NMP o DMSO, en presencia de hidróxido sódico. El proceso discontinuo se lleva a cabo normalmente entre temperatura ambiente y 50°C, con preferencia entre temperatura ambiente y 40°C (atención: tendrá que prestarse siempre una atención especial a la seguridad del proceso). El proceso de cicloadición puede llevarse también a cabo 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 temperatu-

ra de reacción puede elevarse por encima de 50°C, por ejemplo (pero sin limitarse a ello) entre 50°C y 90°C, con preferencia entre 60°C y 70°C.

c) Los derivados triazol V pueden obtenerse por acilación de los compuestos IV con un haluro de acilo en presencia de una base, por ejemplo la DIEA, DMAP, piridina y similares. Se ha observado la doble acilación y la formación de productos secundarios nitrilo. Estos pueden ser significativos, por ejemplo cuando se emplea la piridina como disolvente. Sin embargo, estos podrán minimizarse empleando como disolvente la DMA o NMP, con preferencia la DMA, en lugar de la piridina. Las condiciones preferidas incluyen la utilización de 1,0-2 equiv. de piridina y cloruro de pivaloilo, con preferencia de 1,0 a 1,5 equiv., con preferencia en torno a 1,5 equiv., a 50-100°C, con preferencia entre 75 y 85°C. Estos disolventes polares de punto de ebullición elevado permiten además abreviar el siguiente paso de ciclación, lo cual simplifica el proceso en gran manera.

d) Los derivados de triazolopirimidina VI pueden obtenerse por ciclación intramolecular del derivado triazol V en presencia de una base del tipo KHCO_3 , Na_2CO_3 y agua, con o sin disolvente, por ejemplo metanol, etanol, dioxano y tolueno. Las condiciones alternativas preferidas implican la utilización de la DMA o NMP como disolventes, con preferencia la DMA. La reacción puede realizarse en presencia de KHCO_3 entre 130 y 170°C, con preferencia entre 140 y 160°C. Los compuesto VI puede existir como tautómero o mezcla de tautómeros, por ejemplo:



e) Los cloruros VII pueden obtenerse por reacción de los compuestos VI 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-dietilanilina, lutidina o piridina. Las condiciones alternativas preferidas incluyen la utilización del reactivo de Vilsmeier como agente clorante. Puede también generarse “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. Estas condiciones permiten efectuar la reacción a una temperatura suave y evitar por ejemplo la neutralización del exceso de

POCl_3 después de la separación. El producto en bruto puede utilizarse para el paso siguiente.

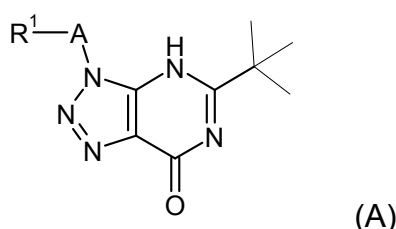
f) Los compuestos VII se hacen reaccionar de modo conveniente con varios nucleófilos, en especial con aminas, en presencia de una base apropiada, por ejemplo la trietilamina, DIEA o DBU, en un disolvente apropiado de tipo acetonitrilo, metanol, tolueno o DMF, formándose los derivados triazolo-pirimidina I. Si el nucleófilo es un alcohol, la reacción puede realizarse empleando una base, por ejemplo el hidruro sódico, en un disolvente del tipo DMF, con preferencia a una temperatura entre 0°C y 50°C o aplicando otras condiciones que los expertos ya conocen, para conseguir los éteres I.

Los derivados pueden ser los compuestos finales, sin embargo y con preferencia cuando $\text{R}^1\text{-A}$ = un grupo bencilo sustituido, por ejemplo el p-metoxibencilo, estos grupos podrán eliminarse con TFA, CAN, por hidrogenación y métodos similares para lograr los derivados I ($\text{R}^1\text{-A} = \text{H}$). Si $\text{R}^1\text{-A}$ = bencilo, esta opción constituye una alternativa adecuada de grupo protector. Evita el empleo de PMB-Cl (para la obtención del correspondiente compuesto intermedio azida III), del que ya se sabe que tiene algunos problemas de estabilidad térmica (véase, por ejemplo Organic Process Research & Development 9, 1009-1012, 2005) y calidades variables, según el suministrador. El grupo bencilo puede eliminarse en condiciones estándar de hidrogenólisis, también por ejemplo en presencia de ácidos. Si se emplea el HCl, entonces los derivados I ($\text{R}^1\text{-A} = \text{H}$) pueden aislarse potencialmente en forma de sales.

El derivado triazol I ($\text{R}^1\text{-A} = \text{H}$) se hace reaccionar de modo conveniente con un haluro (o sulfonato) en presencia de una base apropiada, por ejemplo la DIEA, DBU, K_2CO_3 o Cs_2CO_3 , en un disolvente del tipo DMF, dioxano o tolueno, o como alternativa con un alcohol en 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 THF, DCM, tolueno, para obtener los derivados finales de triazolo-pirimidina I.

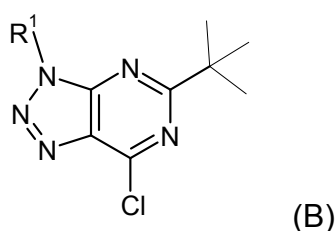
La invención se refiere también a un proceso de obtención de un compuesto de la fórmula (I) que consiste en una de las reacciones siguientes:

(a) la reacción de un compuesto de la fórmula (A), un tautómero del mismo o una mezcla de tautómeros del mismo, en particular los definidos anteriormente



en presencia de un reactivo halogenante y opcionalmente con una base; o

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



en presencia de NHR^3R^4 y opcionalmente con una base;

en las que A, R^1 , R^3 y R^4 tienen los significados definidos anteriormente.

En el paso (a), la base es por ejemplo la N,N-dietil-anilina, lutidina o piridina.

Los expertos en química orgánica ya conocen los reactivos halogenantes. Son reactivos halogenantes especiales los reactivos clorantes. Son ejemplos de reactivos halogenantes el POCl_3 , SOCl_2 , $(\text{COCl})_2$ o el reactivo de Vilsmeier. El POCl_3 y el reactivo de Vilsmeier son reactivos halogenantes especiales, útiles para el proceso de la invención.

En el paso (b), la base es por ejemplo la trietilamina, DIEA o DBU.

En el paso (b) puede utilizarse un disolvente, que puede elegirse por ejemplo entre acetonitrilo, metanol, tolueno y DMF.

Un compuesto de la fórmula (I) obtenido con arreglo a un proceso de la invención es también objeto de la invención.

La invención se refiere además a un compuesto de la fórmula (I) para el uso de sustancia terapéuticamente activa.

La invención se refiere además a una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula (I) y un vehículo terapéuticamente inerte.

El uso de un compuesto de la fórmula (I) para el tratamiento o profilaxis del dolor, en particular del dolor crónico, aterosclerosis, regulación de la masa ósea, inflamación, isquemia, lesión de reperfusión, fibrosis sistémica, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis renal, nefropatía crónica de injerto ajeno, fallo cardíaco congestivo, infarto de miocardio, esclerosis sistémica, glomerulonefropatía, lesión térmica, quemaduras, cicatrices hipertróficas, queloides, gingivitis con pirexia, cirrosis hepática o tumores es otro objeto de la invención.

El uso de un compuesto de la fórmula (I) para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento o profilaxis del dolor, en particular dolor crónico, aterosclerosis, regulación de la masa ósea, inflamación, isquemia, lesión de reperfusión, fibrosis sistémica, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis renal, nefropatía crónica de injerto ajeno, fallo cardíaco congestivo, infarto de miocardio, esclerosis sistémica, glomerulonefropatía, lesión térmica, quemaduras, cicatrices hipertróficas, queloides, gingivitis con pirexia, cirrosis hepática o tumores es otro objeto de la invención.

La invención se refiere también a un compuesto de la fórmula (I) para el tratamiento o profilaxis de dolor, en particular dolor crónico, aterosclerosis, regulación de la masa ósea, inflamación, isquemia, lesión de reperfusión, fibrosis sistémica, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis renal, nefropatía crónica de injerto ajeno, fallo cardíaco congestivo, infarto de miocardio, esclerosis sistémica, glomerulonefropatía, lesión térmica, quemaduras, cicatrices hipertróficas, queloides, gingivitis con pirexia, cirrosis hepática o tumores.

El uso de la 3-[(2-clorofenil)metil]-5-(1,1-dimetil-etil)-7-(4-morfolinil)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidina o N-ciclopropil-5-(1,1-dimetiletil)-3-(fenilmetil)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidina-7-amina, en particular la 3-[(2-clorofenil)metil]-5-(1,1-dimetiletil)-7-(4-morfolinil)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidina, para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento o profilaxis del dolor, en particular dolor crónico, aterosclerosis, regulación de la masa ósea, inflamación, isquemia, lesión de reperfusión, fibrosis sistémica, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis renal, nefropatía crónica de injerto ajeno, fallo cardíaco congestivo, infarto de miocardio, esclerosis sistémica, glomerulonefropatía, lesión térmica, quemaduras, cicatrices hipertróficas, queloides, gingivitis con pirexia, cirrosis hepática o tumores es otro objeto de la invención.

La invención se refiere también a la 3-[(2-clorofenil)-metil]-5-(1,1-dimetiletil)-7-(4-morfolinil)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidina o N-ciclopropil-5-(1,1-dimetiletil)-3-(fenilmetil)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidina-7-amina, en particular 3-[(2-clorofenil)metil]-5-(1,1-dimetiletil)-7-(4-morfolinil)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidina, para el tratamiento o profilaxis del dolor, en particular dolor crónico, aterosclerosis, regulación de la masa ósea, inflamación, isquemia, lesión de reperfusión, fibrosis sistémica, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis renal, nefropatía crónica de injerto ajeno, fallo cardíaco congestivo, infarto de miocardio, esclerosis sistémica, glomerulonefropatía, lesión térmica, quemaduras, cicatrices hipertróficas, queloides, gingivitis con pirexia, cirrosis hepática o tumores.

La invención se refiere 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 hepática o tumores, 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 hepática o tumores, 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 hepática o tumores, regulación de la masa ósea, neurodegeneración, apoplejía, ataque isquémico transitorio o uveítis; y

un método 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 hepática o tumores, regulación de la masa ósea, neurodegeneración, apoplejía, ataque isquémico transitorio o uveítis, dicho método consiste en administrar una cantidad eficaz de un 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, lesión de reperfusión, fibrosis hepática o fibrosis renal, en particular isquemia o lesión de reperfusión.

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

Otro objeto de la invención es un método para el tratamiento o profilaxis del dolor, en particular dolor crónico, aterosclerosis, regulación de la masa ósea, inflamación, isquemia, lesión de reperfusión, fibrosis sistémica, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis renal, nefropatía crónica de injerto ajeno, fallo cardíaco congestivo, infarto de miocardio, esclerosis sistémica, glomerulonefropatía, lesión térmica, quemaduras, cicatrices hipertróficas, queloides, gingivitis con pirexia,

cirrosis hepática o tumores, dicho método consiste en administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) a un paciente que lo necesite.

Otra forma de ejecución de la invención proporciona composiciones farmacéuticas o medicamentos que contienen los compuestos de la invención y un vehículo, diluyente o excipiente terapéuticamente inerte, así como métodos de empleo de los compuestos de la invención para fabricar dichas composiciones y medicamentos. En un ejemplo, los compuestos de la fórmula (I) pueden formularse mezclándolos a temperatura ambiente, un pH adecuado y 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 la forma de administración galénica. El pH de la formulación dependerá principalmente del uso concreto y la concentración del compuesto, pero se situará con preferencia entre aprox. 3 y 8. En un ejemplo, un compuesto de la fórmula (I) se formula con 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, de formulación liofilizada o de 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 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).

La invención se ilustra a continuación con los siguientes ejemplos, cuyo carácter no es limitante.

Ejemplos

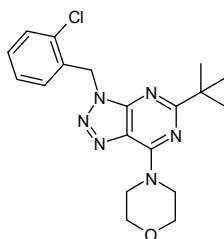
Abreviaturas

EM = espectrometría de masas; CAN = nitrato amónico-cérico; Ac = acetilo; DIEA = N,N-diisopropiletilamina; DBU = 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno; DMF = dimetilformamida; HPLC = LC = cromatografía de líquidos de alta eficacia; THF = tetrahidrofurano; TFA = ácido trifluoracético; Ph = fenilo; DCM = diclorometano; BnN₃ = bencil-azida; CSTR = reactor de agitación continua.

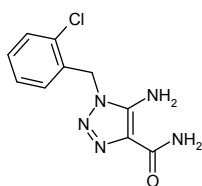
La separación quiral del 1-(3-bencil-5-tert-butil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metil-pirrolidin-3-ol (ejemplo 221, paso a) permite obtener los correspondientes derivados R y S enantioméricamente puros. Sin embargo está todavía pendiente la asignación estereoquímica inequívoca. Por consiguiente no se ha efectuado la asignación estereoquímica de los compuestos de los ejemplos 221-230 enantioméricamente puros.

Ejemplo 1

5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-morfolin-4-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



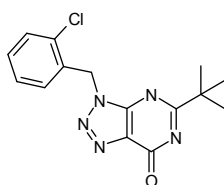
a) 5-amino-1-(2-clorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



En atmósfera de N_2 se mantiene en ebullición a reflujo una mezcla del 1-(bromometil)-2-clorobenceno (5 g, 24,3 mmoles), la azida sódica (2,37 g, 36,5 mmoles) y el acetonitrilo (48,7 ml) durante 3 h. Se filtra la mezcla y se concentra con vacío. Se diluye el residuo en DCM, se lava con H_2O y salmuera, se seca con Na_2SO_4 y se concentra con vacío, obteniéndose el 1-(azidometil)-2-clorobenceno en bruto. Se emplea el residuo para la reacción siguiente sin más purificación.

En atmósfera de N_2 se mantiene en ebullición a reflujo una mezcla del anterior residuo en bruto, la 2-cianoacetamida (1,82 g, 21,7 mmoles), etanolato sódico (1,47 g, 21,7 mmoles) y etanol (43,3 ml) durante 3 h. Se concentra la mezcla con vacío, se diluye con AcOH acuoso 4M y se filtra. Se lava el residuo con H_2O y se seca con vacío, obteniéndose la 5-amino-1-(2-clorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida en forma de sólido amarillo pálido (5,10 g, 94% en 2 pasos). EM (m/e): 252,1 (MH^+).

b) 5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo-[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona



En atmósfera de N_2 se agita a $80^\circ C$ durante 2 h una mezcla de la 5-amino-1-(2-clorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (2 g, 7,95 mmoles), el cloruro de pivaloilo (1,47 ml, 11,9 mmoles) y piridina (3,98 ml). Después se añade a la mezcla reaccionante hidróxido sódico acuoso 8M (2,98 ml, 23,8 mmoles) y metanol

(3,98 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 80°C durante 2 h, se vierte sobre HCl acuoso 1M, se extrae con éter de dietilo, se lava con HCl 2M, agua y salmuera, se seca con Na₂SO₄ y se concentra con vacío, obteniéndose una mezcla de la 1-(2-clorobencil)-5-pivalamido-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida y la N-(1-(2-clorobencil)-4-ciano-1H-1,2,3-triazol-5-il)pivalamida en bruto. Se emplea el residuo para la reacción siguiente sin más purificación.

Se mantiene en ebullición a reflujo durante 18 h una mezcla del anterior residuo en bruto, el KHCO₃ (3,00 g, 30,0 mmoles) y H₂O (60,0 ml). Se vierte la mezcla reaccionante sobre HCl acuoso 1M, se extrae con EtOAc, se lava con salmuera, se seca con Na₂SO₄ y se concentra con vacío. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía flash (gel de sílice, EtOAc del 10% al 70% en heptano), obteniéndose la 5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona en forma de sólido blanco (1,03 g, 41% en 2 pasos). EM (m/e): 318,2 (MH⁺).

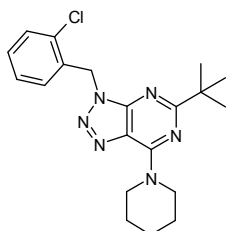
c) 5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-morfolin-4-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina

En atmósfera de N₂ se mantiene en ebullición a reflujo una mezcla de la 5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona (12,3 mg, 38,7 µmoles), la N,N-dietilanilina (12,3 µl, 77,4 µmoles) en POCl₃ (250 µl, 2,73 mmoles) durante 3 h. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío, se diluye con EtOAc, se lava con H₂O fría y salmuera, se seca con Na₂SO₄ y se concentra con vacío, obteniéndose la 5-tert-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina en bruto. Se emplea el residuo para la reacción siguiente sin más purificación.

Se agita a temperatura ambiente durante una noche una mezcla del anterior residuo en bruto, la morfolina (6,77 µl, 77,4 µmoles), la DIEA (13,5 µl, 77,4 µmoles) y acetonitrilo (200 µl). Se purifica directamente la mezcla reaccionante por HPLC preparativa (columna: Gemini 5 µm C18 110A 75 x 30 mm; fase móvil: agua (+ 0,05% de Et₃N): acetonitrilo de 50:50% a 5:95%; longitud de onda: 254 nm; caudal: 30 ml/min.), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo (5,8 mg, 39% en 2 pasos). EM (m/e): 387,3 (MH⁺).

Ejemplo 2

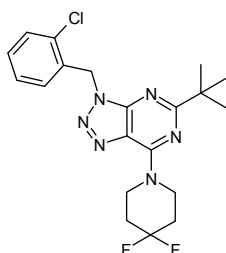
5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-piperidin-1-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-morfolin-4-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 1, paso c) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y la piperidina y se aísla en forma de sólido ligeramente amarillo (10,0 mg, 55%). EM (m/e): 385,4 (MH⁺).

Ejemplo 3

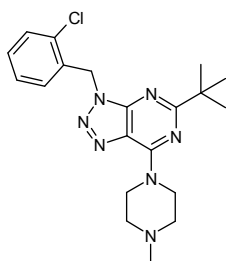
5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d] pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-morfolin-4-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 1, paso c) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el clorhidrato de la 4,4-difluoropiperidina y se aísla en forma de goma ligeramente amarilla (10,9 mg, 55%). EM (m/e): 421,4 (MH⁺).

Ejemplo 4

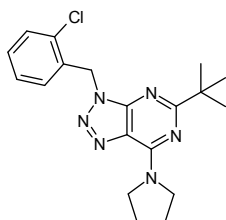
5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-(4-metil-piperazin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d] pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-morfolin-4-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 1, paso c) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y la 1-metilpiperazina y se aísla en forma de sólido ligeramente amarillo (13,4 mg, 71%). EM (m/e): 400,4 (MH^+).

Ejemplo 5

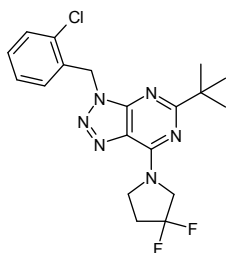
5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-pirrolidin-1-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-morfolin-4-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 1, paso c) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y la pirrolidina y se aísla en forma de sólido blanco (12,4 mg, 71%). EM (m/e): 371,4 (MH^+).

Ejemplo 6

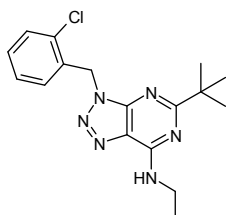
5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-morfolin-4-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 1, paso c) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el clorhidrato de la 3,3-difluorpirrolidina y se aísla en forma de goma incolora (13,3 mg, 69%). EM (m/e): 407,4 (MH^+).

Ejemplo 7

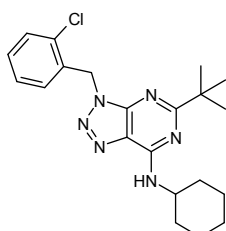
[5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo-[4,5-d]pirimidin-7-il]-etil-
amina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-morfolin-4-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 1, paso c) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el clorhidrato de la etanamina y se aísla en forma de sólido blanco (1,1 mg, 7%). EM (m/e): 345,3 (MH⁺).

Ejemplo 8

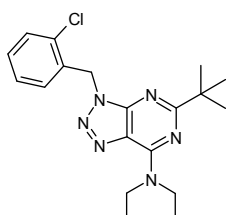
[5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo-[4,5-d]pirimidin-7-il]-
ciclohexil-amina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-morfolin-4-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 1, paso c) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y la ciclohexano-amina y se aísla en forma de sólido ligeramente amarillo (3,8 mg, 20%). EM (m/e): 399,4 (MH⁺).

Ejemplo 9

[5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo-[4,5-d]pirimidin-7-il]-dietil-
amina

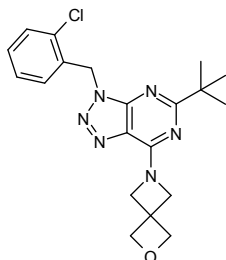


De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-morfolin-4-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 1, paso

c) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y la dietilamina y se aísla en forma de goma incolora (11,5 mg, 65%). EM (m/e): 373,4 (MH^+).

Ejemplo 10

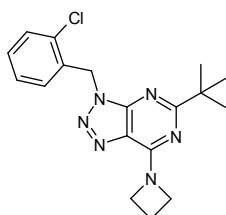
5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-(2-oxa-6-azaespiro-[3.3]hept-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-morfolin-4-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 1, paso c) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el oxalato del 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano y se aísla en forma de sólido blanco (10,8 mg, 57%). EM (m/e): 399,4 (MH^+).

Ejemplo 11

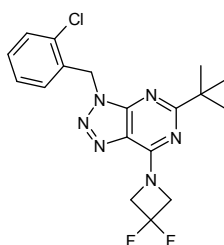
7-azetidin-1-il-5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-morfolin-4-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 1, paso c) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y la azetidina y se aísla en forma de sólido blanco (9,8 mg, 52%). EM (m/e): 357,3 (MH^+).

Ejemplo 12

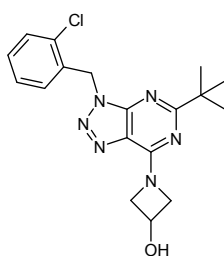
5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-(3,3-difluor-azetidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-morfolin-4-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 1, paso c) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el clorhidrato de la 3,3-difluorazetidina y se aísla en forma de goma ligeramente amarilla (11,9 mg, 64%). EM (m/e): 393,4 (MH^+).

Ejemplo 13

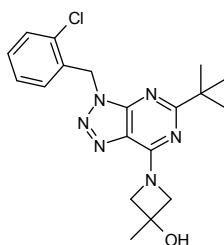
1-[5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo-[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-azetidin-3-ol



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-morfolin-4-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 1, paso c) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el clorhidrato de la azetidin-3-ol y se aísla en forma de sólido ligeramente amarillo (8,0 mg, 46%). EM (m/e): 373,4 (MH^+).

Ejemplo 14

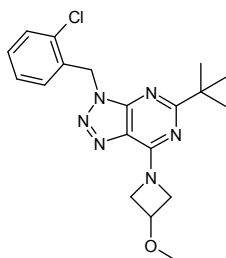
1-[5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo-[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-azetidin-3-ol



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-morfolin-4-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 1, paso c) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el clorhidrato del azetidin-3-ol y se aísla en forma de sólido blanco (10,3 mg, 56%). EM (m/e): 387,4 (MH⁺).

Ejemplo 15

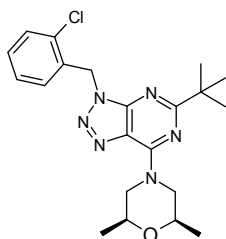
5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-(3-metoxi-azetidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d] pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-morfolin-4-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 1, paso c) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el clorhidrato de la 3-metoxiazetidina y se aísla en forma de sólido blanco (11,0 mg, 60%). EM (m/e): 387,4 (MH⁺).

Ejemplo 16

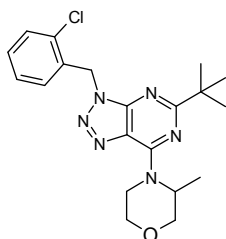
5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-((2R,6S)-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-morfolin-4-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 1, paso c) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y la (2S,6R)-2,6-dimetilmorfolina y se aísla en forma de sólido blanco (13,1 mg, 67%). EM (m/e): 415,5 (MH⁺).

Ejemplo 17

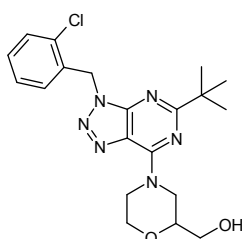
5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-(3-metil-morfolin-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d] pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-morfolin-4-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 1, paso c) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y la 3-metilmorfolina y se aísla en forma de goma ligeramente amarilla (12,7 mg, 67%). EM (m/e): 401,5 (MH⁺).

Ejemplo 18

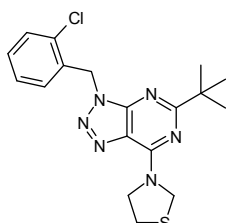
{4-[5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo-[4,5-d]pirimidin-7-il]-morfolin-2-il}-metanol



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-morfolin-4-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 1, paso c) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el morfolin-2-ilmetanol y se aísla en forma de goma ligeramente amarilla (11,8 mg, 60%). EM (m/e): 417,5 (MH⁺).

Ejemplo 19

5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-tiazolidin-3-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina

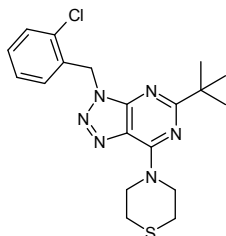


De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-morfolin-4-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 1, paso

c) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y la tiazolidina y se aísla en forma de goma ligeramente amarilla (10,6 mg, 58%). EM (m/e): 389,4 (MH^+).

Ejemplo 20

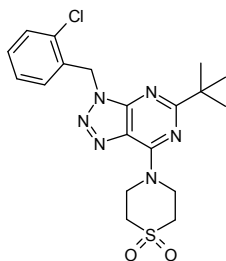
5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-tiomorfolin-4-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d] pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-morfolin-4-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 1, paso c) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y la tiomorfolina y se aísla en forma de goma ligeramente amarilla (10,2 mg, 54%). EM (m/e): 403,4 (MH^+).

Ejemplo 21

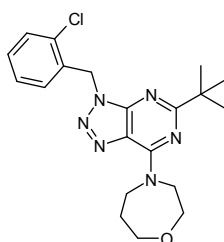
5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-(1,1-dioxo-1λ6-tio-morfolin-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-morfolin-4-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 1, paso c) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el 1,1-dióxido de la tiomorfolina y se aísla en forma de sólido blanco (13,5 mg, 66%). EM (m/e): 435,4 (MH^+).

Ejemplo 22

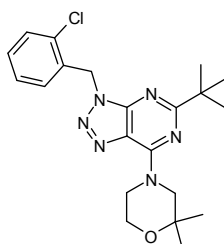
5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-[1,4]oxazepan-4-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d] pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-morfolin-4-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 1, paso c) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el clorhidrato del 1,4-oxazepano y se aísla en forma de goma blanca (12,0 mg, 63%). EM (m/e): 401,5 (MH⁺).

Ejemplo 23

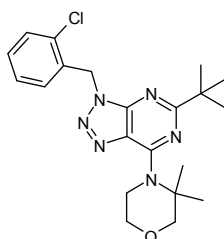
5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-(2,2-dimetil-morfolin-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-morfolin-4-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 1, paso c) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y la 2,2-dimetilmorfolina y se aísla en forma de goma incolora (13,7 mg, 70%). EM (m/e): 415,4 (MH⁺).

Ejemplo 24

5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-(3,3-dimetil-morfolin-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina

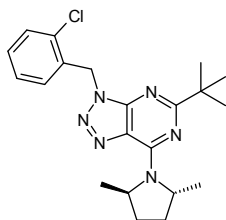


De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-morfolin-4-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 1, paso c) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-cloro-3-(2-

clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y la 3,3-dimetilmorfolina y se aísla en forma de goma incolora (12,5 mg, 64%). EM (m/e): 415,4 (MH⁺).

Ejemplo 25

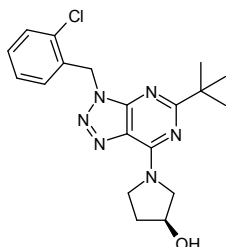
5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-((2R,5R)-2,5-dimetil-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-morfolin-4-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 1, paso c) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y la (2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidina y se aísla en forma de goma incolora (11,2 mg, 60%). EM (m/e): 399,4 (MH⁺).

Ejemplo 26

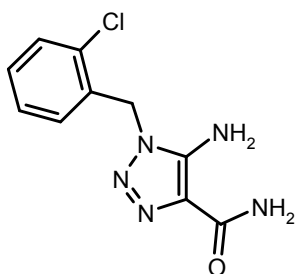
(S)-1-[5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-3H-[1,2,3]tri-azolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-morfolin-4-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 1, paso c) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el (S)-pirrolidin-3-ol y se aísla en forma de goma incolora (12,5 mg, 69%). EM (m/e): 387,3 (MH⁺).

Condiciones alternativas

Paso 1: 5-amino-1-[(2-clorofenil)metil]triazol-4-carboxamida

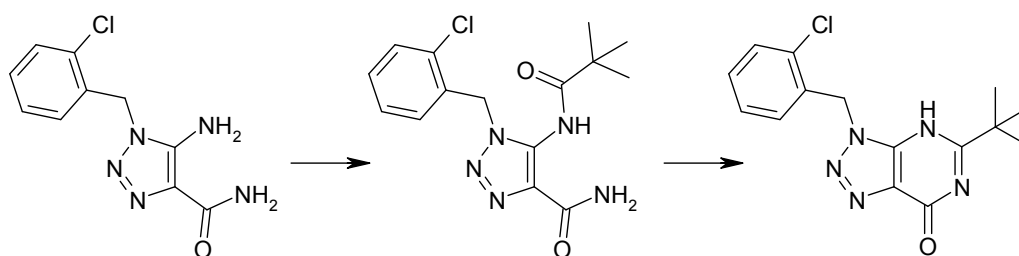


En un reactor se introduce la azida sódica (3,36 g, 51,1 mmoles, 1,05 eq.), después el DMSO (35,2 g, 32,0 ml) y la base de Hunig (642 mg, 868 μ l, 4,87 mmoles, 0,1 eq.). Se agita la suspensión a 25°C durante 10 min. Se añade por goteo el 1-cloro-2-(clorometil)benceno (8 g, 6,29 ml, 48,7 mmoles, 1,00 eq.) durante 60 min. (Tr = 25°C) y se agita a 25°C hasta que finalice la reacción (< 2 h). Se trata la suspensión blanca resultante con agua (1,6 g, 1,6 ml) y se agita a t.amb. durante 45 min. Se filtra la suspensión y se lava la torta del filtro con DMSO (17,6 g, 16,0 ml), formándose una solución incolora del 1-(azidometil)-2-cloro-benceno.

En un reactor aparte se introducen el DMSO (17,6 g, 16,0 ml) y después NaOH acuoso del 32% (6,09 g, 4,51 ml, 48,7 mmoles, 1,0 eq.) y agua (5,00 g, 5,00 ml). Se añade por goteo a 25°C durante 15 min una solución formada por la 2-ciano-acetamida (6,2 g, 73,0 mmoles, 1,50 eq.) y el DMSO (17,6 g, 16,0 ml).

Se añade por goteo a 25°C durante 4 h la solución de la azida preparada previamente. Después de un período adicional de reacción de 15 h se añade agua (120 g, 120 ml) por goteo durante 10 min (reacción exotérmica). Se enfría la suspensión resultante a 0°C. después de 1 h 30 a 0°C se filtra la suspensión. Se lava la torta del filtro con agua (40,0 g, 40,0 ml) y se seca a presión reducida 50°C/5 mbares hasta peso constante, obteniéndose 10,87 g del compuesto epigrafiado en forma de polvo blanco. EM (m/e): 251,9 (MH⁺).

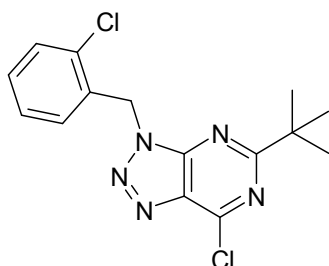
Paso 2: 5-tert-butil-3-[(2-clorofenil)metil]-4H-tri-azolo[4,5-d]pirimidin-7-ona



Se suspende la 5-amino-1-(2-clorobencil)-1H-1,2,3-tri-azol-4-carboxamida (10,80 g, 42,9 mmoles, 1,00 eq.) en N,N-dimetilacetamida (50,2 g, 54,0 ml). Se añade la piridina (5,1 g, 5,19 ml, 64,4 mmoles, 1,5 eq.) y después el cloruro de

pivaloílo (7,84 g, 8,00 ml, 64,4 mmoles, 1,5 eq.) y se calienta la mezcla reaccionante aprox. a 80°C. Después de 3 h de reacción (y conversión completa del material de partida en el compuesto intermedio) se añade el KHCO_3 (21,6 g, 215 mmoles, 5,00 eq.) y se calienta la suspensión a $T_j = 155^\circ\text{C}$ durante 24 h para convertir el compuesto intermedio 1-[(2-clorofenil)metil]-5-(2,2-dimetilpropanoilamino)triazol-4-carboxamida en el producto. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb. y se le añade agua (254 g, 254 ml) por goteo durante 30 min. se enfría la suspensión marrón a 0°C, se agita durante 1 h 30 min y se filtra. Se lava la torta del filtro con agua (43,2 g, 43,2 ml) y se seca a 50°C/5 mbares, generándose 11 g del compuesto epigrafiado en forma de polvo blanco mate. EM (m/e): 318,0 (MH+).

Paso 3: 5-tert-butil-7-cloro-3-[(2-clorofenil)metil]-triazolo[4,5-d]pirimidina



Se introducen en un reactor la DMF (10,1 g, 10,7 ml, 139 mmoles, 4,14 eq.) y el diclorometano (113 g, 85,6 ml) y se calienta la solución a 35°C. Se añade el cloruro de oxalilo (8,66 g, 5,86 ml, 66,9 mmoles, 2 eq.) durante 1 h a 35°C. Después de 45 min a 35°C se añade a 35°C durante 15 min una solución ligeramente turbia de la 5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona (10,7 g, 33,4 mmoles, 1,00 eq.) en diclorometano (32 ml) y DMF (2 ml).

Después de 4 h a 35°C se enfría la mezcla reaccionante a t.amb. y se añade lentamente sobre una solución acuosa semisaturada fría (0-5°C) de NaHCO_3 (160 ml). Se separa la fase orgánica y se lava con agua (119 g, 119 ml) y una solución acuosa semisaturada de NaCl (119 ml). Se seca la fase orgánica con MgSO_4 , se concentra en el rotavapor y se seca a 50°C/10 mbares, generándose 10,89 g del compuesto epigrafiado en forma de aceite, que solidifica en reposo, obteniéndose a sólido ligeramente amarillo. EM (m/e): 335,9 (MH+).

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

Se disuelve la 5-tert-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (10 g, 29,7 mmoles, 1,00 eq.) en acetonitrilo (54,6 g, 70,0 ml). Se añade por goteo durante 5-10 min la N-etildiisopropilamina (7,84 g, 10,3 ml, 59,5 mmoles, 2 eq.). Pasados 10 min a t.amb. se añade por goteo durante 30 min a 20°C una solución del (S)-pirrolidin-3-ol (2,94 g, 2,8 ml, 32,7 mmoles, 1,1 eq.) en acetonitrilo (2,27 g, 2,91 ml). Después de 2 h 30 de reacción se añade tolueno (86,5 g, 100 ml) y se concentra la mezcla reaccionante a presión reducida para eliminar la mayor parte del acetonitrilo. Se añade una solución acuosa de ácido cítrico al 10% (100 ml). Se separa la fase acuosa y se extrae con tolueno (86,5 g, 100 ml). Se lavan las fases orgánicas sucesivamente con una solución acuosa semisaturada de NaHCO₃ (50 ml) y una solución acuosa semisaturada de NaCl (50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄ y se concentran en el rotavapor a 45°C/10 mbares. Se recoge el producto en bruto en etanol (150 ml) y se concentra a presión reducida. Se repite esta operación dos veces con el fin de eliminar el tolueno, obteniéndose 11,1 g del compuesto epigrafiado en bruto en forma de sólido/espuma ligeramente amarillo.

El producto puede cristalizarse, por ejemplo, en tolueno/heptano o acetona/agua.

Cristalización en tolueno / n-heptano

Se disuelve 1,0 g del producto en bruto a temperatura ambiente en 4 ml de tolueno. Después se añaden en una porción 8 ml de n-heptano. Se siembran en la solución transparente de color ligeramente amarillo unos cristales que se han obtenido por cristalización en tolueno/n-heptano en un tubo de ensayo. La cristalización se inicia lentamente. Después de 1 h a t.amb. se filtra la suspensión blanca. Se lava la torta del filtro con n-heptano y se seca a presión reducida (5-10 mbares) a 50°C durante una noche y después a 80°C durante 8 h, obteniéndose 0,9 g del compuesto epigrafiado.

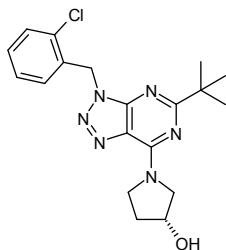
Cristalización en acetona / agua

Se disuelven 5,5 g del producto en bruto a temperatura ambiente en 30 ml de acetona. Después se añaden 13,6 ml de agua en una porción. Se siembran en la solución transparente de color ligeramente amarillo unos cristales que se han obtenido por cristalización en acetona/agua en un tubo de ensayo. La cristalización se inicia lentamente. Después de agitar a t.amb. durante una noche se enfría

la suspensión blanca a 0°C, se agita a 0°C durante 2 h y se filtra. Se lava la torta del filtro con una mezcla fría 1:1 de acetona/agua y se seca a 80°C a presión reducida, obteniéndose 4,9 g del compuesto epigrafiado.

Ejemplo 27

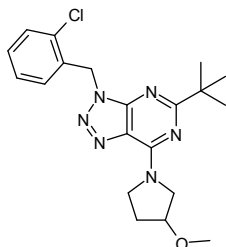
(R)-1-[5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-3H-[1,2,3]tri-azolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-morfolin-4-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 1, paso c) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el (R)-pirrolidin-3-ol y se aísla en forma de goma incolora (11,6 mg, 64%). EM (m/e): 387,3 (MH⁺).

Ejemplo 28

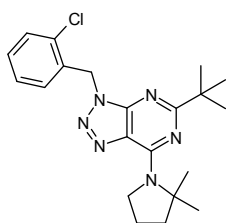
5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-(3-metoxi-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d] pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-morfolin-4-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 1, paso c) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el clorhidrato de la 3-metoxipirrolidina y se aísla en forma de goma incolora (13,2 mg, 70%). EM (m/e): 401,4 (MH⁺).

Ejemplo 29

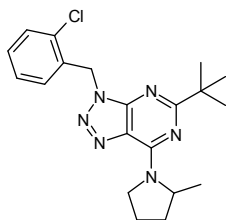
5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-(2,2-dimetil-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d] pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-morfolin-4-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 1, paso c) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y la 2-metilpirrolidina y se aísla en forma de sólido blanco (13,2 mg, 70%). EM (m/e): 399,4 (MH⁺).

Ejemplo 30

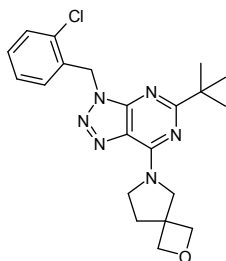
5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-(2-metil-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d] pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-morfolin-4-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 1, paso c) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y la 2-metilpirrolidina y se aísla en forma de sólido blanco (13,0 mg, 70%). EM (m/e): 385,4 (MH⁺).

Ejemplo 31

5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-(2-oxa-6-azaespiro-[3.4]oct-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina

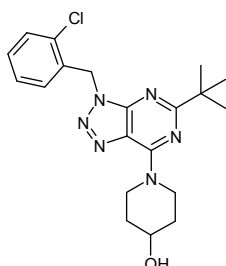


De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-morfolin-4-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 1, paso c) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el oxalato del 2-oxa-6-

azaespiro[3.4]octano y se aísla en forma de goma incolora (2,6 mg, 13%). EM (m/e): 413,4 (MH⁺).

Ejemplo 32

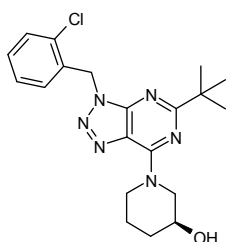
1-[5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo-[4,5-d]pirimidin-7-il]-piperidin-4-ol



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-morfolin-4-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 1, paso c) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el piperidin-4-ol y se aísla en forma de goma ligeramente amarilla (12,6 mg, 67%). EM (m/e): 401,4 (MH⁺).

Ejemplo 33

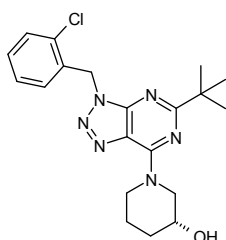
(S)-1-[5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-3H-[1,2,3]tri-azolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-piperidin-3-ol



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-morfolin-4-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 1, paso c) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el clorhidrato del (S)-piperidin-3-ol y se aísla en forma de goma ligeramente amarilla (13,3 mg, 70%). EM (m/e): 401,4 (MH⁺).

Ejemplo 34

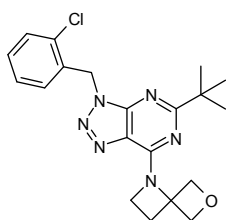
(R)-1-[5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-3H-[1,2,3]tri-azolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-piperidin-3-ol



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-morfolin-4-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 1, paso c) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el clorhidrato del (R)-piperidin-3-ol y se aísla en forma de goma incolora (8,3 mg, 44%). EM (m/e): 401,4 (MH⁺).

Ejemplo 35

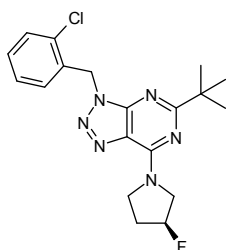
5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-(6-oxa-1-azaespiro-[3.3]hept-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-morfolin-4-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 1, paso c) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el oxalato del 6-oxa-1-azaespiro[3.3]heptano y se aísla en forma de goma ligeramente amarilla (12,5 mg, 65%). EM (m/e): 399,4 (MH⁺).

Ejemplo 36

5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-((S)-3-fluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d] pirimidina

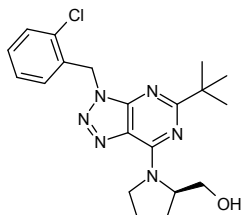


De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-morfolin-4-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 1, paso c) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-cloro-3-(2-

clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el clorhidrato de la (S)-3-fluorpirrolidina y se aísla en forma de sólido ligeramente amarillo (16,5 mg, 90%). EM (m/e): 389,4 (MH⁺).

Ejemplo 37

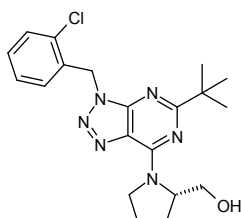
{{(R)-1-[5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-3H-[1,2,3]tri-azolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-2-il}-metanol



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-morfolin-4-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 1, paso c) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el (R)-pirrolidin-2-ilmetanol y se aísla en forma de goma ligeramente amarilla (14,2 mg, 75%). EM (m/e): 401,4 (MH⁺).

Ejemplo 38

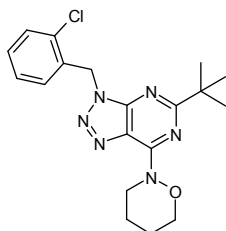
{{(S)-1-[5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-3H-[1,2,3]tri-azolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-2-il}-metanol



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-morfolin-4-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 1, paso c) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el (S)-pirrolidin-2-ilmetanol y se aísla en forma de goma ligeramente amarilla (14,6 mg, 77%). EM (m/e): 401,4 (MH⁺).

Ejemplo 39

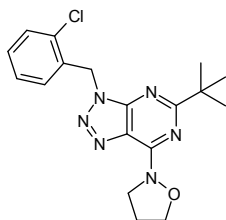
5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-[1,2]oxazinan-2-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-morfolin-4-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 1, paso c) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el [1,2]oxazinano y se aísla en forma de goma ligeramente amarilla (13,6 mg, 75%). EM (m/e): 387,4 (MH⁺).

Ejemplo 40

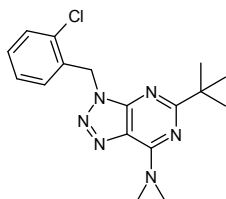
5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-isoxazolidin-2-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-morfolin-4-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 1, paso c) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el clorhidrato de la isoxazolidina y se aísla en forma de sólido blanco (13,1 mg, 74%). EM (m/e): 373,4 (MH⁺).

Ejemplo 41

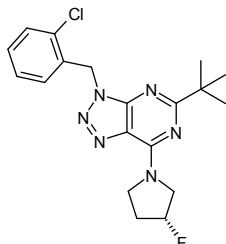
7-aziridin-1-il-5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-morfolin-4-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 1, paso c) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y la aziridina y se aísla en forma de sólido blanco (4,9 mg, 30%). EM (m/e): 343,3 (MH⁺).

Ejemplo 42

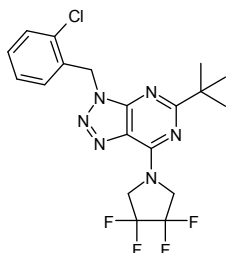
5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-((R)-3-fluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d] pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-morfolin-4-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 1, paso c) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el clorhidrato de la (R)-3-fluorpirrolidina y se aísla en forma de goma ligeramente amarilla (9,8 mg, 54%). EM (m/e): 389,4 (MH⁺).

Ejemplo 43

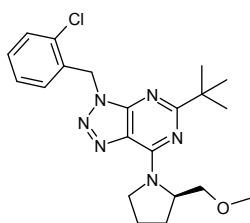
5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-(3,3,4,4-tetrafluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-morfolin-4-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 1, paso c) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el clorhidrato de la 3,3,4,4-tetrafluorpirrolidina y se aísla en forma de goma ligeramente amarilla (12,6 mg, 60%). EM (m/e): 443,4 (MH⁺).

Ejemplo 44

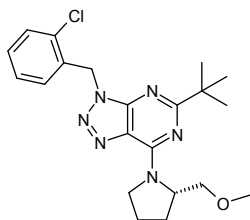
5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-((R)-2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-morfolin-4-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 1, paso c) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y la (R)-2-(metoximetil)pirrolidina y se aísla en forma de goma incolora (12,4 mg, 64%). EM (m/e): 415,4 (MH⁺).

Ejemplo 45

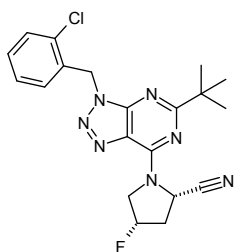
5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-((S)-2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-morfolin-4-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 1, paso c) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y la (S)-2-(metoximetil)pirrolidina y se aísla en forma de goma ligeramente amarilla (12,0 mg, 61%). EM (m/e): 415,4 (MH⁺).

Ejemplo 46

(2S,4S)-1-[5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-3H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-4-fluor-pirrolidina-2-carbo-nitrilo

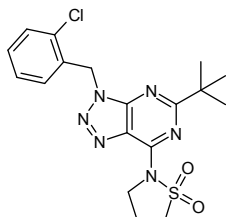


De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-morfolin-4-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 1, paso c) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-cloro-3-(2-

clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el (2S,4S)-4-fluorpirrolidina-2-carbonitrilo y se aísla en forma de goma ligeramente amarilla (10,6 mg, 54%). EM (m/e): 414,4 (MH⁺).

Ejemplo 47

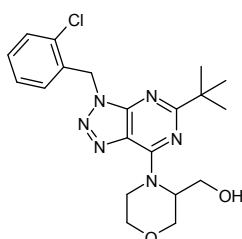
5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-(1,1-dioxo-1λ6-iso-tiazolidin-2-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



Se agita a temperatura ambiente durante una noche una mezcla de la 5-tert-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (15,9 mg, 47,2 μmoles), la 1,1-dioxo-isotiazolidina (11,4 mg, 94,4 μmoles), el DBU (14,2 μl, 94,4 μmoles) y la DMF (250 μl). Se purifica directamente la mezcla reaccionante por HPLC preparativa (columna: Gemini 5 μm C18 110A 75 x 30 mm; fase móvil: agua (+0,05% de Et₃N): acetonitrilo de 75:25% a 5:95%, longitud de onda: 230 nm, caudal: 30 ml/min.), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (3,10 mg, 16%). EM (m/e): 387,3 (MH⁺).

Ejemplo 48

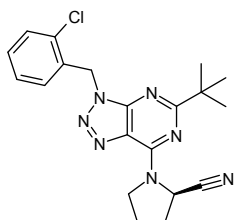
{4-[5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo-[4,5-d]pirimidin-7-il]-morfolin-3-il}-metanol



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-morfolin-4-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 1, paso c) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el morfolin-3-ilmetanol y se aísla en forma de goma ligeramente amarilla (13,3 mg, 68%). EM (m/e): 417,4 (MH⁺).

Ejemplo 49

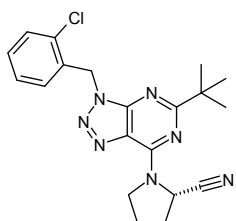
(R)-1-[5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-3H-[1,2,3]tri-azolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidina-2-carbonitrilo



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-morfolin-4-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 1, paso c) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el clorhidrato del (R)-pirrolidina-2-carbonitrilo y se aísla en forma de sólido ligeramente amarillo (9,7 mg, 52%). EM (m/e): 396,4 (MH^+).

Ejemplo 50

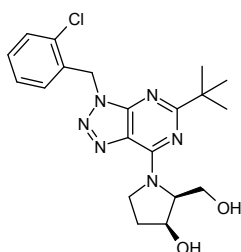
(S)-1-[5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-3H-[1,2,3]tri-azolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidina-2-carbonitrilo



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-morfolin-4-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 1, paso c) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el clorhidrato del (S)-pirrolidina-2-carbonitrilo y se aísla en forma de sólido ligeramente amarillo (11,5 mg, 65%). EM (m/e): 396,4 (MH^+).

Ejemplo 51

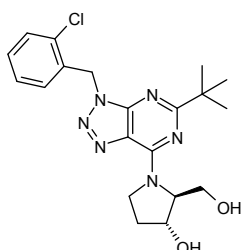
(2S,3S)-1-[5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-3H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-2-hidroximetil-pirrolidin-3-ol



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-morfolin-4-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 1, paso c) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el (2S,3S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-3-ol y se aísla en forma de goma ligeramente amarilla (10,3 mg, 52%). EM (m/e): 417,4 (MH^+).

Ejemplo 52

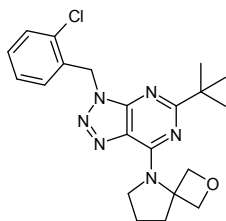
(2S,3R)-1-[5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-3H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-2-hidroximetil-pirrolidin-3-ol



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-morfolin-4-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 1, paso c) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el (2S,3R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-3-ol y se aísla en forma de goma ligeramente amarilla (9,6 mg, 49%). EM (m/e): 417,4 (MH^+).

Ejemplo 53

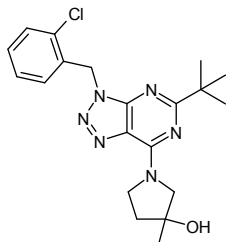
5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-(2-oxa-5-azaespiro-[3.4]oct-5-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-morfolin-4-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 1, paso c) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el oxalato del 2-oxa-5-azaespiro[3.4]octano y se aísla en forma de sólido blanco (8,4 mg, 43%). EM (m/e): 413,4 (MH^+).

Ejemplo 54

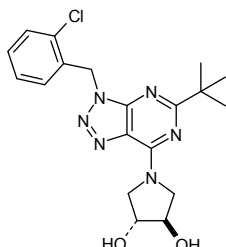
1-[5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo-[4,5-d]pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-morfolin-4-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 1, paso c) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el clorhidrato del 3-metilpirrolidin-3-ol y se aísla en forma de sólido blanco (14,1 mg, 75%). EM (m/e): 401,4 (MH⁺).

Ejemplo 55

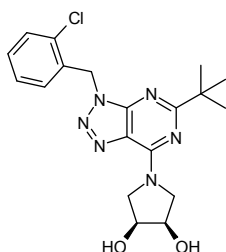
1-[5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo-[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidina-3,4-trans-diol



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-morfolin-4-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 1, paso c) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el pirrolidina-3,4-trans-diol y se aísla en forma de sólido blanco (9,1 mg, 48%). EM (m/e): 403,4 (MH⁺).

Ejemplo 56

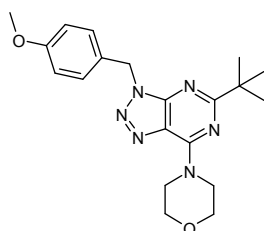
(3S,4R)-1-[5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-3H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidina-3,4-diol



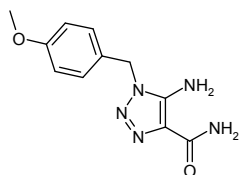
De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-morfolin-4-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 1, paso c) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el (3R,4S)-pirrolidina-3,4-diol y se aísla en forma de goma ligeramente amarilla (10,3 mg, 54%). EM (m/e): 403,4 (MH⁺).

Ejemplo 57

5-tert-butil-3-(4-metoxi-bencil)-7-morfolin-4-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



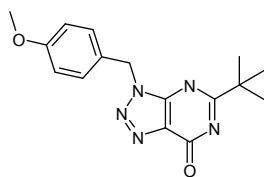
a) 5-amino-1-(4-metoxibencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



En atmósfera de N₂ se mantiene en ebullición a reflujo durante 5 h una mezcla del 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (20 g, 128 mmoles), la azida sódica (12,5 g, 192 mmoles) y el acetonitrilo (255 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 para la reacción siguiente sin más purificación.

En atmósfera de N₂ se mantiene en ebullición a reflujo una mezcla del anterior residuo en bruto, la 2-cianoacetamida (10,8 g, 128 mmoles), el etanolato sódico (8,71 g, 128 mmoles) y etanol (256 ml) durante 21 h. Se concentra la mezcla con vacío, se diluye con AcOH acuoso 4M 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 amarillo pálido (26,5 g, 84% en 2 pasos). EM (m/e): 248,1 (MH⁺).

b) 5-tert-butil-3-(4-metoxibencil)-3H-[1,2,3]triazolo-[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona



En atmósfera de N_2 se agita a $80^\circ C$ durante 2 h una mezcla de la 5-amino-1-(4-metoxibencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (10,0 g, 40,4 mmoles), el cloruro de pivaloilo (7,47 ml, 60,7 mmoles) y la piridina (20,2 ml). A la mezcla reaccionante se le añaden hidróxido sódico acuoso 8 M (15,2 ml, 121 mmoles) y metanol (20,2 ml). Se agita la mezcla reaccionante a $80^\circ C$ durante 1 h, se vierte sobre HCl acuoso 1M, se extrae con éter de dietilo, se lava con HCl acuoso 2M, agua y salmuera, se seca con Na_2SO_4 y se concentra con vacío, obteniéndose una mezcla en bruto de la 1-(4-metoxibencil)-5-pivalamido-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida y la N-(4-ciano-1-(4-metoxibencil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)pivalamida. Se emplea el residuo para la reacción siguiente sin más purificación.

Se mantiene en ebullición a reflujo durante 18 h una mezcla del anterior residuo en bruto, el $KHCO_3$ (12,1 g, 121 mmoles) y H_2O (242 ml). Se vierte la mezcla reaccionante sobre HCl acuoso 1M, se extrae con EtOAc, se lava con salmuera, se seca con Na_2SO_4 y se concentra con vacío. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía flash (gel de sílice, EtOAc del 10% al 70% en heptano), obteniéndose la 5-tert-butil-3-(4-metoxibencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona (4,44 g, 35% en 2 pasos). EM (m/e): 314,2 (MH^+).

c) 4-(5-tert-butil-3-(4-metoxibencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)morfolina

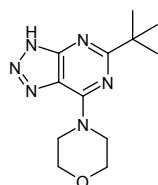
En atmósfera de N_2 se mantiene en ebullición a reflujo durante 4 h una mezcla de la 5-tert-butil-3-(4-metoxibencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona (50,0 mg, 160 μ moles), la N,N-dietilanilina (50,8 μ l, 319 μ moles) y el $POCl_3$ (1000 μ l, 10,9 mmoles). Se concentra la mezcla reaccionante con vacío, se diluye con EtOAc, se lava con H_2O fría y salmuera, se seca con Na_2SO_4 y se concentra con vacío, obteniéndose la 5-tert-butil-7-cloro-3-(4-metoxibencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina en bruto. Se emplea el residuo para la reacción siguiente sin más purificación.

Se agita a temperatura ambiente durante una noche una mezcla del anterior residuo en bruto, la morfolina (28,0 μ l, 320 μ moles), la DIEA (55,9 μ l, 320 μ mo-

les) y el acetonitrilo (250 μ l). Se purifica directamente la mezcla reaccionante por HPLC preparativa (columna: Gemini 5 μ m C18 110A 75 x 30 mm; fase móvil: agua (+0,05% de Et₃N): acetonitrilo de 45:55% a 5:95%; longitud de onda: 280 nm, caudal: 30 ml/min.), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (47,7 mg, 78% en 2 pasos). EM (m/e): 383,4 (MH⁺).

Ejemplo 58

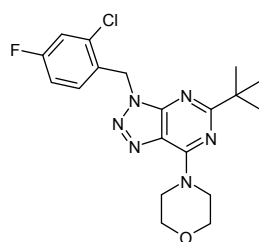
5-tert-butil-7-morfolin-4-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



En atmósfera de N₂ se mantiene en ebullición a reflujo durante 5 h una mezcla de la 4-(5-tert-butil-3-(4-metoxi-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)morfolina (10,0 mg, 26,1 μ moles) y el TFA (250 μ l). Después se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se purifica por HPLC preparativa (columna: Gemini 5 μ m C18 110A 75 x 30 mm; fase móvil: agua (+0,05% de Et₃N): acetonitrilo de 85:15% a 5:95%; longitud de onda: 300 nm, caudal: 30 ml/min.), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (0,9 mg, 13%). EM (m/e): 263,3 (MH⁺).

Ejemplo 59

5-tert-butil-3-(2-cloro-4-fluor-bencil)-7-morfolin-4-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina

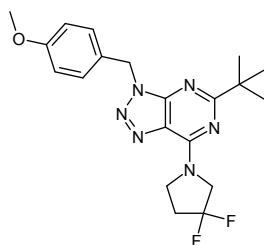


En atmósfera de N₂ se mantiene en ebullición a reflujo durante 8 h una mezcla de la 4-(5-tert-butil-3-(4-metoxi-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)morfolina (49,0 mg, 128 μ moles) y el TFA (1000 μ l). Se concentra la mezcla reaccionante con vacío, obteniéndose la 5-tert-butil-7-morfolin-4-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina en bruto. Se emplea el residuo para la reacción siguiente sin más purificación.

Se agita a temperatura ambiente durante una noche una mezcla de la porción del residuo anterior (42,0 μ moles), el 1-(bromometil)-2-cloro-4-fluorbenzoceno (18,8 mg, 84,0 μ moles), el DBU (12,7 μ l, 84,0 μ moles) y la DMF (250 μ l). Se purifica directamente la mezcla reaccionante por HPLC preparativa (columna: Gemini 5 μ m C18 110A 75 x 30 mm, fase móvil: agua (+0,05% de Et₃N): acetonitrilo de 70:30% a 5:95%, longitud de onda: 300 nm, caudal: 30 ml/min.), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo (8,3 mg, 49%). EM (m/e): 405,4 (MH⁺).

Ejemplo 60

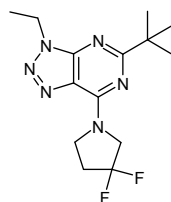
5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(4-metoxi-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 4-(5-tert-butil-3-(4-metoxi bencil)-3H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)morfolina (ejemplo 58, paso c) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-cloro-3-(4-metoxibencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina y el clorhidrato de la 3,3-difluorpirrolidina y se aísla en forma de sólido blanco (271 mg, 83%). EM (m/e): 403,4 (MH⁺).

Ejemplo 61

5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



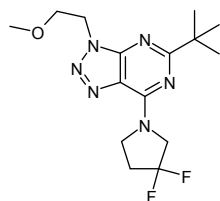
En atmósfera de N₂ se mantiene en ebullición a reflujo durante 8 h una mezcla de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(4-metoxi-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (264 mg, 656 μ moles) y el TFA (5,0 ml). Se concentra la mezcla reaccionante con vacío, obteniéndose la 5-tert-butil-7-(3,3-

difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo-[4,5-d]pirimidina en bruto. Se emplea el residuo para la reacción siguiente sin más purificación.

Se agita a temperatura ambiente durante una noche una mezcla de la porción del residuo anterior (41,0 μ moles), el yodoetano (6,63 μ l, 82,0 μ moles), el DBU (12,4 μ l, 82,0 μ moles) y la DMF (250 μ l). Se purifica directamente la mezcla reaccionante por HPLC preparativa (columna: Gemini 5 μ m C18 110A 75 x 30 mm; fase móvil: agua (+0,05% de Et₃N): acetonitrilo de 60:40% a 5:95%; longitud de onda: 300 nm, caudal: 30 ml/min.), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de goma ligeramente amarilla (0,6 mg, 4%). EM (m/e): 311,3 (MH⁺).

Ejemplo 62

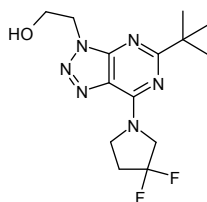
5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(2-metoxi-etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d] pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 61) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina y el 1-bromo-2-metoxietano y se aísla en forma de goma ligeramente amarilla (2,5 mg, 18%). EM (m/e): 341,3 (MH⁺).

Ejemplo 63

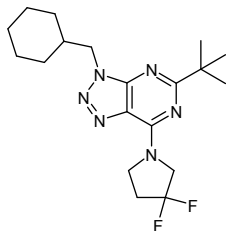
2-[5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-etanol



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 61) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina y el 2-bromoetanol y se aísla en forma de sólido blanco (5,8 mg, 43%). EM (m/e): 327,3 (MH⁺).

Ejemplo 64

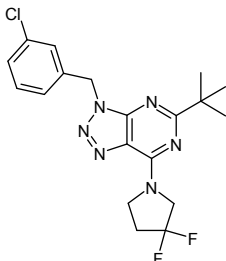
5-tert-butil-3-ciclohexilmetil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d] pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 61) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina y el (bromometil)ciclohexano y se aísla en forma de sólido blanco (4,2 mg, 27%). EM (m/e): 379,5 (MH⁺).

Ejemplo 65

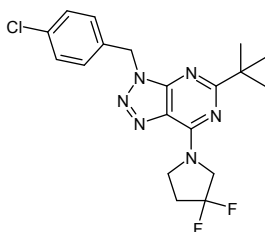
5-tert-butil-3-(3-cloro-bencil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d] pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 61) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina y el 1-(bromometil)-3-clorobenceno y se aísla en forma de goma ligeramente amarilla (7,0 mg, 42%). EM (m/e): 407,4 (MH⁺).

Ejemplo 66

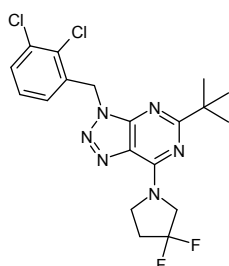
5-tert-butil-3-(4-cloro-bencil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d] pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 61) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina y el 1-(bromometil)-4-clorobenceno y se aísla en forma de sólido blanco (5,8 mg, 35%). EM (m/e): 407,4 (MH⁺).

Ejemplo 67

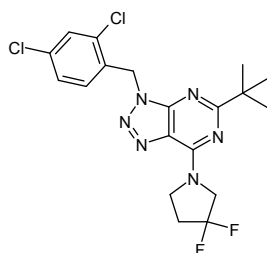
5-tert-butil-3-(2,3-dicloro-bencil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 61) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina y el 1-(bromometil)-2,3-diclorobenceno y se aísla en forma de goma incolora (6,7 mg, 37%). EM (m/e): 441,3 (MH⁺).

Ejemplo 68

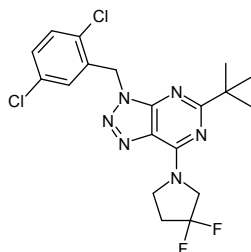
5-tert-butil-3-(2,4-dicloro-bencil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 61) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina y el 1-(bromometil)-2,4-diclorobenceno y se aísla en forma de goma incolora (6,5 mg, 36%). EM (m/e): 441,3 (MH⁺).

Ejemplo 69

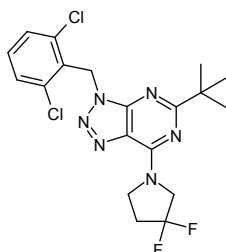
5-tert-butil-3-(2,5-dicloro-bencil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 61) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina y el 2-(bromometil)-1,4-diclorobenceno y se aísla en forma de sólido blanco (6,6 mg, 37%). EM (m/e): 441,4 (MH⁺).

Ejemplo 70

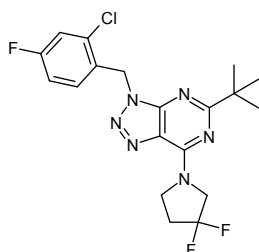
5-tert-butil-3-(2,6-dicloro-bencil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 61) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina y el 2-(bromometil)-1,3-diclorobenceno y se aísla en forma de sólido blanco (5,2 mg, 29%). EM (m/e): 441,3 (MH⁺).

Ejemplo 71

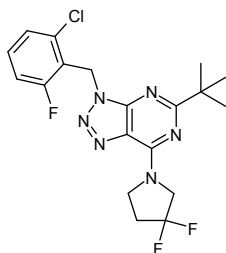
5-tert-butil-3-(2-cloro-4-fluor-bencil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 61) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina y el 1-(bromometil)-2-cloro-4-fluorbenzoceno y se aísla en forma de goma incolora (5,8 mg, 33%). EM (m/e): 425,4 (MH⁺).

Ejemplo 72

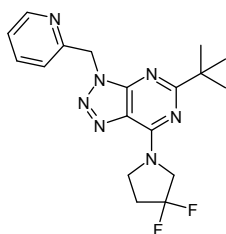
5-tert-butil-3-(2-cloro-6-fluor-bencil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 61) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina y el 1-cloro-2-(clorometil)-3-fluorbenzoceno y se aísla en forma de sólido blanco (6,8 mg, 39%). EM (m/e): 425,4 (MH⁺).

Ejemplo 73

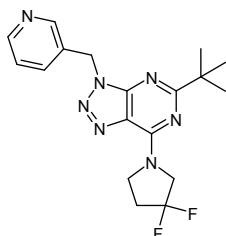
5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-piridin-2-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 61) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina y el bromhidrato de la 2-(bromometil)piridina y se aísla en forma de sólido ligeramente amarillo (4,2 mg, 27%). EM (m/e): 374,4 (MH⁺).

Ejemplo 74

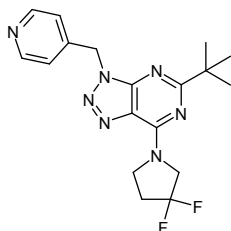
5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-piridin-3-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 61) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina y el clorhidrato de la 3-(clorometil)piridina y se aísla en forma de goma ligeramente amarilla (2,5 mg, 16%). EM (m/e): 374,4 (MH⁺).

Ejemplo 75

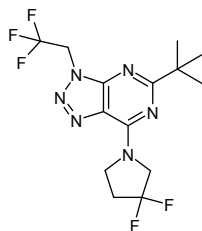
5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-piridin-4-ilmetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 61) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina y el bromhidrato de la 4-(bromometil)piridina y se aísla en forma de sólido anaranjado (5,4 mg, 35%). EM (m/e): 374,4 (MH⁺).

Ejemplo 76

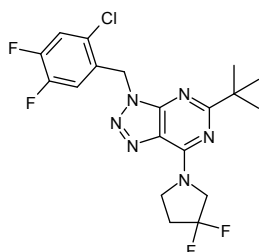
5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(2,2,2-trifluor-etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 61) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina y el trifluormetanosulfonato de 2,2,2-trifluor-etilo y se aísla en forma de goma ligeramente amarilla (0,9 mg, 6%). EM (m/e): 365,3 (MH^+).

Ejemplo 77

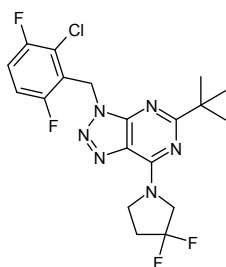
5-tert-butil-3-(2-cloro-4,5-difluor-bencil)-7-(3,3-di-fluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 61) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina y el 1-(bromometil)-2-cloro-4,5-difluorobenceno y se aísla en forma de goma incolora (8,3 mg, 45%). EM (m/e): 443,4 (MH^+).

Ejemplo 78

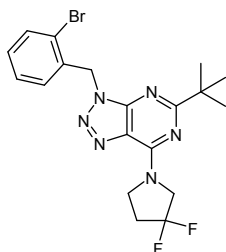
5-tert-butil-3-(2-cloro-3,6-difluor-bencil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 61) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina y el 2-(bromometil)-3-cloro-1,4-difluorobenceno y se aísla en forma de sólido blanco (8,0 mg, 44%). EM (m/e): 443,4 (MH^+).

Ejemplo 79

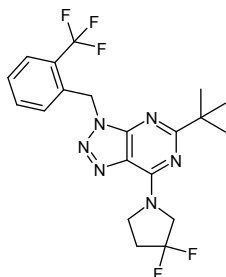
3-(2-bromo-bencil)-5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d] pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 61) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina y el 1-bromo-2-(bromometil)benceno y se aísla en forma de goma incolora (6,6 mg, 35%). EM (m/e): 451,3 (MH⁺).

Ejemplo 80

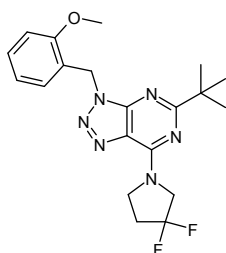
5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(2-tri-fluormetil-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 61) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina y el 1-(bromometil)-2-(trifluormetil)benceno y se aísla en forma de goma ligeramente amarilla (7,8 mg, 43%). EM (m/e): 441,4 (MH⁺).

Ejemplo 81

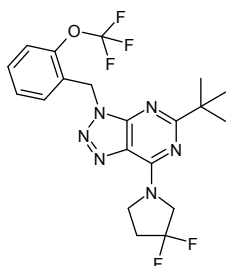
5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(2-metoxi-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 61) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina y el 1-(clorometil)-2-metoxibenceno y se aísla en forma de goma ligeramente amarilla (5,7 mg, 34%). EM (m/e): 403,4 (MH⁺).

Ejemplo 82

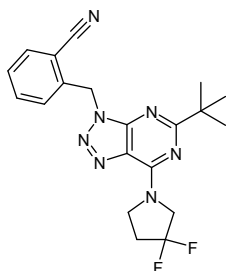
5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(2-tri-fluormetoxi-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 61) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina y el 1-(bromometil)-2-(trifluormetoxi)benceno y se aísla en forma de goma ligeramente amarilla (7,3 mg, 39%). EM (m/e): 457,4 (MH⁺).

Ejemplo 83

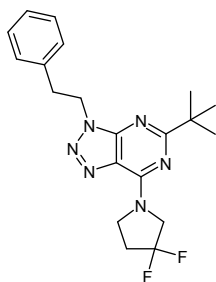
2-[5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-ilmetil]-benzonitrilo



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 61) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina y el 2-(bromometil)benzonitrilo y se aísla en forma de sólido blanco (6,8 mg, 41%). EM (m/e): 398,3 (MH⁺).

Ejemplo 84

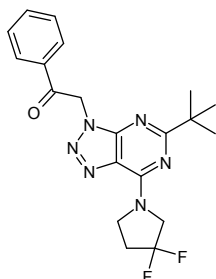
5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-fenetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 61) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina y el (2-bromoetil)benceno y se aísla en forma de goma ligeramente amarilla (4,8 mg, 30%). EM (m/e): 387,4 (MH⁺).

Ejemplo 85

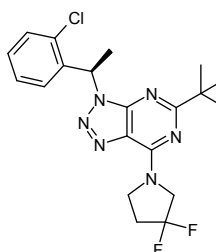
2-[5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-2-il]-1-fenil-etanona



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 61) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina y la 2-bromo-1-feniletanona y se aísla en forma de sólido ligeramente verde (9,5 mg, 55%). EM (m/e): 401,4 (MH⁺).

Ejemplo 86

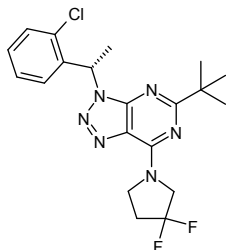
5-tert-butil-2-[(R)-1-(2-cloro-fenil)-etil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



A una solución de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (41,3 μ moles), el (S)-1-(2-clorofenil)etanol (12,9 mg, 82,6 μ moles) y la PPh_3 (21,7 mg, 82,6 μ moles) en THF(250 μ l) se le añade a 0°C el DEAD (13,1 μ l, 82,6 μ moles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 h y se purifica directamente por HPLC preparativa (columna: Gemini 5 μ m C18 110A 75 x 30 mm; fase móvil: agua (+0,05% de Et_3N): acetonitrilo de 50:50% a 5:95%; longitud de onda: 300 nm, caudal: 30 ml/min.), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de goma ligeramente amarilla (3,1 mg, 17%). EM (m/e): 421,4 (MH^+).

Ejemplo 87

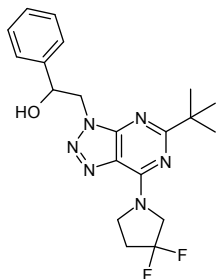
5-tert-butil-3-[(S)-1-(2-cloro-fenil)-etil]-7-(3,3-di-fluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-2-[(R)-1-(2-cloro-fenil)-etil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 87) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el (R)-1-(2-clorofenil)-etanol y se aísla en forma de goma ligeramente amarilla (3,8 mg, 21%). EM (m/e): 421,4 (MH^+).

Ejemplo 88

2-[5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-1-fenil-etanol

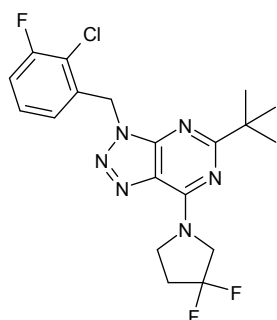


Se agita a temperatura ambiente durante 1 h una mezcla de la 2-(5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-1-feniletanona

(6,0 mg, 15,0 μ moles), el NaBH₄ (1,7 mg, 45,0 μ moles) y metanol(250 μ l). Se purifica directamente la mezcla reaccionante por HPLC preparativa (columna: Gemini 5 μ m C18 110A 75 x 30 mm; fase móvil: agua (+0,05% de Et₃N): acetonitrilo de 72:25% a 5:95%; longitud de onda: 230 nm, caudal: 30 ml/min.), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (2,3 mg, 38%). EM (m/e): 403,4 (MH⁺).

Ejemplo 89

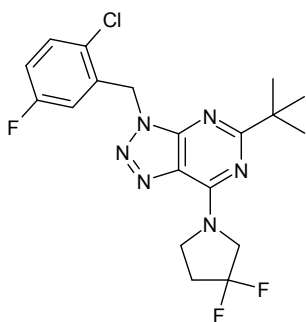
5-tert-butil-3-(2-cloro-3-fluor-bencil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 61) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina y el 1-(bromometil)-2-cloro-3-fluorbenceno y se aísla en forma de goma ligeramente amarilla. EM (m/e): 425,3 (MH⁺).

Ejemplo 90

5-tert-butil-3-(2-cloro-5-fluor-bencil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina

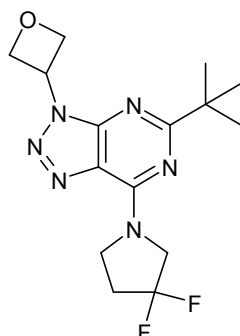


De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 61) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-

il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina y el 2-(bromometil)-1-cloro-4-fluorbencono y se aísla en forma de goma ligeramente amarilla. EM (m/e): 425,3 (MH⁺).

Ejemplo 91

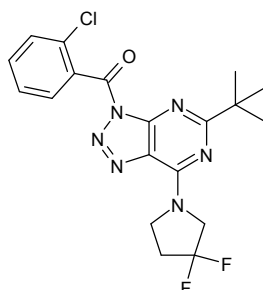
5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-oxetan-3-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 61) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina y el 3-bromooxetano y se aísla en forma de goma ligeramente amarilla. EM (m/e): 339,3 (MH⁺).

Ejemplo 92

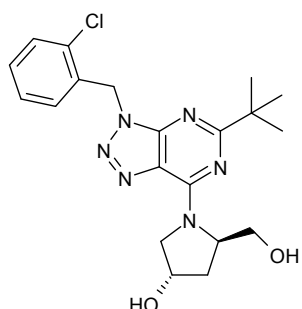
[5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-(2-cloro-fenil)-metanona



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 61) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina y el cloruro de 2-clorobenzoílo y se aísla en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (m/e): 421,3 (MH⁺).

Ejemplo 93

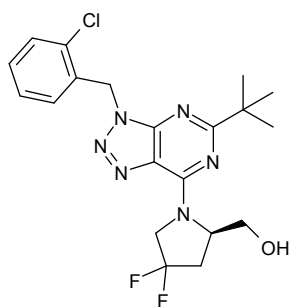
(3S,5R)-1-[5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-3H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-5-hidroximetil-pirrolidin-3-ol



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-7-morfolin-4-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 1, paso c) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el clorhidrato del (3S,5R)-5-(hidroximetil)pirrolidin-3-ol y se aísla en forma de sólido blanco. EM (m/e): 417,3 (MH⁺).

Ejemplo 94

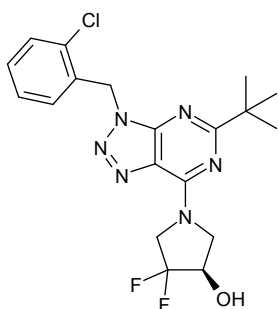
{(R)-1-[5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-3H-[1,2,3]tri-azolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-4,4-difluor-pirrolidin-2-il}-metanol



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-7-morfolin-4-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 1, paso c) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el clorhidrato del (R)-(4,4-difluorpirrolidin-2-il)metanol y se aísla en forma de sólido blanco. EM (m/e): 437,3 (MH⁺).

Ejemplo 95

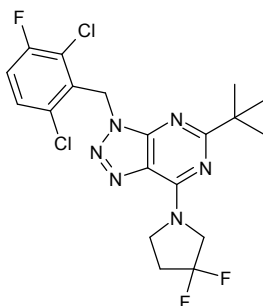
(R)-1-[5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-3H-[1,2,3]tri-azolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-4,4-difluor-pirrolidin-3-ol



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-7-morfolin-4-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 1, paso c) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el clorhidrato del (R)-4,4-difluorpirrolidin-3-ol y se aísla en forma de sólido blanco. EM (m/e): 423,3 (MH⁺).

Ejemplo 96

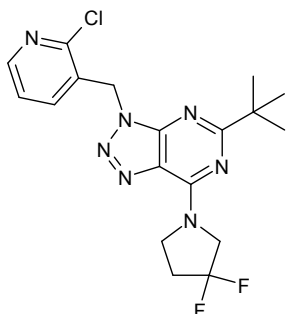
5-tert-butil-3-(2,6-dicloro-3-fluor-bencil)-7-(3,3-di-fluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 61) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina y el 2-(bromometil)-1,3-dicloro-4-fluorobenceno y se aísla en forma de sólido blanco. EM (m/e): 459,2 (MH⁺).

Ejemplo 97

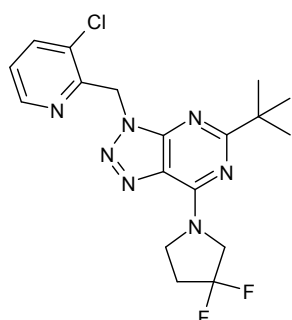
5-tert-butil-3-(2-cloro-piridin-3-ilmetil)-7-(3,3-di-fluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 61) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina y el bromhidrato de la 3-(bromometil)-2-cloropiridina y se aísla en forma de goma ligeramente amarilla. EM (m/e): 408,3 (MH⁺).

Ejemplo 98

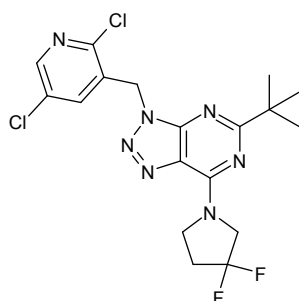
5-tert-butil-3-(3-cloro-piridin-2-ilmetil)-7-(3,3-di-fluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 61) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina y la 4-cloro-3-(clorometil)piridina y se aísla en forma de goma ligeramente amarilla. EM (m/e): 408,3 (MH⁺).

Ejemplo 99

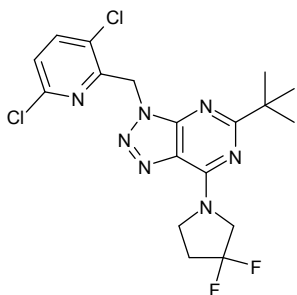
5-tert-butil-3-(2,5-dicloro-piridin-3-ilmetil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 61) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina y la 2,5-dicloro-3-(clorometil)piridina y se aísla en forma de goma ligeramente amarilla. EM (m/e): 442,3 (MH⁺).

Ejemplo 100

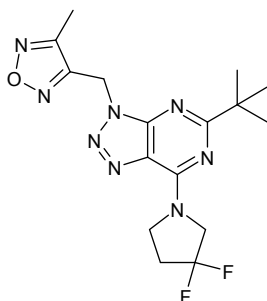
5-tert-butil-3-(3,6-dicloro-piridin-2-ilmetil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 61) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina y la 3,6-dicloro-2-(clorometil)piridina y se aísla en forma de goma ligeramente amarilla. EM (m/e): 442,3 (MH⁺).

Ejemplo 101

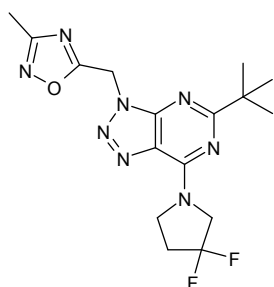
5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 61) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina y el 3-(bromometil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol y se aísla en forma de goma ligeramente amarilla. EM (m/e): 379,3 (MH⁺).

Ejemplo 102

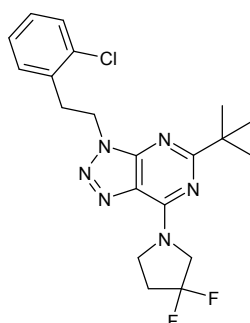
5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 61) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina y el 5-(clorometil)-3-metil-1,2,4-oxadiazol y se aísla en forma de goma ligeramente amarilla. EM (m/e): 379,3 (MH⁺).

Ejemplo 103

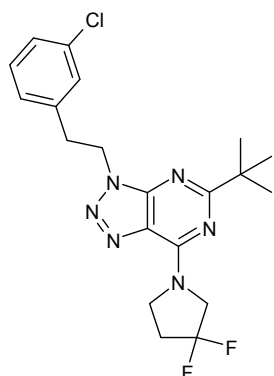
5-tert-butil-3-[2-(2-cloro-fenil)-etil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 61) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina y el 1-(2-bromoetil)-2-clorobenceno y se aísla en forma de goma ligeramente amarilla. EM (m/e): 421,3 (MH⁺).

Ejemplo 104

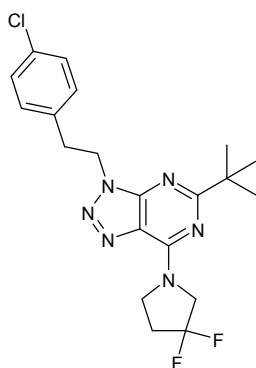
5-tert-butil-3-[2-(3-cloro-fenil)-etil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 61) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina y el 1-(2-bromoetil)-3-clorobenceno y se aísla en forma de goma ligeramente amarilla. EM (m/e): 421,3 (MH⁺).

Ejemplo 105

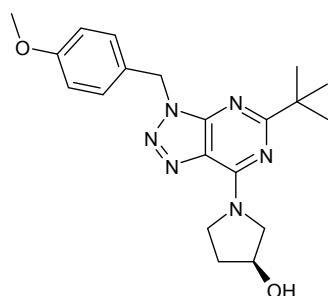
5-tert-butil-3-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 61) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina y el 1-(2-bromoetil)-4-clorobenceno y se aísla en forma de goma ligeramente amarilla. EM (m/e): 421,3 (MH⁺).

Ejemplo 106

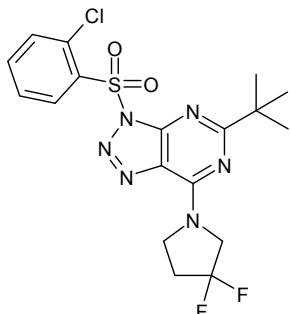
(S)-1-[5-tert-butil-3-(4-metoxi-bencil)-3H-[1,2,3]tri-azolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 4-(5-tert-butil-3-(4-metoxibencil)-3H-[1,2,3]tri-azolo[4,5-d]pirimidin-7-il)morfolina (ejemplo 58, paso c) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-cloro-3-(4-metoxibencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina y el (S)-pirrolidin-3-ol y se aísla en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (m/e): 383,3 (MH⁺).

Ejemplo 107

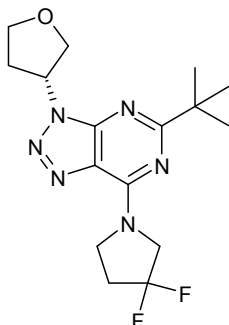
5-tert-butil-3-(2-cloro-bencenosulfonil)-7-(3,3-di-fluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 61) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina y el cloruro de 2-clorobenceno-1-sulfonilo y se aísla en forma de sólido marrón. EM (m/e): 457,3 (MH⁺).

Ejemplo 108

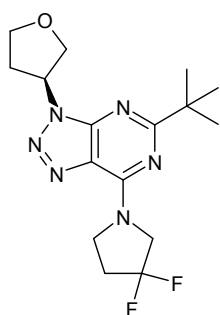
5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(R)-tetrahydro-furan-3-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 61) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina y el (S)-tetrahydrofuran-3-ol y se aísla en forma de goma incolora. EM (m/e): 353,3 (MH⁺).

Ejemplo 109

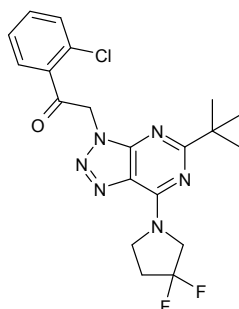
5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(S)-tetrahydro-furan-3-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 61) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina y el (R)-tetrahidrofuran-3-ol y se aísla en forma de goma incolora. EM (m/e): 353,3 (MH^+).

Ejemplo 110

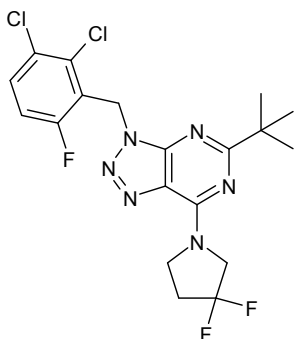
2-[5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-1-(2-cloro-fenil)-etanona



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 61) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina y la 2-bromo-1-(2-clorofenil)etanona y se aísla en forma de goma amarilla. EM (m/e): 435,3 (MH^+).

Ejemplo 111

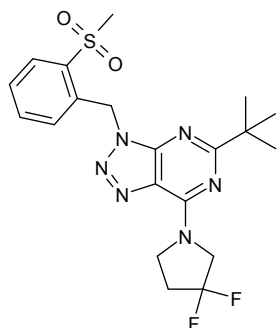
5-tert-butil-3-(2,3-dicloro-6-fluor-bencil)-7-(3,3-di-fluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 61) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina y el 2-(bromometil)-3,4-dicloro-1-fluorbenzénico y se aísla en forma de sólido blanco. EM (m/e): 459,3 (MH^+).

Ejemplo 112

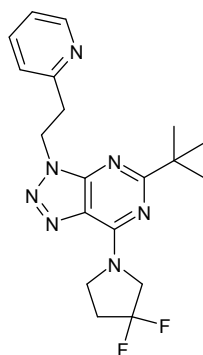
5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(2-metanosulfonil-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 61) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina y el 1-(bromometil)-2-(metilsulfonil)benzénico y se aísla en forma de sólido blanco. EM (m/e): 451,3 (MH^+).

Ejemplo 113

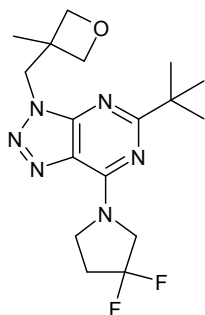
5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(2-piridin-2-il-etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 61) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina y el bromhidrato de la 2-(2-bromoetil)piridina y se aísla en forma de goma incolora. EM (m/e): 387,4 (MH^+).

Ejemplo 114

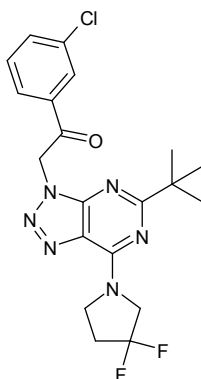
5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 61) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina y el 3-(yodometil)-3-metiloxetano y se aísla en forma de sólido blanco. EM (m/e): 367,3 (MH⁺).

Ejemplo 115

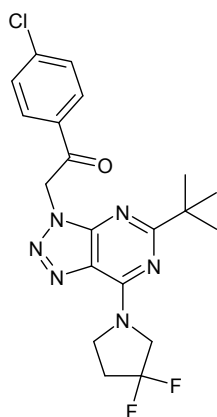
2-[5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-1-(3-cloro-fenil)-etanona



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 61) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina y la 2-bromo-1-(3-clorofenil)etanona y se aísla en forma de sólido blanco. EM (m/e): 435,3 (MH⁺).

Ejemplo 116

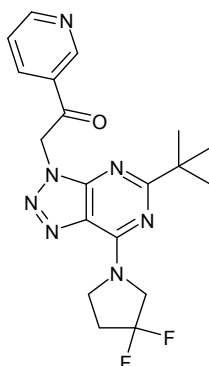
2-[5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-1-(4-cloro-fenil)-etanona



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 61) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina y la 2-bromo-1-(4-clorofenil)etanona y se aísla en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (m/e): 435,3 (MH⁺).

Ejemplo 117

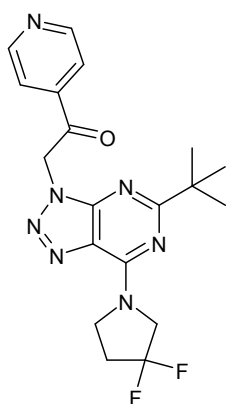
2-[5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-1-piridin-3-il-etanona



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 61) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina y el bromhidrato de la 2-bromo-1-(piridin-3-il)etanona y se aísla en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (m/e): 402,3 (MH⁺).

Ejemplo 118

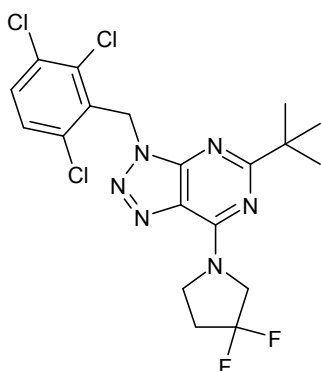
2-[5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-1-piridin-4-il-etanona



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 61) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina y el bromhidrato de la 2-bromo-1-(piridin-4-il)etanona y se aísla en forma de sólido ligeramente rojo. EM (m/e): 402,3 (MH⁺).

Ejemplo 119

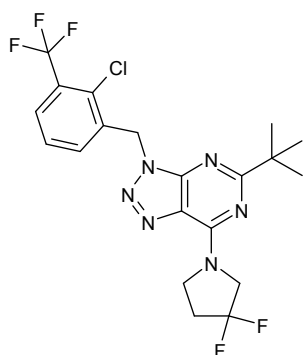
5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(2,3,6-tricloro-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 61) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina y el 2-(bromometil)-1,3,4-triclorobenceno y se aísla en forma de sólido blanco. EM (m/e): 475,3 (MH⁺).

Ejemplo 120

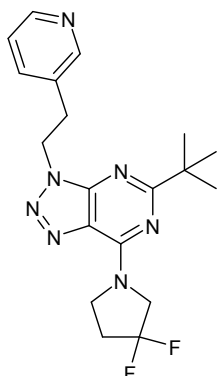
5-tert-butil-3-(2-cloro-3-trifluorometil-bencil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 61) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina y el 1-(bromometil)-2-cloro-3-(trifluormetil)-benceno y se aísla en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (m/e): 475,2 (MH⁺).

Ejemplo 121

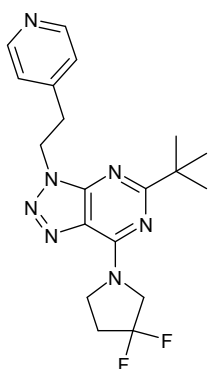
5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(2-piridin-3-il-etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 61) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina y el bromhidrato de la 3-(2-bromoetil)piridina y se aísla en forma de sólido blanco. EM (m/e): 388,3 (MH⁺).

Ejemplo 122

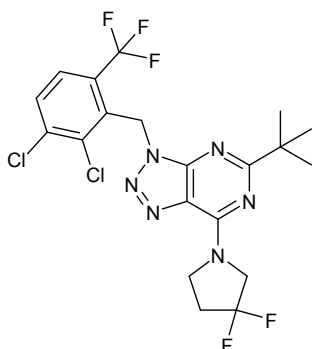
5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(2-piridin-4-il-etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 61) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina y el bromhidrato de la 4-(2-bromoetil)piridina y se aísla en forma de sólido marrón. EM (m/e): 388,3 (MH⁺).

Ejemplo 123

5-tert-butil-3-(2,3-dicloro-6-trifluormetil-bencil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 61) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina y el 2-(bromometil)-3,4-dicloro-1-(trifluormetil)-benceno y se aísla en forma de sólido blanco. EM (m/e): 509,3 (MH⁺).

Ejemplo 124

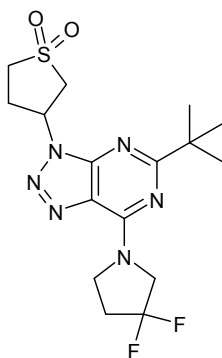
5-tert-butil-3-(3,4-dicloro-piridin-2-ilmetil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina

Ejemplo 125

CC(C)c1nc2nc3nnc3nc2n1C4CCN(C4)C5(F)CC(F)C5S(=O)(=O)C6CCSC6

Ejemplo 126

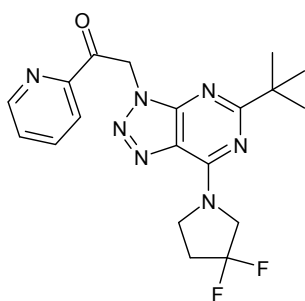
5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(1,1-dioxo-tetrahidro-1λ⁶-tiofen-3-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 61) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina y el 1,1-dióxido de 3-bromo-tetrahydro-tiofeno y se aísla en forma de sólido blanco. EM (m/e): 401,3 (MH^+).

Ejemplo 127

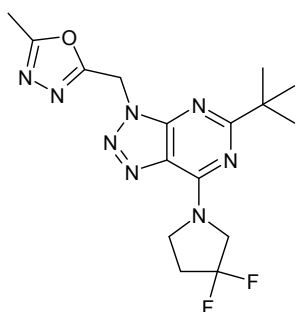
2-[5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-1-piridin-2-il-etanona



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 61) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina y el bromhidrato de la 2-bromo-1-(piridin-2-il)etanona y se aísla en forma de sólido marrón oscuro. EM (m/e): 402,3 (MH^+).

Ejemplo 128

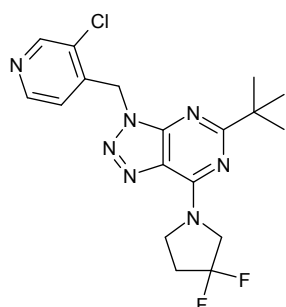
5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 61) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina y el 2-(clorometil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol y se aísla en forma de goma incolora. EM (m/e): 379,3 (MH⁺).

Ejemplo 129

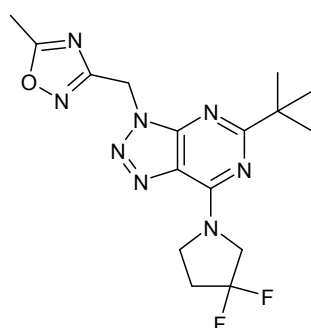
5-tert-butil-3-(3-cloro-piridin-4-ilmetil)-7-(3,3-di-fluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 61) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina y el bromhidrato de la 4-(bromometil)-3-cloropiridina y se aísla en forma de goma amarilla. EM (m/e): 408,3 (MH⁺).

Ejemplo 130

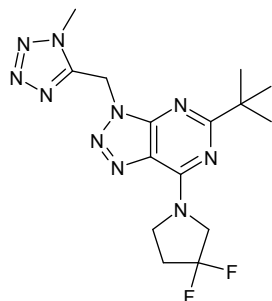
5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 61) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina y el 3-(clorometil)-5-metil-1,2,4-oxadiazol y se aísla en forma de goma amarilla. EM (m/e): 379,3 (MH⁺).

Ejemplo 131

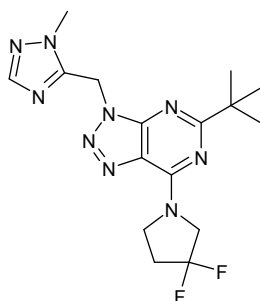
5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 61) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina y el 5-(clorometil)-1-metil-1H-tetrazol y se aísla en forma de sólido blanco. EM (m/e): 379,3 (MH⁺).

Ejemplo 132

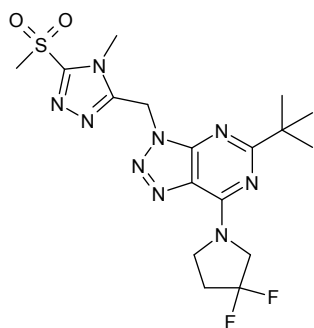
5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(2-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 61) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina y el clorhidrato del 5-(clorometil)-1-metil-1H-1,2,4-triazol y se aísla en forma de goma incolora. EM (m/e): 378,3 (MH⁺).

Ejemplo 133

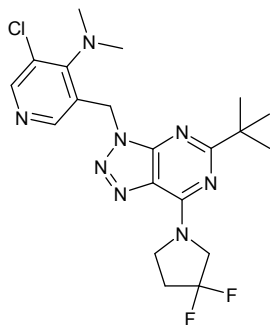
5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(5-metanosulfonil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 61) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina y el 3-(yodometil)-4-metil-5-(metilsulfonil)-4H-1,2,4-triazol y se aísla en forma de sólido blanco. EM (m/e): 456,3 (MH⁺).

Ejemplo 134

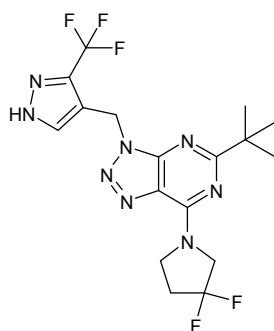
{3-[5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-ilmetil]-5-cloro-piridin-4-il}-dimetil-amina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 61) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina y el bromhidrato de la 3-(bromometil)-5-cloro-N,N-dimetilpiridina-4-amina y se aísla en forma de goma ligeramente amarilla. EM (m/e): 451,4 (MH⁺).

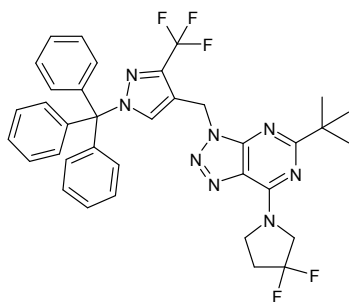
Ejemplo 135

5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(3-tri-fluormetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina



Paso 1:

5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(3-tri-fluormetil-1-tritil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo-[4,5-d]pirimidina



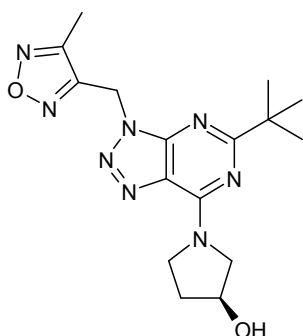
De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 61) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina y el 4-(bromometil)-3-(trifluormetil)-1-tritil-1H-pirazol y se emplea en el paso siguiente sin más purificación.

Paso 2:

Se agita a temperatura ambiente durante 3 h una mezcla de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(3-tri-fluormetil-1-tritil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo-[4,5-d]pirimidina en bruto, el trietilsilano y el TFA, se concentra y se somete 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 aísla el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e): 431,3 (MH^+).

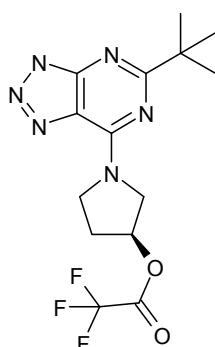
Ejemplo 136

(S)-1-[5-tert-butil-3-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol



Paso 1:

trifluoracetato de (S)-1-(5-tert-butil-3H-[1,2,3]tri-azolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-pirrolidin-3-ilo



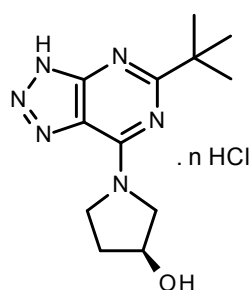
Se calienta a 70°C durante 22 h una mezcla del (S)-1-[5-tert-butil-3-(4-metoxi-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol (ejemplo 106), el trietilsilano y el TFA y se concentra a sequedad. Se emplea el residuo para el paso siguiente sin más purificación.

Paso 2:

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 61) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina y el 3-(bromometil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol. Una vez completada la reacción de sustitución se añade metanol y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h y seguidamente se somete 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 aísla el compuesto epigrafiado en forma de goma ligeramente amarilla. EM (m/e): 359,3 (MH⁺).

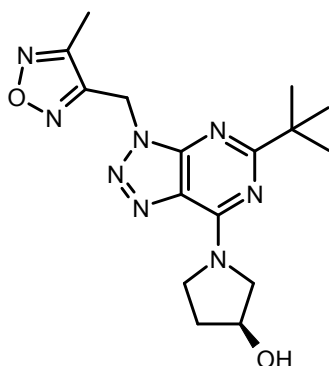
Condiciones alternativas

Paso 1: (3S)-1-(5-tert-butil-3H-triazolo[4,5-d]-pirimidin-7-il)pirrolidin-3-ol . n HCl



Se disuelve el (S)-1-(3-bencil-5-tert-butyl-3H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-3-ol (176 g, 494 mmoles, 1,00 eq.) en metanol (2,09 kg, 2,64 l). Se añade el HCl 1,25 M en metanol (396 ml, 494 mmoles, 1,00 eq.) y después Pd al 10 % sobre C (34,7 g, 32,6 mmoles, 0,066 eq.). Se hidrogena la mezcla reaccionante > 20 h a 60°C / 1 bar. Se enfría la mezcla reaccionante, se somete a vacío, se purga y se filtra. Se concentra la solución ligeramente amarilla a 50°C hasta aprox. 1 l. Se añade tolueno (1,3 kg, 1,5 l), se concentra la solución a 50°C / 150 mbares hasta aprox. 1,2 kg para eliminar la mayor parte del metanol, después de lo cual empieza a cristalizar el producto. Se enfría la suspensión blanca a t.amb., se agita durante 1 h y se filtra. Se lava la torta del filtro con tolueno y se seca a 50°C/5 mbares, obteniéndose 140,5 g del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. Según los datos del microanálisis, la estructura sería consistente con un hemi-clorhidrato.

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

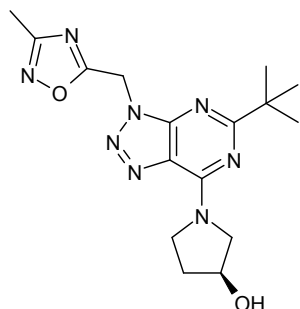


Se disuelve el (S)-1-(5-tert-butyl-3H-[1,2,3]triazolo-[4,5-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-3-ol . n HCl (4,25 g) en DMF (20,1 g, 21,2 ml). Se le añade el DBU (5,47 g, 5,41 ml) por goteo durante 5-10 min. Se le añade por goteo una solución del 3-(bromometil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol (3,78 g) en DMF (20,1 g, 21,2 ml) durante 30 min. Pasada 1 h se vierte la mezcla reaccionante sobre NH₄Cl acuoso del 25% (85,0 ml). Se añade el MTBE (126 g, 170 ml). Se separa la fase acuosa y

se extrae con MTBE (126 g, 170 ml). Se lava la fase orgánica sucesivamente con agua (85,0 g, 85,0 ml) y una solución acuosa semisaturada de NaCl (85,0 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄ y se concentran a 45°C/10 mbares, generándose 5,67 g de producto en bruto en forma de aceite ligeramente amarillo (mezcla de isómeros deseado:no deseado de aprox. 2:1 según HPLC a 220 nm). El producto en bruto se purifica por SFC preparativa, columna: Viridis 2-etil-piridina, 5 µm, 3 x 25 cm, 40°C, 15% de EtOH/85% de CO₂ s.c., detección UV a 260 nm, obteniéndose 2,16 g del compuesto epigrafiado.

Ejemplo 137

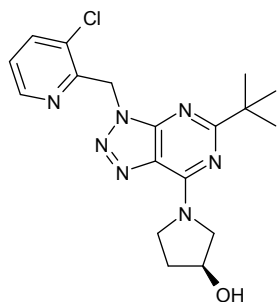
(S)-1-[5-tert-butil-3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il-metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (S)-1-[5-tert-butil-3-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol (ejemplo 136) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del trifluoracetato de (S)-1-(5-tert-butil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-pirrolidin-3-ilo (ejemplo 136, paso 1) y el 5-(clorometil)-3-metil-1,2,4-oxadiazol y se aísla en forma de goma marrón. EM (m/e): 359,3 (MH⁺).

Ejemplo 138

(S)-1-[5-tert-butil-3-(3-cloro-piridin-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol

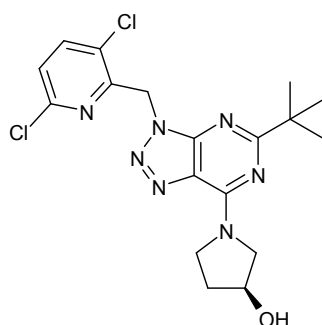


De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (S)-1-[5-tert-butil-3-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol

(ejemplo 136) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del trifluoracetato de (S)-1-(5-tert-butil-3H-[1,2,3]tri-azolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-pirrolidin-3-ilo (ejemplo 136, paso 1) y la 3-cloro-2-(clorometil)piridina y se aísla en forma de goma marrón. EM (m/e): 388,3 (MH⁺).

Ejemplo 139

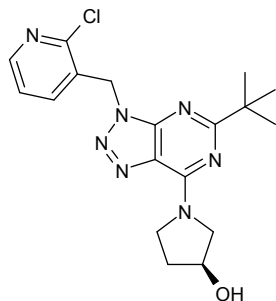
(S)-1-[5-tert-butil-3-(3,6-dicloro-piridin-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (S)-1-[5-tert-butil-3-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol (ejemplo 136) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del trifluoracetato de (S)-1-(5-tert-butil-3H-[1,2,3]tri-azolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-pirrolidin-3-ilo (ejemplo 136, paso 1) y la 3,6-dicloro-2-(clorometil)piridina en forma de goma ligeramente amarilla. EM (m/e): 422,3 (MH⁺).

Ejemplo 140

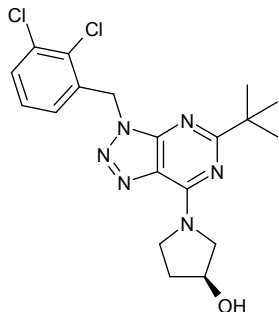
(S)-1-[5-tert-butil-3-(2-cloro-piridin-3-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (S)-1-[5-tert-butil-3-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol (ejemplo 136) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del trifluoracetato de (S)-1-(5-tert-butil-3H-[1,2,3]tri-azolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-pirrolidin-3-ilo (ejemplo 136, paso 1) y el bromhidrato de la 3-(bromometil)-2-cloropiridina en forma de goma ligeramente marrón. EM (m/e): 388,3 (MH⁺).

Ejemplo 141

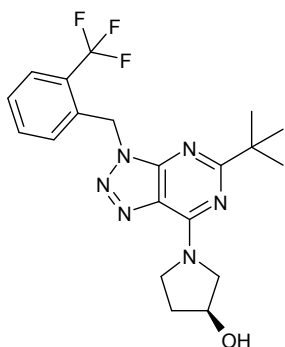
(S)-1-[5-tert-butil-3-(2,3-dicloro-bencil)-3H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (S)-1-[5-tert-butil-3-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol (ejemplo 136) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del trifluoracetato de (S)-1-(5-tert-butil-3H-[1,2,3]tri-azolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-pirrolidin-3-ilo (ejemplo 136, paso 1) y el 1-(bromometil)-2,3-diclorobenceno en forma de goma incolora. EM (m/e): 421,3 (MH⁺).

Ejemplo 142

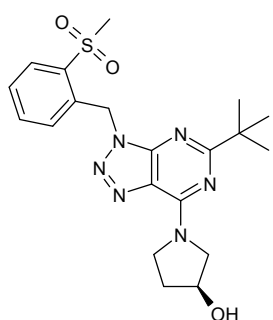
(S)-1-[5-tert-butil-3-(2-trifluormetil-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (S)-1-[5-tert-butil-3-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol (ejemplo 136) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del trifluoracetato de (S)-1-(5-tert-butil-3H-[1,2,3]tri-azolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-pirrolidin-3-ilo (ejemplo 136, paso 1) y el 1-(bromometil)-2-(trifluormetil)benceno en forma de goma ligeramente amarilla. EM (m/e): 421,3 (MH⁺).

Ejemplo 143

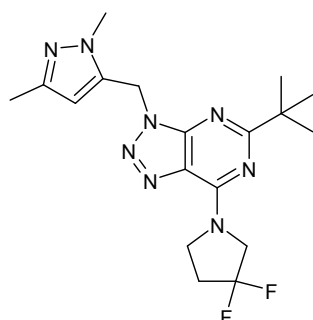
(S)-1-[5-tert-butil-3-(2-metanosulfonil-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (S)-1-[5-tert-butyl-3-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol (ejemplo 136) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del trifluoracetato de (S)-1-(5-tert-butyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-pirrolidin-3-ilo (ejemplo 136, paso 1) y el 1-(bromometil)-2-(metilsulfonil)benceno en forma de goma incolora. EM (m/e): 431,3 (MH⁺).

Ejemplo 144

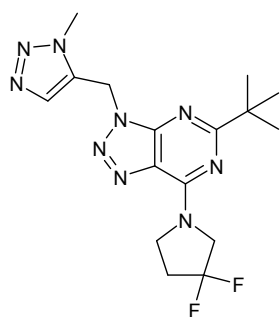
5-tert-butyl-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butyl-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 61) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butyl-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina y el 5-(clorometil)-1,3-dimetil-1H-pirazol y se aísla en forma de goma ligeramente amarilla. EM (m/e): 391,3 (MH⁺).

Ejemplo 145

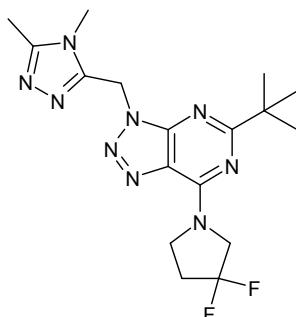
5-tert-butyl-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 61) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina y el clorhidrato de la 5-(clorometil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol y se aísla en forma de goma ligeramente amarilla. EM (m/e): 378,3 (MH⁺).

Ejemplo 146

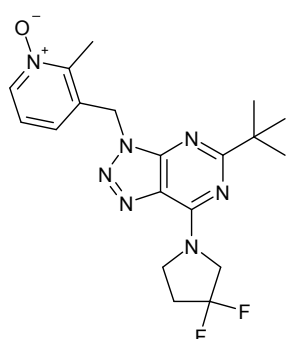
5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(4,5-dimetil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 61) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina y el 3-(clorometil)-4,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol y se aísla en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (m/e): 392,3 (MH⁺).

Ejemplo 147

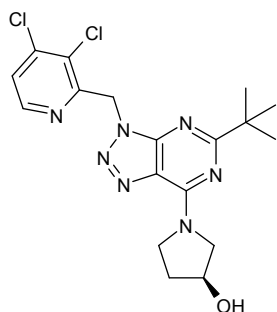
5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(2-metil-1-oxi-piridin-3-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 61) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina y el 1-óxido de 3-(clorometil)-2-metilpiridina y se aísla en forma de goma ligeramente amarilla. EM (m/e): 404,2 (MH^+).

Ejemplo 148

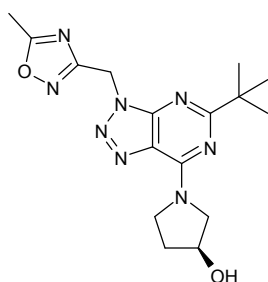
(S)-1-[5-tert-butil-3-(3,4-dicloro-piridin-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (S)-1-[5-tert-butil-3-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol (ejemplo 136) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del trifluoroacetato de (S)-1-(5-tert-butil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-pirrolidin-3-ilo (ejemplo 136, paso 1) y el bromhidrato de la 2-(bromometil)-3,4-dicloro-piridina en forma de sólido blanco. EM (m/e): 422,3 (MH^+).

Ejemplo 149

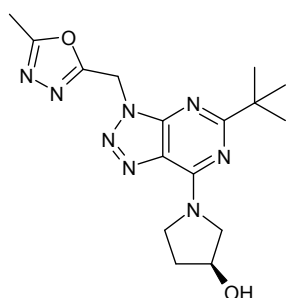
(S)-1-[5-tert-butil-3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il-metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (S)-1-[5-tert-butil-3-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol (ejemplo 136) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del trifluoracetato de (S)-1-(5-tert-butil-3H-[1,2,3]tri-azolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-pirrolidin-3-ilo (ejemplo 136, paso 1) y el 3-(clorometil)-5-metil-1,2,4-oxadiazol en forma de goma ligeramente amarilla. EM (m/e): 359,3 (MH⁺).

Ejemplo 150

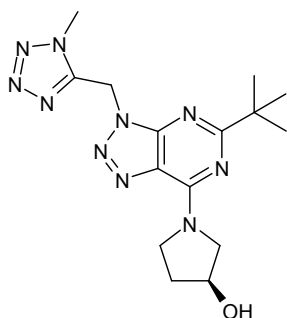
(S)-1-[5-tert-butil-3-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il-metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (S)-1-[5-tert-butil-3-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol (ejemplo 136) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del trifluoracetato de (S)-1-(5-tert-butil-3H-[1,2,3]tri-azolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-pirrolidin-3-ilo (ejemplo 136, paso 1) y el 2-(clorometil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol en forma de goma ligeramente amarilla. EM (m/e): 359,5 (MH⁺).

Ejemplo 151

(S)-1-[5-tert-butil-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (S)-1-[5-tert-butil-3-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol (ejemplo 136) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del trifluoracetato de (S)-1-(5-tert-butil-3H-[1,2,3]tri-azolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-pirrolidin-3-ilo (ejemplo

136, paso 1) y el 5-(clorometil)-1-metil-1H-tetrazol en forma de goma ligeramente amarilla. EM (m/e): 359,2 (MH⁺).

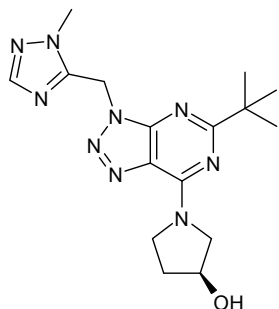
Condiciones alternativas

Se disuelve el (S)-1-(5-tert-butil-3H-[1,2,3]triazolo-[4,5-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-3-ol . n HCl (5 g) en DMF (23,7 g, 25,0 ml). Se le añade el DBU (6,43 g, 6,37 ml) por goteo durante 5-10 min. Se añade por goteo a t.amb. una solución del 5-(clorometil)-1-metil-1H-tetrazol (3,33 g) en DMF (23,7 g, 25,0 ml) durante 35 min. Se agita la solución anaranjada durante 2 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre NH₄Cl acuoso del 25 % (100 ml). Se añade el MTBE (148 g, 200 ml). Se separa la fase acuosa y se extrae con MTBE (148 g, 200 ml). Se lavan las fases orgánicas sucesivamente con agua (100 g, 100 ml) y una solución semisaturada de NaCl (100 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄ y se concentran a 45°C/ hasta 10 mbares, generándose 5,75 g de producto en bruto, en forma de espuma blanca.

Se purifican 3,6 g del producto en bruto por SFC preparativa, columna: Kromasil 60 SIL, 5 µm, 21,2 x 250 mm, 80% de CO₂/20% de MeOH, 40°C, formándose 1,98 g del producto. Cristalización: se cristalizan 1,3 g de producto en iPrOAc/heptano (aprox. 1:1), generándose 1,2 g de producto en forma de polvo blanco (los cristales para la siembra se obtienen por ensayos de cristalización en tubo de ensayo con mezclas de iPrOAc/heptano y tAmOH/heptano).

Ejemplo 152

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

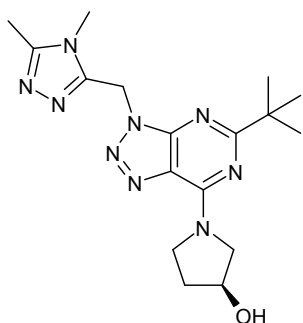


De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (S)-1-[5-tert-butil-3-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol (ejemplo 136) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del trifluoracetato de (S)-1-(5-tert-butil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-pirrolidin-3-ilo (ejemplo

136, paso 1) y el clorhidrato del 5-(clorometil)-1-metil-1H-1,2,4-triazol en forma de goma incolora. EM (m/e): 358,2 (MH^+).

Ejemplo 153

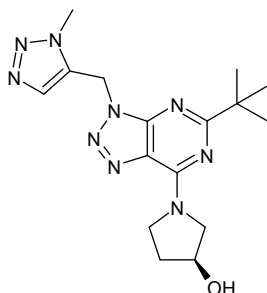
(S)-1-[5-tert-butil-3-(4,5-dimetil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (S)-1-[5-tert-butil-3-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol (ejemplo 136) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del trifluoracetato de (S)-1-(5-tert-butil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-pirrolidin-3-ilo (ejemplo 136, paso 1) y el clorhidrato del 3-(clorometil)-4,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol en forma de sólido blanco. EM (m/e): 372,4 (MH^+).

Ejemplo 154

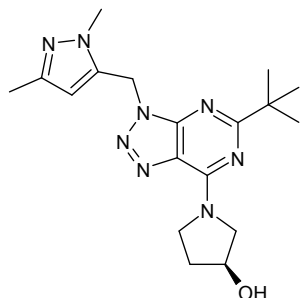
(S)-1-[5-tert-butil-3-(3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-il-metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (S)-1-[5-tert-butil-3-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol (ejemplo 136) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del trifluoracetato de (S)-1-(5-tert-butil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-pirrolidin-3-ilo (ejemplo 136, paso 1) y el clorhidrato del 5-(clorometil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol en forma de goma ligeramente amarilla. EM (m/e): 358,2 (MH^+).

Ejemplo 155

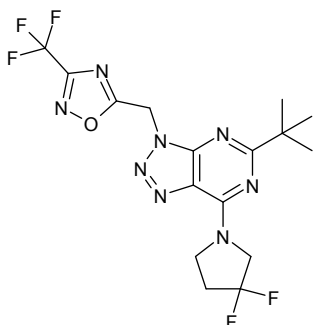
(S)-1-[5-tert-butil-3-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-il-metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (S)-1-[5-tert-butil-3-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol (ejemplo 136) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del trifluoracetato de (S)-1-(5-tert-butil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-pirrolidin-3-ilo (ejemplo 136, paso 1) y el 5-(clorometil)-1,3-dimetil-1H-pirazol en forma de sólido blanco. EM (m/e): 371,3 (MH⁺).

Ejemplo 156

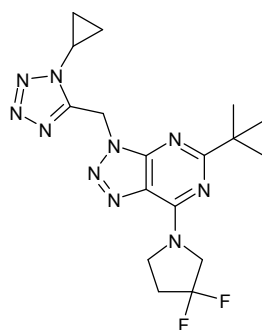
5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(3-tri-fluormetil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo-[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 61) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y 5-(clorometil)-3-(trifluormetil)-1,2,4-oxadiazol y se aísla en forma de goma marrón. EM (m/e): 433,3 (MH⁺).

Ejemplo 157

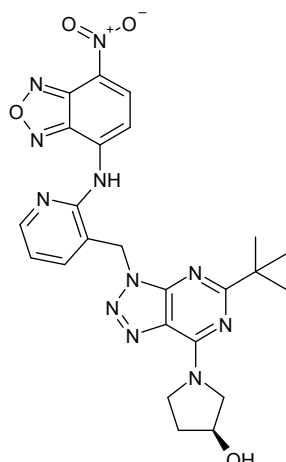
5-tert-butil-3-(1-ciclopropil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 61) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina y el 5-(clorometil)-1-ciclopropil-1H-tetrazol y se aísla en forma de goma roja. EM (m/e): 405,3 (MH^+).

Ejemplo 158

(S)-1-{5-tert-butil-3-[2-(7-nitro-benzo[1,2,5]oxadi-azol-4-ilamino)-piridin-3-ilmetil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-7-il}-pirrolidin-3-ol

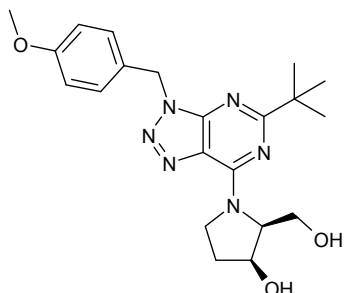


Se calienta a 120°C una mezcla del (S)-1-[5-tert-butil-3-(2-cloro-piridin-3-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol (ejemplo 140) (5,30 mg, 13,7 μ moles), la 7-nitrobenzo[c][1,2,5]oxadiazol-4-amina (2,95 mg, 16,4 μ moles), el $Pd_2(dba)_3$ (1,25 mg, 1,37 μ moles), el xantphos (2,15 mg, 3,71 μ moles), el Cs_2CO_3 (8,06 mg, 24,8 μ moles) y dioxano (500 μ l) y se agita durante 20 min. Se filtra el material en bruto (Celite), se concentra y se purifica por HPLC preparativa eluyendo con un gradiente formado por acetonitrilo, agua y NEt_3 . Se concentran las fracciones que contiene producto, obteniéndose 1,2 mg (16%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido rojo. EM (m/e): 532,4 (MH^+).

Ejemplo 159

(2S,3S)-1-[5-tert-butil-3-(4-metoxi-bencil)-3H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidin-

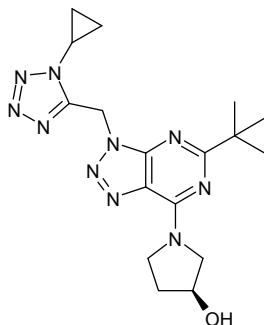
7-il]-2-hidroximetil-pirrolidin-3-ol



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 4-(5-tert-butyl-3-(4-metoxibencil)-3H-[1,2,3]tri-azolo[4,5-d]pirimidin-7-il)morfolina (ejemplo 58, paso c) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butyl-7-cloro-3-(4-metoxibencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina y el clorhidrato del (2S,3S)-2-(hidroximetil)-pirrolidin-3-ol y se aísla en forma de goma ligeramente amarilla. EM (m/e): 413,4 (MH⁺).

Ejemplo 160

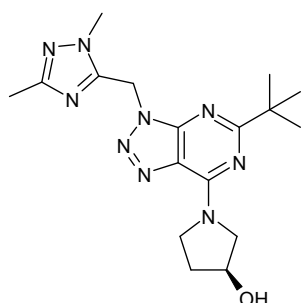
(S)-1-[5-tert-butyl-3-(1-ciclopropil-1H-tetrazol-5-yl-metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (S)-1-[5-tert-butyl-3-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol (ejemplo 136) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del trifluoracetato de (S)-1-(5-tert-butyl-3H-[1,2,3]tri-azolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-pirrolidin-3-ilo (ejemplo 136, paso 1) y el 5-(clorometil)-1-ciclopropil-1H-tetrazol en forma de goma ligeramente amarilla. EM (m/e): 385,3 (MH⁺).

Ejemplo 161

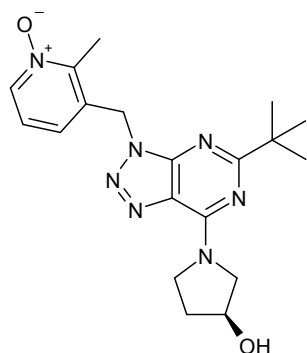
(S)-1-[5-tert-butyl-3-(2,5-dimetil-2H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (S)-1-[5-tert-butyl-3-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol (ejemplo 136) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del trifluoracetato de (S)-1-(5-tert-butyl-3H-[1,2,3]tri-azolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-pirrolidin-3-ilo (ejemplo 136, paso 1) y el 5-(clorometil)-1,3-dimetil-1H-1,2,4-triazol en forma de goma incolora. EM (m/e): 372,3 (MH^+).

Ejemplo 162

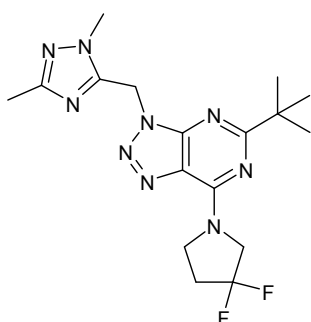
(S)-1-[5-tert-butyl-3-(2-metil-1-oxi-piridin-3-il-metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (S)-1-[5-tert-butyl-3-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol (ejemplo 136) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del trifluoracetato de (S)-1-(5-tert-butyl-3H-[1,2,3]tri-azolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-pirrolidin-3-ilo (ejemplo 136, paso 1) y el 1-óxido de 3-(clorometil)-2-metilpiridina en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (m/e): 384,3 (MH^+).

Ejemplo 163

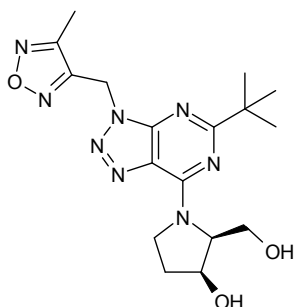
5-tert-butyl-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(2,5-di-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina



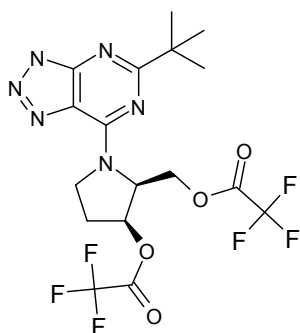
De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 61) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina y el 5-(clorometil)-1,3-dimetil-1H-1,2,4-triazol y se aísla en forma de goma ligeramente amarilla. EM (m/e): 392,3 (MH⁺).

Ejemplo 164

(2S,3S)-1-[5-tert-butil-3-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-2-hidroximetil-pirrolidin-3-ol



Paso 1: trifluoracetato de (2S,3S)-1-(5-tert-butil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-2-(2,2,2-trifluor-acetoximetil)-pirrolidin-3-ilo



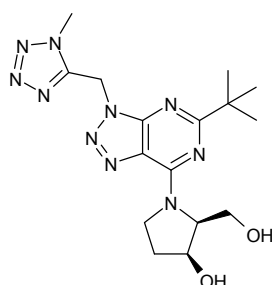
Se calienta a 70°C una mezcla del (2S,3S)-1-(5-tert-butil-3-(4-metoxibencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-2-(hidroximetil)pirrolidin-3-ol (ejemplo 159) (9,0 mg, 21,8 µmoles), el trietilsilano (7,61 mg, 10,5 µl, 65,5 µmoles) y el TFA (200 µl) y se agita durante 21 h. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se emplea para el paso siguiente sin más purificación.

Paso 2:

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (S)-1-[5-tert-butil-3-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol (ejemplo 136) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del trifluoracetato de (2S,3S)-1-(5-tert-butil-3H-[1,2,3]tri-azolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-2-(2,2,2-trifluor-acetoximetil)-pirrolidin-3-ilo (ejemplo 164, paso 1) y el 3-(bromometil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol en forma de goma ligeramente amarilla. EM (m/e): 389,3 (MH⁺).

Ejemplo 165

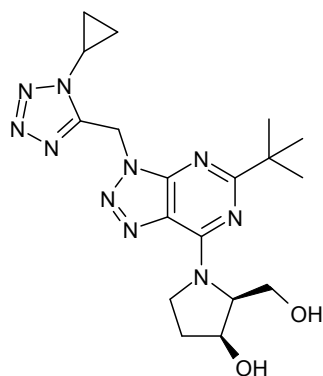
(2S,3S)-1-[5-tert-butil-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-2-hidroxi-metil-pirrolidin-3-ol



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (S)-1-[5-tert-butil-3-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol (ejemplo 136) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del trifluoracetato de (2S,3S)-1-(5-tert-butil-3H-[1,2,3]tri-azolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-2-(2,2,2-trifluor-acetoximetil)-pirrolidin-3-ilo (ejemplo 164, paso 1) y el 5-(clorometil)-1-metil-1H-tetrazol en forma de sólido blanco. EM (m/e): 389,3 (MH⁺).

Ejemplo 166

(2S,3S)-1-[5-tert-butil-3-(1-ciclopropil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-2-hidroxi-metil-pirrolidin-3-ol

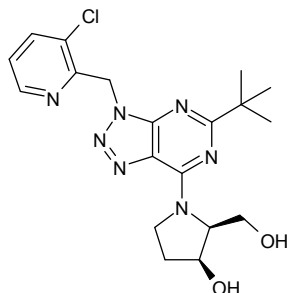


De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (S)-1-[5-tert-butil-3-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol (ejemplo 136) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del trifluoracetato de

(2S,3S)-1-(5-tert-butil-3H-[1,2,3]tri-azolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-2-(2,2,2-trifluor-acetoximetil)-pirrolidin-3-ilo (ejemplo 164, paso 1) y el 5-(clorometil)-1-ciclopropil-1H-tetrazol en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (m/e): 415,4 (MH^+).

Ejemplo 167

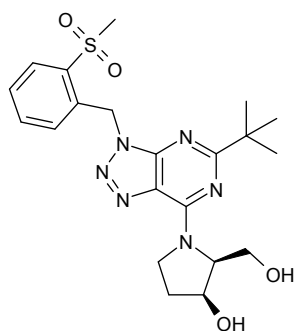
(2S,3S)-1-[5-tert-butil-3-(3-cloro-piridin-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-2-hidroximetil-pirrolidin-3-ol



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (S)-1-[5-tert-butil-3-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol (ejemplo 136) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del trifluoracetato de (2S,3S)-1-(5-tert-butil-3H-[1,2,3]tri-azolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-2-(2,2,2-trifluor-acetoximetil)-pirrolidin-3-ilo (ejemplo 164, paso 1) y el 3-cloro-2-(cloro-metil)piridina en forma de goma roja. EM (m/e): 418,3 (MH^+).

Ejemplo 168

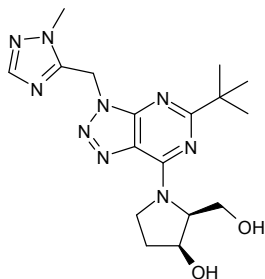
(2S,3S)-1-[5-tert-butil-3-(2-metanosulfonil-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-2-hidroximetil-pirrolidin-3-ol



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (S)-1-[5-tert-butil-3-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol (ejemplo 136) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del trifluoracetato de (2S,3S)-1-(5-tert-butil-3H-[1,2,3]tri-azolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-2-(2,2,2-trifluor-acetoximetil)-pirrolidin-3-ilo (ejemplo 164, paso 1) y el 1-(bromometil)-2-(metilsulfonil)benceno en forma de sólido blanco. EM (m/e): 461,3 (MH^+).

Ejemplo 169

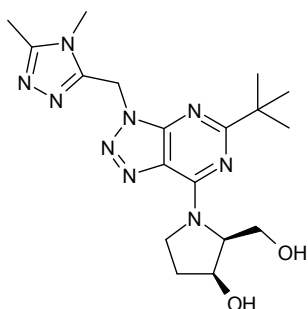
(2S,3S)-1-[5-tert-butil-3-(2-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-2-hidroxi-metil-pirrolidin-3-ol



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (S)-1-[5-tert-butil-3-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol (ejemplo 136) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del trifluoracetato de (2S,3S)-1-(5-tert-butil-3H-[1,2,3]tri-azolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-2-(2,2,2-trifluor-acetoximetil)-pirrolidin-3-ilo (ejemplo 164, paso 1) y el clorhidrato del 5-(clorometil)-1-metil-1H-1,2,4-triazol en forma de sólido blanco. EM (m/e): 388,3 (MH⁺).

Ejemplo 170

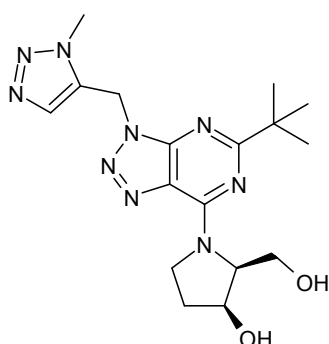
(2S,3S)-1-[5-tert-butil-3-(4,5-dimetil-4H-[1,2,4]tri-azol-3-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-2-hidroximetil-pirrolidin-3-ol



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (S)-1-[5-tert-butil-3-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol (ejemplo 136) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del trifluoracetato de (2S,3S)-1-(5-tert-butil-3H-[1,2,3]tri-azolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-2-(2,2,2-trifluor-acetoximetil)-pirrolidin-3-ilo (ejemplo 164, paso 1) y el clorhidrato del 3-(clorometil)-4,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol en forma de sólido blanco. EM (m/e): 402,4 (MH⁺).

Ejemplo 171

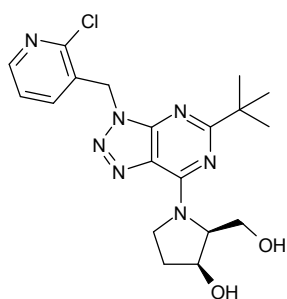
(2S,3S)-1-[5-tert-butil-3-(3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-2-hidroxi-metil-pirrolidin-3-ol



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (S)-1-[5-tert-butyl-3-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol (ejemplo 136) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del trifluoracetato de (2S,3S)-1-(5-tert-butyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-2-(2,2,2-trifluoroacetoximetil)-pirrolidin-3-ilo (ejemplo 164, paso 1) y el clorhidrato del 5-(clorometil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (m/e): 388,3 (MH⁺).

Ejemplo 172

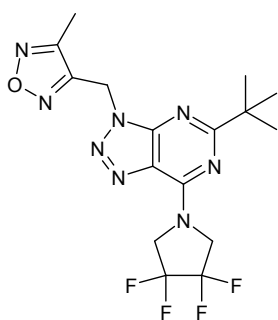
(2S,3S)-1-[5-tert-butyl-3-(2-cloro-piridin-3-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-2-hidroximetil-pirrolidin-3-ol



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (S)-1-[5-tert-butyl-3-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol (ejemplo 136) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del trifluoracetato de (2S,3S)-1-(5-tert-butyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-2-(2,2,2-trifluoroacetoximetil)-pirrolidin-3-ilo (ejemplo 164, paso 1) y el bromhidrato de la 3-(bromometil)-2-cloropiridina en forma de sólido blanco. EM (m/e): 418,3 (MH⁺).

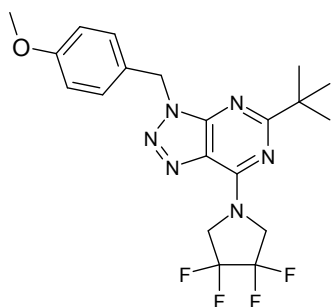
Ejemplo 173

5-tert-butyl-3-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-7-(3,3,4,4-tetrafluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



Paso 1:

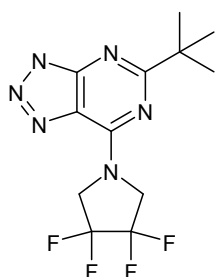
5-tert-butil-3-(4-metoxi-bencil)-7-(3,3,4,4-tetrafluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 4-(5-tert-butil-3-(4-metoxibencil)-3H-[1,2,3]tri-azolo[4,5-d]pirimidin-7-il)morfolina (ejemplo 58, paso c) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-cloro-3-(4-metoxibencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina y el clorhidrato de la 3,3,4,4-tetrafluor-pirrolidina y se emplea para el paso siguiente sin más purificación.

Paso 2:

5-tert-butil-7-(3,3,4,4-tetrafluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



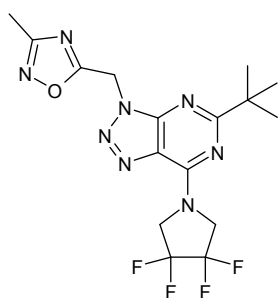
Se trata la 5-tert-butil-3-(4-metoxi-bencil)-7-(3,3,4,4-tetrafluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina en bruto con trietilsilano en TFA, se calienta a 70°C durante 20 h y se concentra. Se emplea el material en bruto para el paso siguiente sin más purificación.

Paso 3:

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 61) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3,4,4-tetrafluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el 3-(bromometil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol y se aísla en forma de goma ligeramente amarilla. EM (m/e): 415,3 (MH⁺).

Ejemplo 174

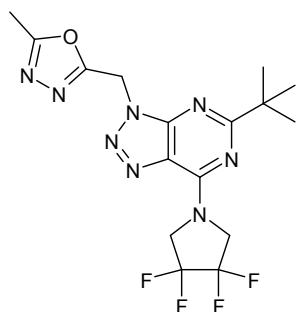
5-tert-butil-3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-7-(3,3,4,4-tetrafluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 61) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3,4,4-tetrafluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el 5-(clorometil)-3-metil-1,2,4-oxadiazol y se aísla en forma de goma ligeramente amarilla. EM (m/e): 415,3 (MH⁺).

Ejemplo 175

5-tert-butil-3-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil)-7-(3,3,4,4-tetrafluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina

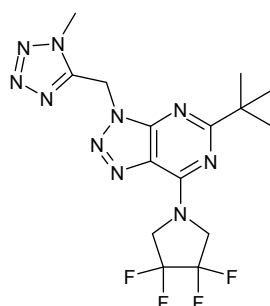


De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 61) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3,4,4-tetrafluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el 2-(clorometil)-5-metil-1,3,4-

oxadiazol y se aísla en forma de goma ligeramente amarilla. EM (m/e): 415,3 (MH⁺).

Ejemplo 176

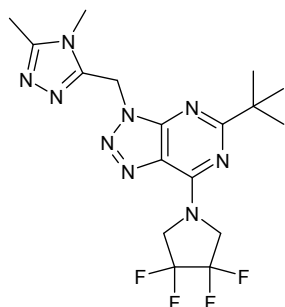
5-tert-butil-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-7-(3,3,4,4-tetrafluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 61) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3,4,4-tetrafluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el 5-(clorometil)-1-metil-1H-tetrazol y se aísla en forma de sólido amarillo. EM (m/e): 415,3 (MH⁺).

Ejemplo 177

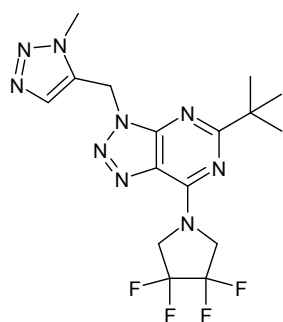
5-tert-butil-3-(4,5-dimetil-4H-[1,2,4]triazol-3-il-metil)-7-(3,3,4,4-tetrafluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]tri-azolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 61) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3,4,4-tetrafluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el clorhidrato del 3-(clorometil)-4,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol y se aísla en forma de sólido blanco. EM (m/e): 428,3 (MH⁺).

Ejemplo 178

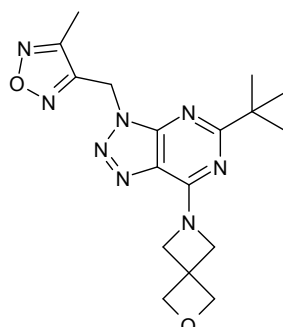
5-tert-butil-3-(3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetil)-7-(3,3,4,4-tetrafluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 61) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(3,3,4,4-tetrafluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el clorhidrato del 5-(clorometil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol y se aísla en forma de goma ligeramente amarilla. EM (m/e): 414,3 (MH⁺).

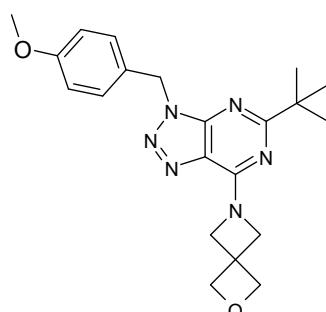
Ejemplo 179

5-tert-butil-3-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-7-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



Paso 1:

5-tert-butil-3-(4-metoxi-bencil)-7-(2-oxa-6-azaespiro-[3.3]hept-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina

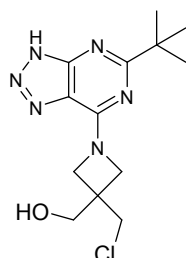


De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 4-(5-tert-butil-3-(4-metoxi bencil)-3H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)morfolina (ejemplo 58, paso c) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-cloro-3-

(4-metoxibencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el oxalato del 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano y se emplea para el paso siguiente sin más purificación.

Paso 2:

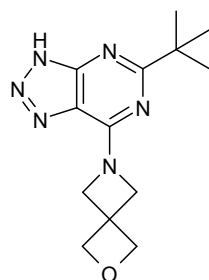
[1-(5-tert-butil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-clorometil-azetidín-3-il]-metanol



Con presión de H_2 (1 atm) se agita a temperatura ambiente durante 9 h una mezcla del 6-(5-tert-butil-3-(4-metoxibencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano en bruto (ejemplo 179, paso 1) (361 mg, 915 μ moles) y cloruro de paladio (II) (81,1 mg, 458 μ moles) en MeOH (3,00 ml). Se filtra la mezcla a través de algodón y se concentra con vacío. Se emplea el residuo para el paso siguiente sin más purificación.

Paso 3:

5-tert-butil-7-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



Se prepara a $0^\circ C$ una mezcla del (1-(5-tert-butil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-(clorometil)azetidín-3-il)metanol (284 mg, 915 μ moles) (ejemplo 179, paso 2), el tert-butoxido potásico (205 mg, 1,83 mmoles) y el THF (3 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 20 h. Se filtra la mezcla, se concentra con vacío y se emplea para el paso siguiente sin más purificación.

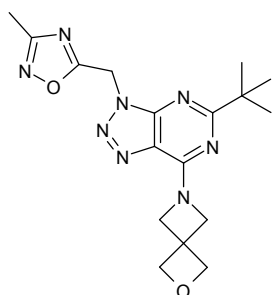
Paso 4:

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 61) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(2-oxa-6-

azaespiro[3.3]hept-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina y el 3-(bromometil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol y se aísla en forma de sólido blanco. EM (m/e): 371,3 (MH⁺).

Ejemplo 180

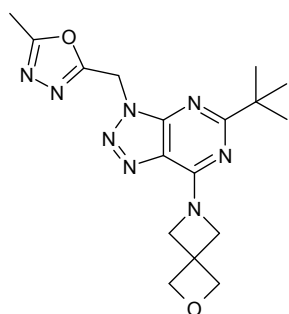
5-tert-butil-3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-7-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 61) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina y el 5-(clorometil)-3-metil-1,2,4-oxadiazol y se aísla en forma de sólido ligeramente rojo. EM (m/e): 371,2 (MH⁺).

Ejemplo 181

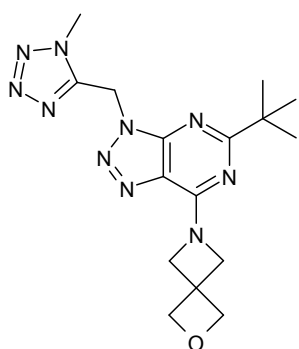
5-tert-butil-3-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil)-7-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 61) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina y el 2-(clorometil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol y se aísla en forma de sólido blanco. EM (m/e): 371,2 (MH⁺).

Ejemplo 182

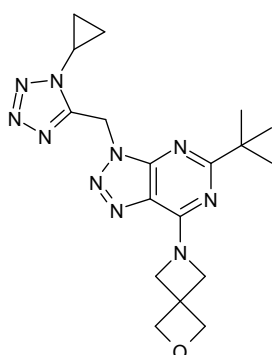
5-tert-butil-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-7-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 61) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina y el 5-(clorometil)-1-metil-1H-tetrazol y se aísla en forma de sólido blanco. EM (m/e): 371,3 (MH⁺).

Ejemplo 183

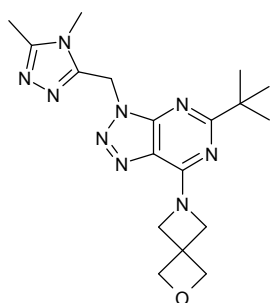
5-tert-butil-3-(1-ciclopropil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-7-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 61) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina y el 5-(clorometil)-1-ciclopropil-1H-tetrazol y se aísla en forma de sólido blanco. EM (m/e): 397,3 (MH⁺).

Ejemplo 184

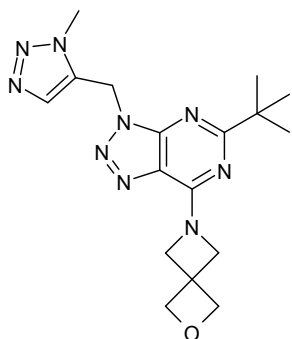
5-tert-butil-3-(4,5-dimetil-4H-[1,2,4]triazol-3-il-metil)-7-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 61) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina y el clorhidrato del 3-(clorometil)-4,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol y se aísla en forma de sólido blanco. EM (m/e): 384,3 (MH^+).

Ejemplo 185

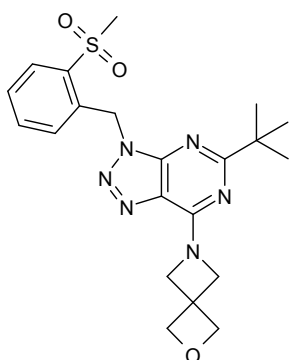
5-tert-butil-3-(3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetil)-7-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 61) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina y el clorhidrato del 5-(clorometil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol y se aísla en forma de sólido blanco. EM (m/e): 370,2 (MH^+).

Ejemplo 186

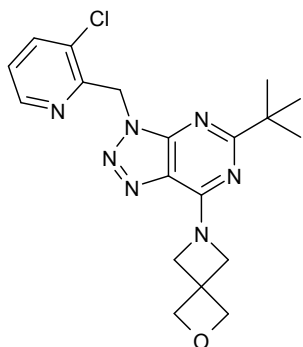
5-tert-butil-3-(2-metanosulfonil-bencil)-7-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 61) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina y el 1-(bromometil)-2-(metilsulfonil)benceno y se aísla en forma de sólido blanco. EM (m/e): 443,3 (MH⁺).

Ejemplo 187

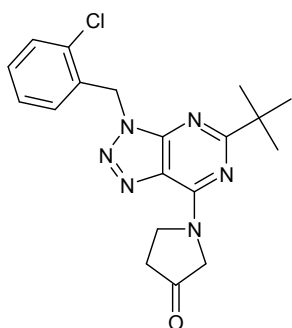
5-tert-butil-3-(3-cloro-piridin-2-ilmetil)-7-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 61) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina y la 3-cloro-2-(clorometil)piridina y se aísla en forma de goma ligeramente marrón. EM (m/e): 400,3 (MH⁺).

Ejemplo 188

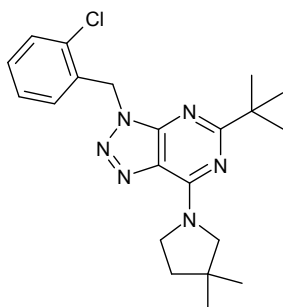
1-[5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo-[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ona



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-7-morfolin-4-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 1, paso c) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y la pirrolidin-3-ona. EM (m/e): 385,3 (MH⁺).

Ejemplo 189

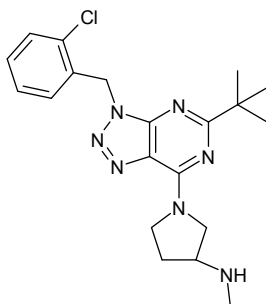
5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-(3,3-dimetil-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-7-morfolin-4-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 1, paso c) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y la 3,3-dimetilpirrolidina. EM (m/e): 399,4 (MH⁺).

Ejemplo 190

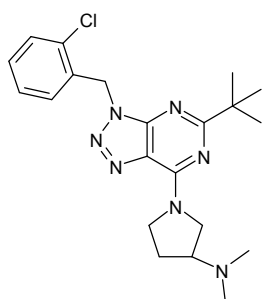
{1-[5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo-[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-il}-metil-amina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-7-morfolin-4-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 1, paso c) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y la N-metilpirrolidina-3-amina. EM (m/e): 400,3 (MH⁺).

Ejemplo 191

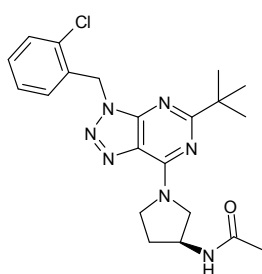
{1-[5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo-[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-il}-dimetil-amina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-7-morfolin-4-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 1, paso c) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y la N,N-dimetilpirrolidina-3-amina. EM (m/e): 414,3 (MH⁺).

Ejemplo 192

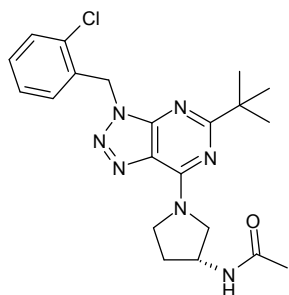
N-{(S)-1-[5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-3H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-il}-acetamida



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-7-morfolin-4-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 1, paso c) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y la (S)-N-(pirrolidin-3-il)acetamida. EM (m/e): 428,3 (MH⁺).

Ejemplo 193

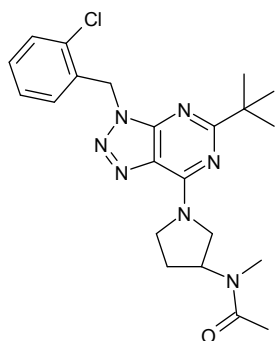
N-{(R)-1-[5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-3H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-il}-acetamida



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-7-morfolin-4-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 1, paso c) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y la (R)-N-(pirrolidin-3-il)acetamida. EM (m/e): 428,3 (MH⁺).

Ejemplo 194

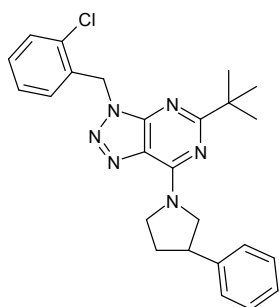
N-{1-[5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-3H-[1,2,3]tri-azolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-il}-N-metil-acetamida



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-7-morfolin-4-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 1, paso c) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y la N-metil-N-(pirrolidin-3-il)acetamida. EM (m/e): 442,4 (MH⁺).

Ejemplo 195

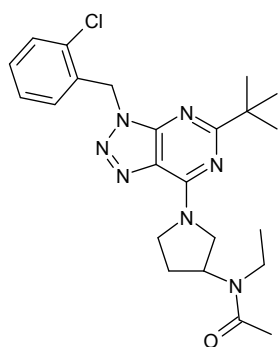
5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-(3-fenil-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-7-morfolin-4-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 1, paso c) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y la 3-fenilpirrolidina. EM (m/e): 447,4 (MH^+).

Ejemplo 196

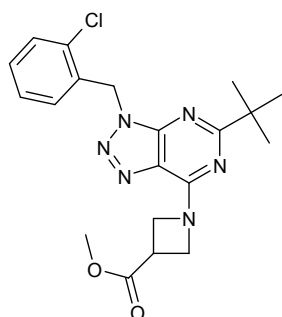
N-{1-[5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-3H-[1,2,3]tri-azolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-il}-N-etil-acetamida



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-7-morfolin-4-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 1, paso c) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y la N-etil-N-(pirrolidin-3-il)acetamida. EM (m/e): 456,5 (MH^+).

Ejemplo 197

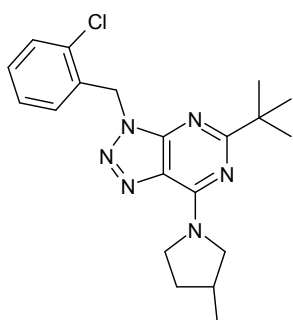
1-[5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo-[4,5-d]pirimidin-7-il]-azetidina-3-carboxilato de metilo



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-7-morfolin-4-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 1, paso c) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el azetidina-3-carboxilato de metilo. EM (m/e): 415,3 (MH^+).

Ejemplo 198

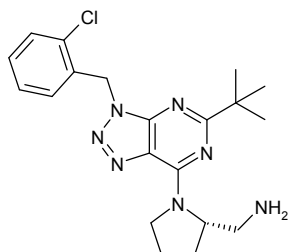
5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-(3-metil-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-7-morfolin-4-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 1, paso c) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el clorhidrato de la 3-metilpirrolidina. EM (m/e): 385,3 (MH^+).

Ejemplo 199

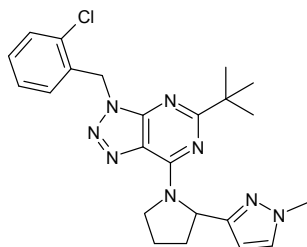
C-{(S)-1-[5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-3H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-2-il}-metilamina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-7-morfolin-4-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 1, paso c) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y la (S)-pirrolidin-2-ilmetanamina. EM (m/e): 400,4 (MH^+).

Ejemplo 200

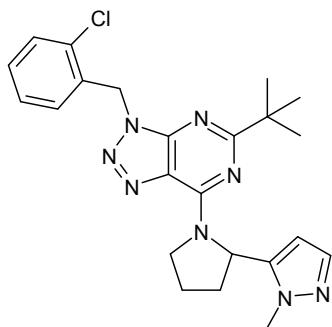
5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-[2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-pirrolidin-1-il]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-7-morfolin-4-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 1, paso c) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el 1-metil-3-(pirrolidin-2-il)-1H-pirazol. EM (m/e): 451,4.

Ejemplo 201

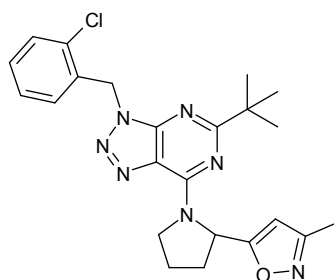
5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-[2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidin-1-il]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-7-morfolin-4-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 1, paso c) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el 1-metil-5-(pirrolidin-2-il)-1H-pirazol. EM (m/e): 451,4.

Ejemplo 202

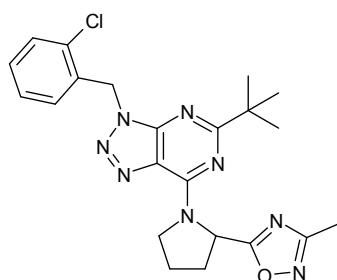
5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-[2-(3-metil-isoxazol-5-il)-pirrolidin-1-il]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-7-morfolin-4-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 1, paso c) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el 3-metil-5-(pirrolidin-2-il)isoxazol. EM (m/e): 452,4.

Ejemplo 203

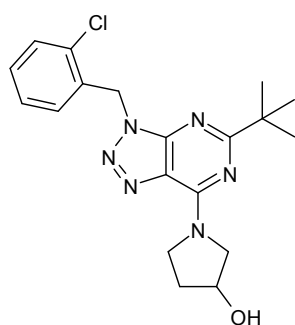
5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-[2-(3-metil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-pirrolidin-1-il]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-7-morfolin-4-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 1, paso c) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el 3-metil-5-(pirrolidin-2-il)-1,2,4-oxadiazol. EM (m/e): 453,4.

Ejemplo 204

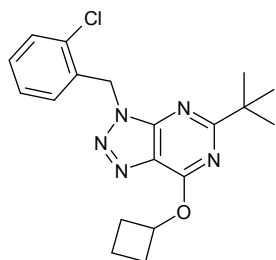
1-[5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo-[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-7-morfolin-4-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 1, paso c) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el pirrolidin-3-ol. EM (m/e): 387,4.

Ejemplo 205

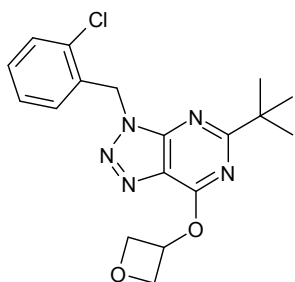
5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-ciclobutoxi-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



Se agita a temperatura ambiente durante 30 min una mezcla del ciclobutanol (173 mg, 2,4 mmoles), el NaH (4,8 mg, 0,12 mmoles) y la DMF (1 ml). Se añade la 5-tert-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (26,9 mg, 0,08 mmoles) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se añade ácido fórmico y se somete la mezcla a una purificación por HPLC preparativa en fase inversa, eluyendo con un gradiente formado por acetonitrilo, agua y ácido fórmico. Se concentran las fracciones que contiene producto, obteniéndose 4 mg (13 %) del compuesto epigrafiado. EM (m/e): 372,3.

Ejemplo 206

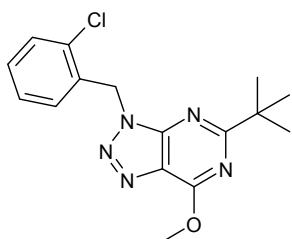
5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-(oxetan-3-iloxi)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-ciclobutoxi-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 205) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del 5-tert-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el oxetan-3-ol. EM (m/e): 374,3.

Ejemplo 207

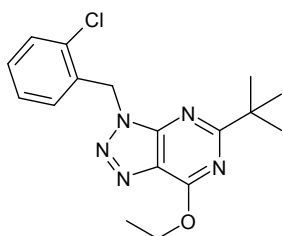
5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-metoxi-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-ciclobutoxi-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 205) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el metanol. EM (m/e): 332,2.

Ejemplo 208

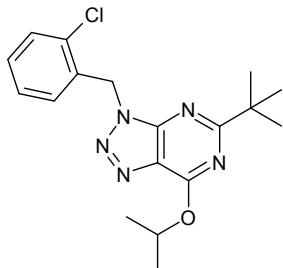
5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-etoxi-3H-[1,2,3]tri-azolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-ciclobutoxi-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 205) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el etanol. EM (m/e): 346,2.

Ejemplo 209

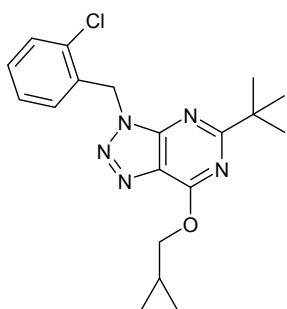
5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-isopropoxi-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-ciclobutoxi-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 205) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el propan-2-ol. EM (m/e): 360,2.

Ejemplo 210

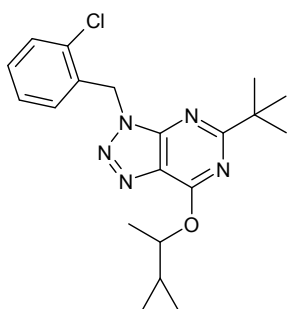
5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-ciclopropilmetoxi-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-ciclobutoxi-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 205) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el ciclopropilmetanol. EM (m/e): 372,3.

Ejemplo 211

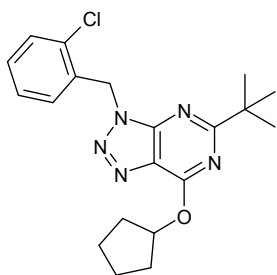
5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-(1-ciclopropil-etoxi)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-ciclobutoxi-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 205) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el 1-ciclopropiletanol. EM (m/e): 386,4.

Ejemplo 212

5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-ciclopentiloxi-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina

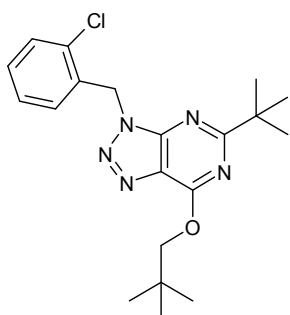


De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-ciclobutoxi-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 205) se

obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el ciclopentanol. EM (m/e): 386,3.

Ejemplo 213

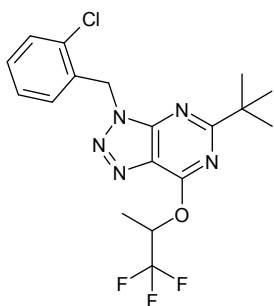
5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-(2,2-dimetil-propoxi)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-ciclobutoxi-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 205) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el 2,2-dimetilpropan-1-ol. EM (m/e): 388,3.

Ejemplo 214

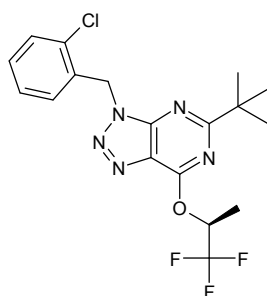
5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-ciclobutoxi-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 205) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el 1,1,1-trifluoropropan-2-ol. EM (m/e): 414,2.

Ejemplo 215

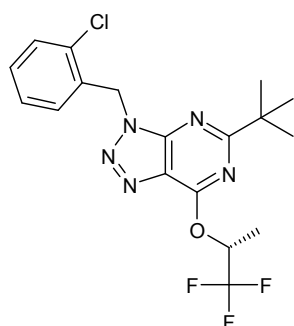
5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-ciclobutoxi-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 205) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el (S)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol. EM (m/e): 414,3.

Ejemplo 216

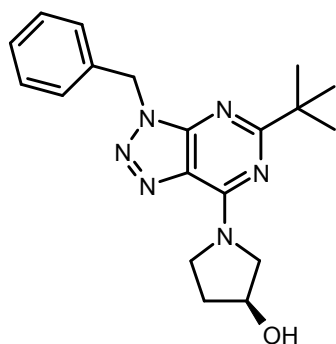
5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-((R)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



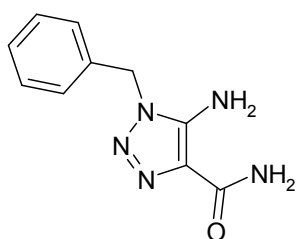
De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-ciclobutoxi-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 205) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol. EM (m/e): 414,3.

Ejemplo 217

(3S)-1-(3-bencil-5-tert-butil-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-3-ol



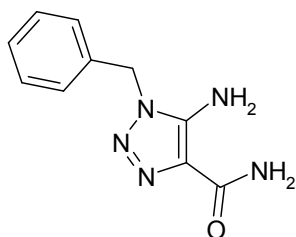
Paso 1 proceso discontinuo: 5-amino-1-bencil-triazol-4-carboxamida



En un reactor se introduce la azida sódica (4,34 g, 66,0 mmoles, 1,05 eq.) y después el DMSO (44,0 g, 40 ml) y la base de Hunig (829 mg, 1,12 ml, 6,29 mmoles, 0,1 eq.). Se agita la suspensión a 25°C durante 10 min. Se añade por goteo a 25°C durante 60 min el (clorometil)benceno (8 g, 7,29 ml, 62,9 mmoles, 1,00 eq.). Después de 3 h a 25°C se añade agua (1,6 g, 1,6 ml), se agita la mezcla reaccionante durante 30 min y se filtra. Se lava el residuo con DMSO (17,6 g, 16,0 ml). Se emplea la solución de bencil-azida resultante directamente para el paso de la cicloadición.

En un reactor aparte se introducen el DMSO (17,6 g, 16,0 ml) y después el NaOH acuoso del 32% (7,86 g, 5,82 ml, 62,9 mmoles, 1,0 eq.) y agua (5,00 g, 5,00 ml). Se añade por goteo a 25°C durante 15 min una solución de la 2-cianoacetamida (7,93 g, 94,3 mmoles, 1,50 eq.) en DMSO (17,6 g, 16,0 ml). Se añade por goteo a 25°C durante 4 h la solución de la bencil-azida preparada previamente. Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante una noche y se le añade por goteo a 25°C agua (120 g, 120 ml) durante 30 min (reacción exotérmica). Se enfría la suspensión resultante a 0°C durante 30 min, se agita a 0°C durante 30 min y se filtra. Se lava la torta del filtro con agua (40,0 g, 40,0 ml) y se seca a 50°C/5 mbar, formándose 12,6 g del compuesto epigrafiado.

Paso 2 proceso continuo: 5-amino-1-bencil-triazol-4-carboxamida



Solución A: preparación de la solución de la bencil-azida

En un reactor se introduce la azida sódica (54,5 g, 829 mmoles, 1,05 eq.) y después el DMSO (550 g, 500 ml). Se añade agua (37,5 ml) y se agita la suspensión a 40°C durante 3-4 h. Se añade la base de Hunig (10,4 g, 14,1 ml, 79,0 mmoles, 0,1 eq.) y se enfría la suspensión a $T_j = 30-35^\circ\text{C}$. Se añade por goteo el cloru-

ro de bencilo cloruro (100 g, 91,1 ml, 790 mmoles, 1,00 eq.) durante aprox. 1 h. Se agita la mezcla reaccionante durante una noche a 30-35°C. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb. y se filtra. Se lava la torta del filtro dos veces con 40 ml de DMSO, generándose 783 g de una solución ligeramente amarilla (solución 13,4 % m/m BnN3, $d = 1,086$, 721 ml de solución, solución 0,146 g / ml BnN3)

Solución B: solución de 2-cianoacetamida (preparada en exceso):

se disuelven 120 g de cianoacetamida en 327 ml de DMSO

$d: 1,12$

428 ml de solución

0,28 g/ml

Solución C: NaOH acuoso del 32%

Diseño del reactor

Los dos reactores primeros son microrreactores del tipo XXL de la empresa LTF GmbH y están conectados en serie. El primer reactor se emplea para realizar el mezclado de los diferentes reactivos (las corrientes de los reactivos se calientan previamente en un precalentador de aprox. 1 ml y después se combinan dentro de un reactor, cuyo volumen es de aprox. 2 ml), se emplea el segundo reactor como reactor de tiempo de residencia adicional (volumen: aprox. 5,5 ml). La corriente de salida del microrreactor se conecta a una cascada CSTR, para proporcionar un tiempo de residencia adicional (un reactor de rebose de 20 ml y después uno de 40 ml).

Se calienta a 60-65°C los microrreactores y los reactores de rebose CSTR.

Se logra una conversión aprox. del 85% a la salida del microrreactor de vidrio, una conversión aprox. del 95% dentro del primer CSTR y una conversión > 99% a la salida del segundo CSTR. Se puede conseguir una conversión mayor a la salida de los microrreactores aumentando el tiempo de residencia, pero a costa de la productividad.

Es preferible mezclar previamente la cianoacetamida y la base antes de ponerlas en contacto con la corriente de BnN3. Evidentemente, la azida puede descomponerse en el modo continuo cuando se pone en contacto con el NaOH. La estabilidad depende además de la sustitución (la estabilidad disminuye en gran manera en este sentido: de la p-metoxibencil-azida a la BnN3 y al 1-(azidometil)-2-cloro-benceno).

El NaOH se emplea también con preferencia en cantidades estequiométricas o ligeramente inferiores a las estequiométricas.

Esto constituye una solución a escala de laboratorio y obviamente son posibles también otros diseños empleando otros tipos de mezcladores/reactores, por ejemplo los mezcladores estáticos estándar (p.ej. Kenics), cascadas CSTR, serpentines, otros tipos de reactores de vidrio o cerámica y combinaciones de los mismos, que puedan adaptarse en función de la productividad y escala deseadas.

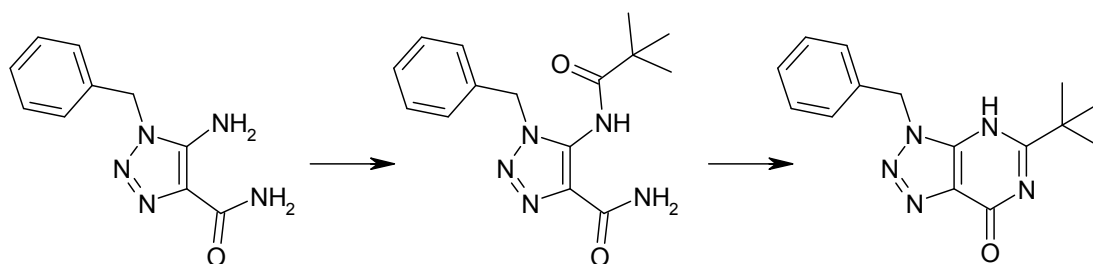
Caudales

A: 3,6 ml/min; B: 1,88 ml/min; C: 0,54 ml/min, que corresponde a una proporción de equivalentes 1:1,5:1,4.

Resumen del proceso

Después de un procedimiento de inicio estándar se lleva a cabo el proceso durante 3 h 07, equivalente a 735 g de solución de BnN₃ (en base al seguimiento de caudales y gravimetría). La corriente de salida se descarga en un nuevo tanque de recogida, aprox. cada hora. Se ponen en marcha las bombas para el disolvente de lavado y la salida del reactor se dirige al vertido. Mientras se continúa la reacción durante aprox. 10 min en los reactores de rebose, que se vacían hacia el tanque de recogida. Las 3 fracciones recogidas se trasvasan a un reactor encamisolado de 3 l y se les añaden 1,5 l de agua durante 5-10 min. La temperatura sube de 25 a 43°C. Se agita la suspensión resultante a 25°C durante una noche, después se enfría a 0-5°C durante 2,5 h y se filtra. Se lava la torta del filtro tres veces con 100 ml de agua y se seca a 50°C/5-10 mbares, generándose 154 g del compuesto epigrafiado en forma de polvo blanco.

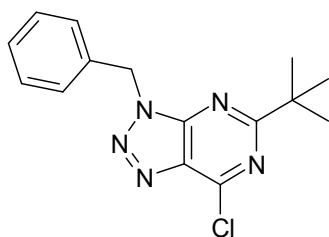
Paso 2: 3-bencil-5-tert-butil-4H-triazolo[4,5-d]-pirimidin-7-ona



Se suspende la 5-amino-1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (150 g, 691 mmoles, 1,00 eq.) en N,N-dimetil-acetamida (512 g, 550 ml). Se añaden la piridina (82,1 g, 83,5 ml, 1,04 moles, 1,5 eq.) y después el cloruro de pivaloilo (126 g, 129 ml, 1,04 moles, 1,5 eq.) y se calienta la mezcla reaccionante a T_j = 80°C.

Una vez finalizada la acilación (aprox. 1 h 30) se añade el KHCO_3 (347 g, 3,45 moles, 5,00 eq.) y se calienta la suspensión a $T_j = 155^\circ\text{C}$ para convertir el compuesto intermedio 1-bencil-5-(2,2-dimetil-propanoilamino)triazol-4-carboxamida en el producto. Pasadas 18 h 30 a 155°C se enfría la mezcla reaccionante a t.amb. y se le añade agua (3,48 kg, 3,48 l) por goteo durante 30 min. Se agita la suspensión ligeramente amarilla a t.amb. durante 30 min, a 0°C durante 2 h y se filtra. Se lava la torta del filtro con agua fría ($0-5^\circ\text{C}$) (600 g, 600 ml) y se seca a $50^\circ\text{C}/5$ mbares, generándose 161,3 g del compuesto epigrafiado en forma de polvo blanco mate. EM (m/e): 284,0 (MH^+).

Paso 3: 3-bencil-5-tert-butil-7-cloro-triazolo[4,5-d]-pirimidina



Se introduce en el reactor la DMF a través de MS (105 g, 110 ml, 1,43 moles, 2,56 eq.) y después el diclorometano (1,46 kg, 1,1 l). Se calienta la solución a 35°C y se le añade el cloruro de oxalilo (144 g, 97,6 ml, 1,11 moles, 2 eq.) durante 1 h. Pasados 45 min se añade una suspensión fina de 3-bencil-5-tert-butil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7(4H)-ona (161 g, 557 mmoles, 1,00 eq.) en una mezcla de diclorometano (877 g, 662 ml) y DMF (41,8 g, 44,1 ml) durante 20 min. Después de 3 h se enfría la mezcla reaccionante a t.amb. y se vierte lentamente a $0-5^\circ\text{C}$ sobre una solución acuosa semisaturada de NaHCO_3 (1,76 l). Se separa la fase orgánica y se lava de nuevo con una solución semisaturada de NaHCO_3 (662 ml) y después con agua (662 g, 662 ml). Se seca la fase orgánica con MgSO_4 y se concentra a presión reducida a 50°C /bajando hasta 10 mbares, generándose 192 g de un aceite en bruto, que cristaliza en reposo. Se emplea la 3-bencil-5-tert-butil-7-cloro-triazolo[4,5-d]pirimidina en bruto para el paso siguiente sin más purificación.

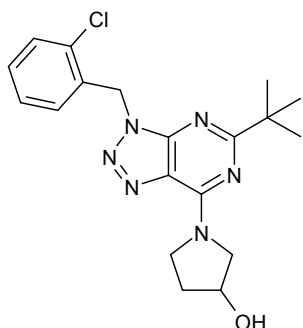
Paso 4: (3S)-1-(3-bencil-5-tert-butil-triazolo[4,5-d]-pirimidin-7-il)pirrolidin-3-ol

En un reactor se introducen la 3-bencil-5-tert-butil-7-cloro-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (192,2 g, 548 mmoles, 1,00 eq.) y después el aceto-

nitrilo (780 g, 1,0 l) y la N-etildiisopropilamina (108 g, 143 ml, 822 mmoles, 1,5 eq.). Se añade por goteo el (S)-pirrolidin-3-ol (54,1 g, 51,6 ml, 603 mmoles, 1,1 eq.) a una temperatura de 20 a < 30°C durante 30 min. Después de 2 h a 25°C se trasvasa la mezcla reaccionante con tolueno (865 g, 1,0 l) a un matraz de fondo redondo de 3 l y se concentra en un rotavapor, para cambiar el disolvente a tolueno. Se lava la solución toluénica con una solución acuosa de ácido cítrico al 10% (1,0 l). Se separa la fase acuosa y se extrae con tolueno (434 g, 500 ml). Se lavan las fases orgánicas sucesivamente con una solución acuosa semisaturada de NaHCO₃ (500 ml) y una solución acuosa semisaturada de NaCl (500 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄ y se concentran a 45°C hasta aprox. 500 ml. Se añade heptano (684 g, 1,0 l) con agitación. Pasados 5-10 min, el producto empieza a cristalizar. Se agita la suspensión blanca a t.amb. durante 2 h y se filtra. Se lava la torta blanca del filtro con heptano (274 g, 400 ml) y se seca a 45°C/5 mbares, obteniéndose 186,9 g del compuesto epigrafiado en forma de polvo blanco. EM (m/e): 353,1 (MH⁺).

Ejemplo 218

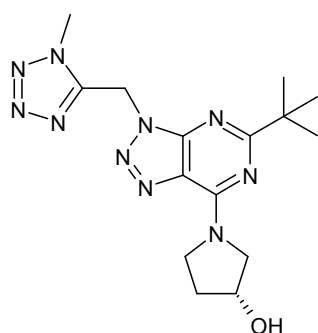
1-(5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo-[4,5-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-3-ol



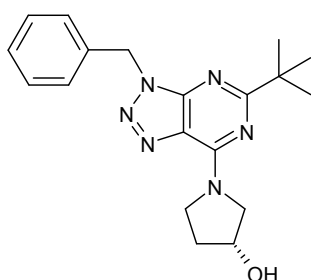
De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-7-morfolin-4-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 1, paso c) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 5-tert-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y el pirrolidin-3-ol y se aísla en forma de espuma incolora. EM (m/e): 387,4 (MH⁺).

Ejemplo 219

(R)-1-(5-tert-butil-3-((1-metil-1H-tetrazol-5-il)-metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-3-ol



a) (R)-1-(3-bencil-5-tert-butil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-pirrolidin-3-ol



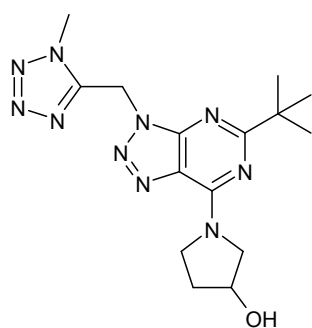
De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-7-morfolin-4-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 1, paso c) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 3-bencil-5-tert-butil-7-cloro-triazolo[4,5-d]pirimidina y el (R)-pirrolidin-3-ol y se aísla en forma de espuma blanca. EM (m/e): 352,4 (MH⁺).

b) (R)-1-(5-tert-butil-3-((1-metil-1H-tetrazol-5-il)-metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-3-ol

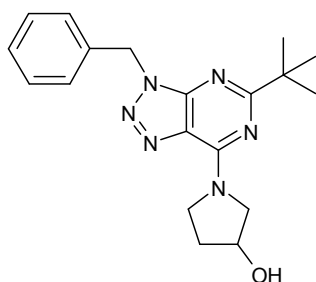
Se hidrogena el (R)-1-(3-bencil-5-tert-butil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-pirrolidin-3-ol con Pd/C y se hace reaccionar el (R)-1-(5-tert-butil-3H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-pirrolidin-3-ol resultante de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 5-tert-butil-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (ejemplo 61) con el 5-(clorometil)-1-metil-1H-tetrazol y se aísla en forma de sólido blanco. EM (m/e): 359,2 (MH⁺).

Ejemplo 220

1-(5-tert-butil-3-((1-metil-1H-tetrazol-5-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-3-ol



a) 1-(3-bencil-5-tert-butil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-pirrolidin-3-ol



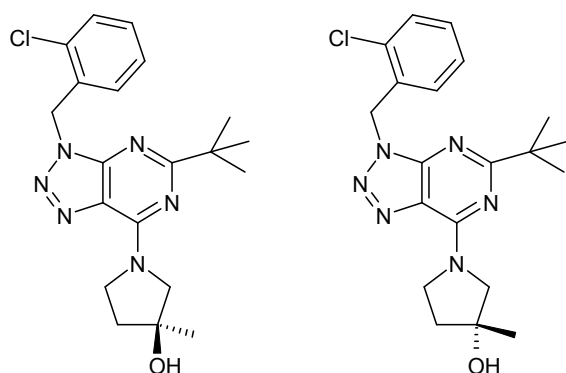
De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (R)-1-(3-bencil-5-tert-butil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-pirrolidin-3-ol (ejemplo 219, paso a) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 3-bencil-5-tert-butil-7-cloro-triazolo[4,5-d]pirimidina y el pirrolidin-3-ol y se aísla en forma de aceite ligeramente amarillo.

b) 1-(5-tert-butil-3-((1-metil-1H-tetrazol-5-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-3-ol

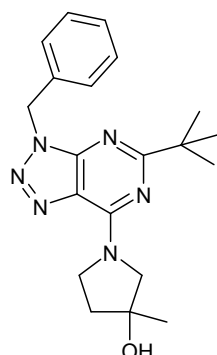
De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (R)-1-(5-tert-butil-3-((1-metil-1H-tetrazol-5-il)-metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-3-ol (ejemplo 219, paso b) se hidrogena el 1-(3-bencil-5-tert-butil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-pirrolidin-3-ol, después se hace reaccionar con el con 5-(clorometil)-1-metil-1H-tetrazol y se aísla en forma de aceite ligeramente amarillo. EM (m/e): 358,4 (MH⁺).

Ejemplo 221-a y ejemplo 221-b

(S)-1-(5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]tri-azolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ol y (R)-1-(5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ol



a) 1-(3-bencil-5-tert-butil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-7-il)-3-metil-pirrolidin-3-ol



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (R)-1-(3-bencil-5-tert-butil-3H-[1,2,3]triazolo-[4,5-d]pirimidin-7-il)-pirrolidin-3-ol (ejemplo 219, paso a) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 3-bencil-5-tert-butil-7-cloro-triazolo[4,5-d]pirimidina y el 3-metil-pirrolidin-3-ol, se aísla en forma de sólido blanco y se somete a una separación por HPLC quiral, obteniéndose el (S)-1-(3-bencil-5-tert-butil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ol y el (R)-1-(3-bencil-5-tert-butil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ol. Los compuestos intermedios enantioméricamente puros se aíslan en un rendimiento del 39 % y del 36 %.

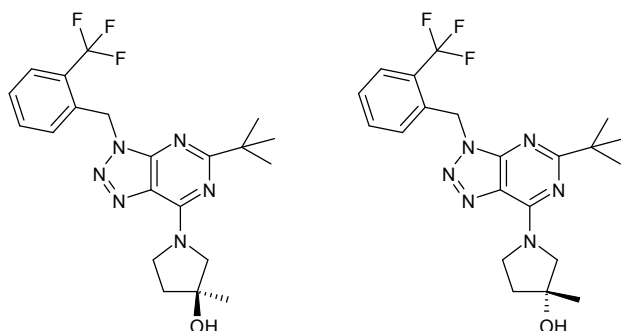
b) (S)-1-(5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]tri-azolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ol y (R)-1-(5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ol

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (R)-1-(5-tert-butil-3-((1-metil-1H-tetrazol-5-il)-metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-3-ol (ejemplo 219, paso b) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-1-(3-bencil-5-tert-butil-3H-[1,2,3]triazolo-[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ol por hidrogenación y posterior reacción con el 1-(bromometil)-2-cloro-benceno. EM (m/e): 401,4 (MH⁺).

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (R)-1-(5-tert-butil-3-((1-metil-1H-tetrazol-5-il)-metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-3-ol (ejemplo 219, paso b) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (S)-1-(3-bencil-5-tert-butil-3H-[1,2,3]triazolo-[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ol por hidrogenación y posterior reacción con el 1-(bromometil)-2-cloro-benceno. EM (m/e): 401,4 (MH⁺).

Ejemplo 222-a y ejemplo 222-b

(S)-1-(5-tert-butil-3-(2-(trifluormetil)bencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ol y (R)-1-(5-tert-butil-3-(2-(trifluormetil)bencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ol

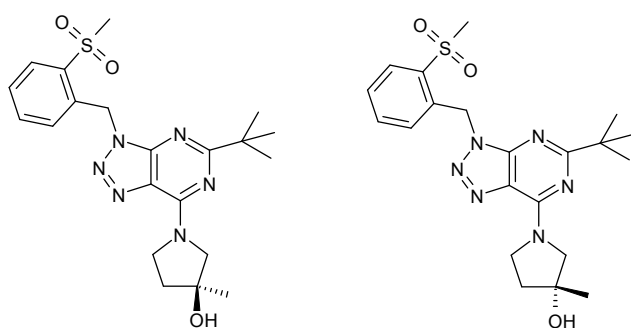


De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (R)-1-(5-tert-butil-3-((1-metil-1H-tetrazol-5-il)-metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-3-ol (ejemplo 219, paso b) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (S)-1-(3-bencil-5-tert-butil-3H-[1,2,3]triazolo-[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ol por hidrogenación y posterior reacción con el 1-(bromometil)-2-(trifluor-metil)benceno. EM (m/e): 435,4 (MH⁺).

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (R)-1-(5-tert-butil-3-((1-metil-1H-tetrazol-5-il)-metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-3-ol (ejemplo 219, paso b) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-1-(3-bencil-5-tert-butil-3H-[1,2,3]triazolo-[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ol por hidrogenación y posterior reacción con el 1-(bromometil)-2-(trifluor-metil)benceno. EM (m/e): 435,4 (MH⁺).

Ejemplo 223-a y ejemplo 223-b

(S)-1-(5-tert-butil-3-(2-(metilsulfonil)bencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ol y (R)-1-(5-tert-butil-3-(2-(metilsulfonil)bencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ol

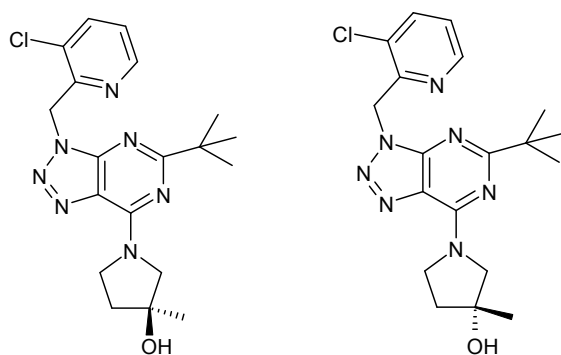


De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (R)-1-(5-tert-butil-3-((1-metil-1H-tetrazol-5-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-3-ol (ejemplo 219, paso b) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (S)-1-(3-bencil-5-tert-butil-3H-[1,2,3]tri-azolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ol por hidrogenación y posterior reacción con el 1-(bromometil)-2-(metil-sulfonil)benceno. EM (m/e): 445,4 (MH⁺).

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (R)-1-(5-tert-butil-3-((1-metil-1H-tetrazol-5-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-3-ol (ejemplo 219, paso b) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-1-(3-bencil-5-tert-butil-3H-[1,2,3]tri-azolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ol por hidrogenación y posterior reacción con el 1-(bromometil)-2-(metil-sulfonil)benceno. EM (m/e): 445,4 (MH⁺).

Ejemplo 224-a y ejemplo 224-b

(S)-1-(5-tert-butil-3-((3-cloropiridin-2-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ol y (R)-1-(5-tert-butil-3-((3-cloropiridin-2-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ol



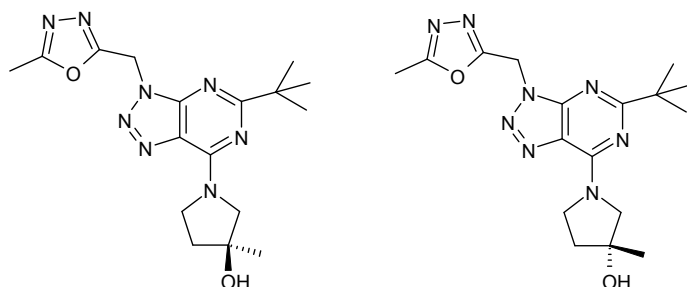
De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (R)-1-(5-tert-butil-3-((1-metil-1H-tetrazol-5-il)-metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-3-ol (ejemplo 219, paso b) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (S)-1-(3-bencil-5-tert-butil-3H-[1,2,3]triazolo-[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-

metilpirrolidin-3-ol por hidrogenación y posterior reacción con la 3-cloro-2-(clorometil)-piridina. EM (m/e): 402,4 (MH⁺).

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (R)-1-(5-tert-butil-3-((1-metil-1H-tetrazol-5-il)-metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-3-ol (ejemplo 219, paso b) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-1-(3-bencil-5-tert-butil-3H-[1,2,3]tri-azolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ol por hidrogenación y posterior reacción con la 3-cloro-2-(clorometil)piridina. EM (m/e): 402,4 (MH⁺).

Ejemplo 225-a y ejemplo 225-b

(S)-1-(5-tert-butil-3-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metil-pirrolidin-3-ol y (R)-1-(5-tert-butil-3-((5-metil-1,3,4-oxa-diazol-2-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ol



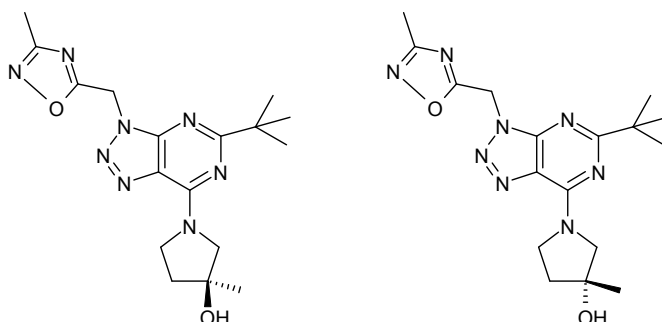
De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (R)-1-(5-tert-butil-3-((1-metil-1H-tetrazol-5-il)-metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-3-ol (ejemplo 219, paso b) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (S)-1-(3-bencil-5-tert-butil-3H-[1,2,3]triazolo-[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ol por hidrogenación y posterior reacción con el 2-(clorometil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol. EM (m/e): 373,4 (MH⁺).

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (R)-1-(5-tert-butil-3-((1-metil-1H-tetrazol-5-il)-metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-3-ol (ejemplo 219, paso b) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-1-(3-bencil-5-tert-butil-3H-[1,2,3]triazolo-[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ol por hidrogenación y posterior reacción con el 2-(clorometil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol. EM (m/e): 373,4 (MH⁺).

Ejemplo 226-a y ejemplo 226-b

(S)-1-(5-tert-butil-3-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metil-pirrolidin-3-ol y (R)-1-(5-tert-butil-3-((3-

metil-1,2,4-oxa-diazol-5-il)-metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ol

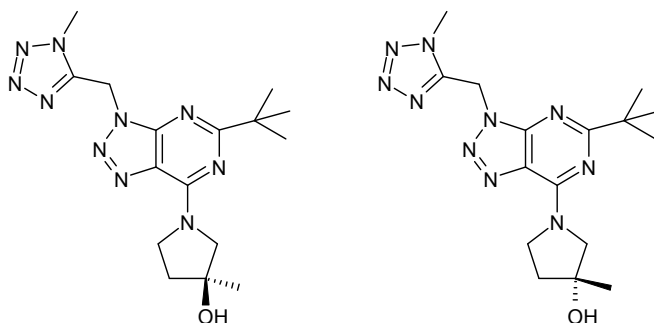


De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (R)-1-(5-tert-butil-3-((1-metil-1H-tetrazol-5-il)-metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-3-ol (ejemplo 219, paso b) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (S)-1-(3-bencil-5-tert-butil-3H-[1,2,3]triazolo-[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ol por hidrogenación y posterior reacción con el 5-(clorometil)-3-metil-1,2,4-oxadiazol. EM (m/e): 373,4 (MH⁺).

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (R)-1-(5-tert-butil-3-((1-metil-1H-tetrazol-5-il)-metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-3-ol (ejemplo 219, paso b) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-1-(3-bencil-5-tert-butil-3H-[1,2,3]triazolo-[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ol por hidrogenación y posterior reacción con el 5-(clorometil)-3-metil-1,2,4-oxadiazol. EM (m/e): 373,4 (MH⁺).

Ejemplo 227-a y ejemplo 227-b

(S)-1-(5-tert-butil-3-((1-metil-1H-tetrazol-5-il)-metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ol y (R)-1-(5-tert-butil-3-((1-metil-1H-tetrazol-5-il)-metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ol



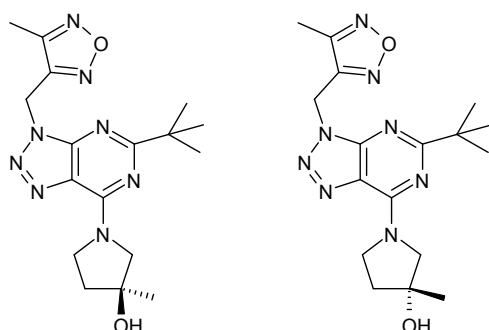
De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (R)-1-(5-tert-butil-3-((1-metil-1H-tetrazol-5-il)-metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-3-ol (ejemplo 219, paso b) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir

del (S)-1-(3-bencil-5-tert-butil-3H-[1,2,3]triazolo-[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ol por hidrogenación y posterior reacción con el 5-(clorometil)-1-metil-1H-tetrazol. EM (m/e): 373,4 (MH⁺).

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (R)-1-(5-tert-butil-3-((1-metil-1H-tetrazol-5-il)-metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-3-ol (ejemplo 219, paso b) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-1-(3-bencil-5-tert-butil-3H-[1,2,3]triazolo-[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ol por hidrogenación y posterior reacción con el 5-(clorometil)-1-metil-1H-tetrazol. EM (m/e): 373,4 (MH⁺).

Ejemplo 228-a y ejemplo 228-b

(S)-1-(5-tert-butil-3-((4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)-metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metil-pirrolidin-3-ol y (R)-1-(5-tert-butil-3-((4-metil-1,2,5-oxa-diazol-3-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ol

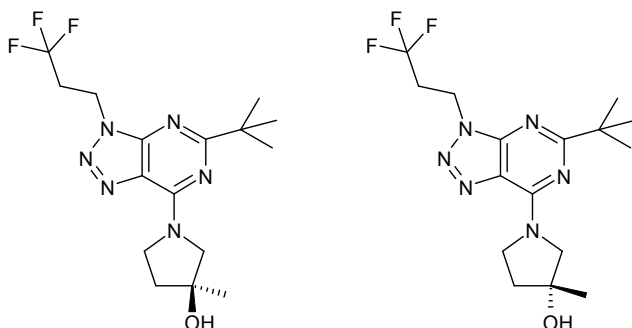


De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (R)-1-(5-tert-butil-3-((1-metil-1H-tetrazol-5-il)-metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-3-ol (ejemplo 219, paso b) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (S)-1-(3-bencil-5-tert-butil-3H-[1,2,3]triazolo-[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ol por hidrogenación y posterior reacción con el 3-(bromometil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol. EM (m/e): 373,4 (MH⁺).

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (R)-1-(5-tert-butil-3-((1-metil-1H-tetrazol-5-il)-metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-3-ol (ejemplo 219, paso b) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-1-(3-bencil-5-tert-butil-3H-[1,2,3]triazolo-[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ol por hidrogenación y posterior reacción con el 3-(bromometil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol. EM (m/e): 373,4 (MH⁺).

Ejemplo 229-a y ejemplo 229-b

(S)-1-(5-tert-butil-3-(3,3,3-trifluoropropil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ol y (R)-1-(5-tert-butil-3-(3,3,3-trifluoropropil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ol

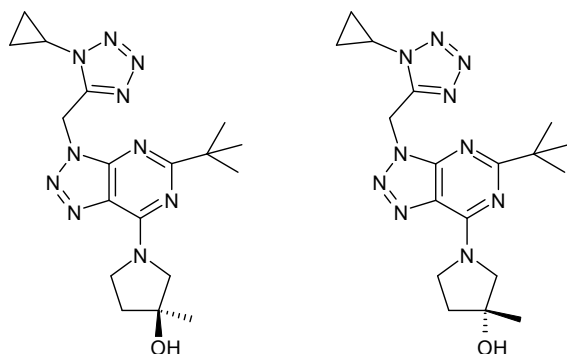


De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (R)-1-(5-tert-butil-3-((1-metil-1H-tetrazol-5-il)-metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-3-ol (ejemplo 219, paso b) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (S)-1-(3-bencil-5-tert-butil-3H-[1,2,3]triazolo-[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ol por hidrogenación y posterior reacción con el 3-bromo-1,1,1-trifluor-propano. EM (m/e): 373,4 (MH⁺).

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (R)-1-(5-tert-butil-3-((1-metil-1H-tetrazol-5-il)-metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-3-ol (ejemplo 219, paso b) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-1-(3-bencil-5-tert-butil-3H-[1,2,3]triazolo-[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ol por hidrogenación y posterior reacción con el 3-bromo-1,1,1-trifluor-propano. EM (m/e): 373,4 (MH⁺).

Ejemplo 230-a y ejemplo 230-b

(S)-1-(5-tert-butil-3-((1-ciclopropil-1H-tetrazol-5-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metil-pirrolidin-3-ol y (R)-1-(5-tert-butil-3-((1-ciclopropil-1H-tetrazol-5-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ol



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (R)-1-(5-tert-butil-3-((1-metil-1H-tetrazol-5-il)-metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-3-ol (ejemplo 219, paso b) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (S)-1-(3-bencil-5-tert-butil-3H-[1,2,3]triazolo-[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ol por hidrogenación y posterior reacción con el 5-(clorometil)-1-ciclo-propil-1H-tetrazol. EM (m/e): 399,4 (MH⁺).

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del (R)-1-(5-tert-butil-3-((1-metil-1H-tetrazol-5-il)-metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-3-ol (ejemplo 219, paso b) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (R)-1-(3-bencil-5-tert-butil-3H-[1,2,3]triazolo-[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ol por hidrogenación y posterior reacción con el 5-(clorometil)-1-ciclo-propil-1H-tetrazol. EM (m/e): 399,4 (MH⁺).

Ejemplo 231

Ensayos farmacológicos

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

Ensayo de fijación de radioligando

La afinidad de los compuestos de la invención con el receptor de cannabinoides CB1 se determina empleando las cantidades recomendadas de preparaciones de membrana (PerkinElmer) de células de riñón 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 como radioligando, 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 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 (UniFilter GF/B filter plate; Packard). Se analiza el material radioactivo fijado en forma de K_i empleando un análisis de regresión no lineal (Activity Base, ID Business Solution, Limited), los 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 μ M, más en particular entre 1 nM y 3 μ M y de modo muy especial entre 1 nM y 100 nM.

Los compuestos de la fórmula (I) tienen una actividad en el ensayo anterior (K_i) en particular entre 0,5 nM y 10 μ M, más en particular entre 0,5 nM y 3 μ M y de modo muy especial entre 0,5 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% CO_2 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 μ l 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 μ l de reactivo de lisis (Tris, NaCl, 1,5% Triton X100, 2,5% NP40, 10% NaN_3) y 50 μ l de soluciones de detección (20 μ M mAb Alexa700-cAMP 1:1 y 48 μ M 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: $\text{FRET} = \text{T730-Alexa730-P(T645-B645)}$, siendo $P = \text{Ru730-B730/Ru645-B645}$, 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 μ M a 0,13 nM de cAMP.

Los valores EC_{50} se determinan empleando un análisis de tipo Activity Base (ID Business Solution, Limited). Los valores EC_{50} 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.

Todos los compuestos son agonistas del CB2, tienen valores EC₅₀ inferiores a 3 µM y tienen una selectividad con respecto al CB1 según el ensayo correspondiente que es por lo menos 10 mayor.

Por ejemplo, los siguientes compuestos tienen los siguientes valores EC₅₀ referidos a CB humano, obtenidos en el ensayo funcional cAMP recién descrito.

Ejemplo	CB2 humano EC ₅₀ [µM]	CB1 huma- no EC ₅₀ [µM]	Ejemplo	CB2 humano EC ₅₀ [µM]	CB1 humano EC ₅₀ [µM]
1	0,0006	1,0641	121	0,0003	>10
2	0,0016	0,5552	122	0,0013	>10
3	0,0013	0,1598	123	0,0008	0,3059
4	0,0014	0,1902	124	0,0003	0,2759
5	0,0003	0,6318	125	0,0019	>10
6	0,0002	0,1648	126	0,0003	0,4964
7	0,0112	>10	127	0,0004	>10
8	0,6474	>10	128	0,0004	>10
9	0,0176	>10	129	0,0001	0,6702
10	0,0024	0,4039	130	0,0005	0,5644
11	0,0032	1,0938	131	0,0001	>10
12	0,0016	1,1067	132	0,0007	>10
13	0,0123	>10	133	0,0044	>10
14	0,0021	1,2305	134	0,0003	0,2341
15	0,0032	0,9695	135	0,0004	1,397
16	0,286	>10	136	0,0002	>10
17	0,0087	>10	137	0,0182	>10
18	0,0466	>10	138	0,0004	>10
19	0,0017	0,1312	139	0,0003	>10
20	0,0017	0,3463	140	0,0001	>10
21	0,0027	0,6011	141	0,0005	>10
22	0,0024	1,4993	142	0,0002	>10
23	0,0754	>10	143	0,0001	>10
24	0,003	0,4758	144	0,0004	0,1227

Ejemplo	CB2 humano EC ₅₀ [μM]	CB1 huma- no EC ₅₀ [μM]	Ejemplo	CB2 humano EC ₅₀ [μM]	CB1 humano EC ₅₀ [μM]
25	0,031	0,9191	145	0,0002	2,2486
26	0,0011	0,8661	146	0,0005	>10
27	0,0051	>10	147	0,0003	0,209
28	0,0112	>10	148	0,0004	>10
29	0,0125	1,6317	149	0,0174	>10
30	0,0269	>10	150	0,0363	>10
31	0,0098	1,263	151	0,0014	>10
32	0,0207	>10	152	0,0105	>10
33	0,0025	0,764	153	0,0119	>10
34	0,0275	2,2735	154	0,0025	>10
35	0,0036	>10	155	0,003	>10
36	0,0006	0,4325	156	0,0056	>10
37	0,0003	0,4918	157	0,0001	>10
38	0,0182	0,3611	158	0,2536	>10
39	0,0079	1,332	159	0,0358	>10
40	0,0116	>10	160	0,0007	>10
41	0,0365	1,2194	161	0,0825	>10
42	0,0003	0,9908	162	0,0277	>10
43	0,0012	0,6261	163	0,0055	>10
44	0,001	>10	164	0,0008	>10
45	0,0522	>10	165	0,0535	>10
46	0,0044	2,3134	166	0,018	>10
47	0,0202	>10	167	0,0038	>10
48	0,0083	>10	168	0,0094	>10
49	0,0011	0,1555	169	0,1988	>10
50	0,001	0,1394	170	0,1937	>10
51	0,0024	>10	171	0,0542	>10
52	0,0208	>10	172	0,0041	>10
53	0,015	>10	173	0,0003	>10

Ejemplo	CB2 humano EC ₅₀ [μM]	CB1 huma- no EC ₅₀ [μM]	Ejemplo	CB2 humano EC ₅₀ [μM]	CB1 humano EC ₅₀ [μM]
54	0,0028	>10	174	0,002	>10
55	0,0104	>10	175	0,0015	>10
56	0,0165	>10	176	0,0005	2,0022
57	0,0123	>10	177	0,0011	>10
58	0,3375	>10	178	0,0009	1,8873
59	0,0023	>10	179	0,002	>10
60	0,0025	>10	180	0,0528	>10
61	0,0132	>10	181	0,0594	>10
62	0,0033	>10	182	0,0139	>10
63	0,0182	>10	183	0,0042	>10
64	0,0023	>10	184	0,1124	>10
65	0,0009	0,2202	185	0,0268	>10
66	0,002	>10	186	0,0003	0,1374
67	0,0002	0,1625	187	0,0008	0,1191
68	0,0007	>10	188	0,001	>10
69	0,0003	0,276	189	0,0332	>10
70	0,0001	0,0508	190	0,0726	>10
71	0,0004	>10	191	0,1734	>10
72	0,0001	0,041	192	0,022	>10
73	0,0001	0,0609	193	0,5929	>10
74	0,0001	0,0559	194	0,2846	>10
75	0,0002	0,0978	195	0,4671	>10
76	0,0023	>10	196	0,1188	>10
77	0,0008	>10	197	0,2574	>10
78	0,0001	0,1433	198	0,0128	1,7086
79	0,0001	0,0823	199	0,183	>10
80	0,0003	0,0693	200	0,1782	>10
81	0,0001	0,0689	201	0,0657	>10
82	0,0002	0,2523	202	0,0868	>10

Ejemplo	CB2 humano EC ₅₀ [μM]	CB1 huma- no EC ₅₀ [μM]	Ejemplo	CB2 humano EC ₅₀ [μM]	CB1 humano EC ₅₀ [μM]
83	0,0001	0,2834	203	0,0531	>10
84	0,0012	0,451	204	0,0005	>10
85	0,0002	>10	205	0,0122	>10
86	0,0004	0,371	206	0,0113	>10
87	0,001	0,2698	207	0,068	>10
88	0,0009	0,3907	208	0,0092	>10
89	0,0003	0,4632	209	0,016	>10
90	0,0005	0,3701	210	0,0167	>10
91	0,0003		211	0,0986	>10
92	0,3499		212	0,022	>10
93	0,0045	>10	213	0,0596	>10
94	0,001	>10	214	0,0094	>10
95	0,0015		215	0,0247	>10
96	0,0001	0,1667	216	0,0104	>10
97	0,0001	0,0623	217	0,0033	>10
98	0,0001	0,098	218	0,0005	>10
99	0,0002	0,4973	219	0,0329	>10
100	0,0001	0,11	220	0,0047	>10
101	0,0001	>10	221-a	0,003	1,8045
102	0,0006	>10	221-b	0,007	0,8526
103	0,0004	0,4147	222-a	0,0008	0,8939
104	0,0009	>10	222-b	0,0052	>10
105	0,0065	>10	223-a	0,0004	0,2412
106	0,0048	>10	223-b	0,003	0,2461
107	0,2838		224-a	0,0011	0,8986
108	0,0003	>10	224-b	0,0064	>10
109	0,0005	>10	225-a	0,0291	>10
110	0,0002	0,2503	225-b	0,1748	>10
111	0,0002	0,1366	226-a	0,057	>10

Ejemplo	CB2 humano EC ₅₀ [μM]	CB1 huma- no EC ₅₀ [μM]	Ejemplo	CB2 humano EC ₅₀ [μM]	CB1 humano EC ₅₀ [μM]
112	0,0001	0,0047	226-b	0,2326	>10
113	0,0002	0,2013	227-a	0,0187	>10
114	0,0004	>10	227-b	0,0435	>10
115	0,0004	>10	228-a	0,0018	>10
116	0,003	>10	228-b	0,0033	>10
117	0,0002	>10	229-a	0,0304	>10
118	0,0009	>10	229-b	0,0374	>10
119	0,0003	0,091	230-a	0,0027	>10
120	0,0007	0,1812	230-b	0,0136	>10

Ensayo de traslocación de β-arrestina PathHunter™ (DiscoverX)

Se adquieren a la empresa DiscoverX Corporation la línea celular llamada PathHunter™ β-arrestina CHO-K1 CNR1 (número de catálogo: 93-0200C2) y la línea celular β-arrestina CHO-K1 CNR2 (número de catálogo: 93-0706C2). Esta línea celular se ha diseñado para que exprese el fragmento β-galactosidasa EA fusionado con la β-arrestina y el péptido complementario ProLink fusionado con el receptor de la diana. Se realiza el ensayo de complementación de proteína PathHunter™ (DiscoverX Corporation, nº 93-0001) con arreglo a las instrucciones del fabricante. Se siembran las placas de ensayo con 7500 (CNR1) y 10000 (CNR2) células, las placas tienen 384 hoyos (Corning Costar, nº 3707, blancas, de fondo transparente) en 20 μl de reactivo 2 de introducción de células en placas (DiscoverX, nº 93-0563R2A). Después de la incubación a 37°C (5% de CO₂, humedad relativa: 95%) durante una noche se añaden 5 μl del compuesto a ensayar (concentración final: 1% de DMSO) y se continúa la incubación a 30°C durante 90 min. Se añade el reactivo de detección (12 μl) y se continúa la incubación a temperatura ambiente durante 60 min. Se analizan las placas para determinar la señal quimioluminiscente empleando un lector del tipo Victor ³V (Perkin Elmer).

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

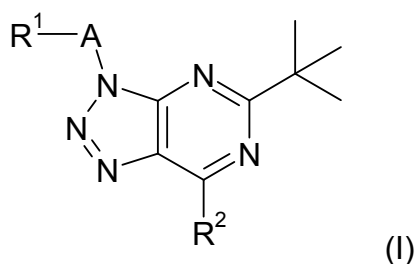
Las soluciones inyectables pueden tener la composición siguiente:

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:

A es alquilo, hidroxialquilo, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{SO}_2-$ o está ausente;

R^1 es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, fenilo, halofenilo, alcoxifenilo, haloalquilfenilo, haloalcoxifenilo, (halo)(haloalquil)fenilo, cianofenilo, hidroxialcoxifenilo, alquilsulfonilfenilo, alquilsulfonilaminofenilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquilalcoxi, amino, (alquilsulfonil)(alquil)[1,2,4]tri-azolilo, (halo)(dialquilamino)piridinilo, (alquil)(oxi)-piridinilo, nitrobenzo[1,2,5]oxadiazolilamino-piridinilo, heterociclilo, alquilheterociclilo, hidroxiheterociclilo, alquilheterociclilo, heteroarilo, haloheteroarilo, alquilheteroarilo, cicloalquilheteroarilo o haloalquilheteroarilo, dicho heterociclilo es un anillo carbocíclico de tres a ocho miembros que contiene por lo menos un átomo de nitrógeno o de oxígeno, y dicho heteroarilo es piridinilo, pirazolilo, oxadiazolilo, furazanilo, tetrazolilo o triazolilo;

R^2 es halógeno, $-\text{NR}^3\text{R}^4$ o $-\text{OR}^5$;

uno de R^3 y R^4 es hidrógeno o alquilo y el otro es alquilo o cicloalquilo;

o R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo o heterociclilo sustituido, dicho heterociclilo es morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptilo, azetidino, tiazolidinilo, tiomorfolinilo, dioxotiomorfolinilo, oxazepanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.4]octilo, 6-oxa-1-azaespiro[3.3]heptilo, 2-oxa-5-azaespiro[3.4]octilo, isoxazolidinilo, aziridinilo, dioxoisotiazolidinilo o oxopirrolidinilo y dicho heterociclilo sustituido es un heterociclilo sustituido de una a cuatro veces por sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, hidroxialquilo, carboxilo, alcoxialquilo, ciano, alquilamino,

dialquilamino, alquilcarbonilamino, alquilcarbonil(alquilamino), fenilo, alcoxi-carbonilo, aminoalquilo, alquilpirazolilo y alquilisoxazolilo;

R⁵ es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo u oxetanilo;

o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo;

con la condición de que se excluyan la 3-[(2-clorofenil)-metil]-5-(1,1-dimetiletil)-7-(4-morfolinil)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidina y la N-ciclopropil-5-(1,1-dimetil-etil)-3-(fenilmetil)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidina-7-amina.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que A es alquilo o hidroxialquilo.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que A es -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH(CH₃)- o -CH(OH)CH₂-.

4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, en el que R¹ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, fenilo, halofenilo, alcoxifenilo, haloalquilfenilo, haloalcoxifenilo, alquilsulfonilfenilo, cianofenilo, cicloalquilo, alquilheterociclilo, hidroxiheterociclilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, haloheteroarilo o alquilheteroarilo, dicho heterociclilo es un anillo carbocíclico que contiene por lo menos un átomo de nitrógeno y dicho heteroarilo es piridinilo, pirazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo o furazanilo.

5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, en el que R¹ es haloalquilo, fenilo, halofenilo, haloalquilfenilo, cianofenilo, alquilsulfonilfenilo, cicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, haloheteroarilo o alquilheteroarilo, dicho heteroarilo es piridinilo, pirazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo o furazanilo.

6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5, en el que R¹ es clorofenilo, ciclohexilo, diclorofenilo, piridinilo, cloropiridinilo, dicloropiridinilo, trifluormetilo, clorodifluorfenilo, trifluormetilfenilo, cianofenilo, fenilo, metilsulfonilfenilo, metiltetrazolilo, metilfurazanilo o ciclopropiltetrazolilo.

7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6, en el que uno de R³ y R⁴ es hidrógeno o etilo y el otro es etilo o ciclohexilo.

8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6, en el que R³ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo o heterociclilo sustituido, dicho heterociclilo es piperidinilo, pirrolidinilo, azetidinilo o 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptilo, y dicho heterociclilo sustituido es hete-

rociclilo sustituido de una a cuatro veces por sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo.

9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6, en el que R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un difluorpirrolidinilo, difluorpirrolidinilo, difluorazetidínilo, (metil)(hidroxil)-azetidínilo, hidroxipirrolidinilo, hidroximetilpirrolidinilo, tetrafluorpirrolidinilo, metoximetilpirrolidinilo, (hidroxil)(hidroximetil)pirrolidinilo, (metil)(hidroxil)-pirrolidinilo o 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptilo.

10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9, en el que R^5 es metilo, etilo, isopropilo, pentilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopropilmetilo, ciclo-propiletilo, trifluorpropilo u oxetanilo.

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

5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-morfolin-4-il-3H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-7-(piperidin-1-il)-3H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-7-(4,4-difluorpiriperidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-7-(pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-N-etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina-7-amina;

5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-N-ciclohexil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina-7-amina;

5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-N,N-dietil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina-7-amina;

6-(5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-7-il)-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano;

7-(azetidin-1-il)-5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-7-(3,3-difluorazetidín-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

1-(5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-7-il)azetidin-3-ol;

1-(5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-7-il)-3-metilazetidin-3-ol;

5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-7-(3-metoxiazetidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

(2S,6R)-4-(5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-2,6-dimetilmorfolina;

4-(5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-7-il)-3-metilmorfolina;

(4-(5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-7-il)morfolin-2-il)metanol;

3-(5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-7-il)tiiazolidina;

4-(5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-7-il)tiomorfolina;

5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

4-(5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-7-il)-1,4-oxazepano;

4-(5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-7-il)-2,2-dimetilmorfolina;

4-(5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-7-il)-3,3-dimetilmorfolina;

5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-7-((2R,5R)-2,5-dimetil-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

(S)-1-(5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-3-ol;

(R)-1-(5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-3-ol;

5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-7-(3-metoxipirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-7-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-7-(2-metilpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

6-(5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-7-il)-2-oxa-6-azaspiro[3.4]octano;

1-(5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-7-il)piperidin-4-ol;

(S)-1-(5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)piperidin-3-ol;

(R)-1-(5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)piperidin-3-ol;

1-(5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-7-il)-6-oxa-1-azaspiro[3.3]heptano;

(S)-5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-7-(3-fluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

(R)-(1-(5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo-[4,5-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-2-il)metanol;

(S)-(1-(5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo-[4,5-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-2-il)metanol;

2-(5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-7-il)morfolina;

2-(5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-7-il)isoxazolidina;

7-(aziridin-1-il)-5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidina;

(R)-5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-7-(3-fluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-7-(3,3,4,4-tetrafluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

(R)-5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-7-(2-(metoximetil)-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

(S)-5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-7-(2-(metoximetil)-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

(2S,4S)-1-(5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]tri-azolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-4-fluorpirrolidina-2-carbo-nitrilo;

5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-(1,1-dioxo-1λ6-iso-tiazolidin-2-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

(4-(5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-7-il)morfolin-3-il)metanol;

(R)-1-(5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)pirrolidina-2-carbonitrilo;

(S)-1-(5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)pirrolidina-2-carbonitrilo;

(2S,3S)-1-(5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo-[4,5-d]pirimidin-7-il)-2-(hidroximetil)pirrolidin-3-ol;

(2S,3R)-1-(5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo-[4,5-d]pirimidin-7-il)-2-(hidroximetil)pirrolidin-3-ol;

5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-(2-oxa-5-azaespiro[3.4]oct-5-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

1-[5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol;

(3R,4R)-1-[5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-3H-[1,2,3]tri-azolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidina-3,4-diol;

(3S,4R)-1-[5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-3H-[1,2,3]tri-azolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidina-3,4-diol;

4-(5-tert-butil-3-(4-metoxibencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-7-il)morfolina;

4-(5-tert-butil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-morfolina;

5-tert-butil-3-(2-cloro-4-fluor-bencil)-7-morfolin-4-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(4-metoxi-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-etil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(2-metoxi-etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

2-[5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-[1,2,3]tri-azolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-etanol;

5-tert-butil-3-ciclohexilmetil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(3-cloro-bencil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(4-cloro-bencil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(2,3-dicloro-bencil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(2,4-dicloro-bencil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(2,5-dicloro-bencil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(2,6-dicloro-bencil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(2-cloro-4-fluor-bencil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(2-cloro-6-fluor-bencil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

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

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

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

5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(2,2,2-tri-fluor-etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(2-cloro-4,5-difluor-bencil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(2-cloro-3,6-difluor-bencil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

3-(2-bromo-bencil)-5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(2-trifluor-metil-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(2-metoxi-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(2-trifluor-metoxi-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

2-[5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-[1,2,3]tri-azolo[4,5-d]pirimidin-3-ilmetil]-benzonitrilo;

5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-fenetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

2-[5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-[1,2,3]tri-azolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-1-fenil-etanona;

5-tert-butil-3-[(R)-1-(2-cloro-fenil)-etil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-[(S)-1-(2-cloro-fenil)-etil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

2-[5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-1-fenil-etanol;

5-tert-butil-3-(2-cloro-3-fluor-bencil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(2-cloro-5-fluor-bencil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-oxetan-3-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

[5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-[1,2,3]tri-azolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-(2-cloro-fenil)-metanona;

(3S,5R)-1-[5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-3H-[1,2,3]tri-azolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-5-hidroximetil-pirrolidin-3-ol;

{(R)-1-[5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo-[4,5-d]pirimidin-7-il]-4,4-difluor-pirrolidin-2-il}-metanol;

(R)-1-[5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo-[4,5-d]pirimidin-7-il]-4,4-difluor-pirrolidin-3-ol;

5-tert-butil-3-(2,6-dicloro-3-fluor-bencil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(2-cloro-piridin-3-ilmetil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(3-cloro-piridin-2-ilmetil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(2,5-dicloro-piridin-3-ilmetil)-7-(3,3-di-fluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(3,6-dicloro-piridin-2-ilmetil)-7-(3,3-di-fluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-[2-(2-cloro-fenil)-etil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-[2-(3-cloro-fenil)-etil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

(S)-1-[5-tert-butil-3-(4-metoxi-bencil)-3H-[1,2,3]tri-azolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;

5-tert-butil-3-(2-cloro-bencenosulfonil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(R)-tetra-hidro-furan-3-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(S)-tetra-hidro-furan-3-il-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

2-[5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-1-(2-cloro-fenil)-etanona;

5-tert-butil-3-(2,3-dicloro-6-fluor-bencil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(2-metano-sulfonil-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(2-piridin-2-il-etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

2-[5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-[1,2,3]tri-azolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-1-(3-cloro-fenil)-etanona;

2-[5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-[1,2,3]tri-azolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-1-(4-cloro-fenil)-etanona;

2-[5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-[1,2,3]tri-azolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-1-piridin-3-il-etanona;

2-[5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-[1,2,3]tri-azolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-1-piridin-4-il-etanona;

5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(2,3,6-tri-cloro-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(2-cloro-3-trifluormetil-bencil)-7-(3,3-di-fluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(2-piridin-3-il-etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(2-piridin-4-il-etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(2,3-dicloro-6-trifluormetil-bencil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(3,4-dicloro-piridin-2-ilmetil)-7-(3,3-di-fluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(1,1-dioxo-1λ6-tietan-3-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(1,1-dioxo-tetrahidro-1λ6-tiofen-3-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

2-[5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-[1,2,3]tri-azolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-1-piridin-2-il-etanona;

5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(3-cloro-piridin-4-ilmetil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(2-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina;

5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(5-metano-sulfonil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-3H-[1,2,3]tri-azolo[4,5-d]pirimidina;

{3-[5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-[1,2,3]tri-azolo[4,5-d]pirimidin-3-ilmetil]-5-cloro-piridin-4-il}-di-metil-amina;

5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(3-trifluor-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina;

(S)-1-[5-tert-butil-3-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-3H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;

(S)-1-[5-tert-butil-3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;

(S)-1-[5-tert-butil-3-(3-cloro-piridin-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;

(S)-1-[5-tert-butil-3-(3,6-dicloro-piridin-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;

(S)-1-[5-tert-butil-3-(2-cloro-piridin-3-ilmetil)-3H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;

(S)-1-[5-tert-butil-3-(2,3-dicloro-bencil)-3H-[1,2,3]tri-azolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;

(S)-1-[5-tert-butil-3-(2-trifluormetil-bencil)-3H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;

(S)-1-[5-tert-butil-3-(2-metanosulfonil-bencil)-3H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;

5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina;

5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(4,5-dimetil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina;

5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(2-metil-1-oxi-piridin-3-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

(S)-1-[5-tert-butil-3-(3,4-dicloro-piridin-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;

(S)-1-[5-tert-butil-3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;

(S)-1-[5-tert-butil-3-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;

(S)-1-[5-tert-butil-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;

(S)-1-[5-tert-butil-3-(2-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;

(S)-1-[5-tert-butil-3-(4,5-dimetil-4H-[1,2,4]triazol-3-il-metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;

(S)-1-[5-tert-butil-3-(3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;

(S)-1-[5-tert-butil-3-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;

5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(3-trifluor-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(1-ciclopropil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

(S)-1-{5-tert-butil-3-[2-(7-nitro-benzo[1,2,5]oxadiazol-4-il-amino)-piridin-3-ilmetil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;

(2S,3S)-1-[5-tert-butil-3-(4-metoxi-bencil)-3H-[1,2,3]tri-azolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-2-hidroximetil-pirrolidin-3-ol;

(S)-1-[5-tert-butil-3-(1-ciclopropil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;

(S)-1-[5-tert-butil-3-(2,5-dimetil-2H-[1,2,4]triazol-3-il-metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;

(S)-1-[5-tert-butil-3-(2-metil-1-oxi-piridin-3-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;

5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(2,5-dimetil-2H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

(2S,3S)-1-[5-tert-butil-3-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-2-hidroximetil-pirrolidin-3-ol;

(2S,3S)-1-[5-tert-butil-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-2-hidroximetil-pirrolidin-3-ol;

(2S,3S)-1-[5-tert-butil-3-(1-ciclopropil-1H-tetrazol-5-il-metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-2-hidroxi-metil-pirrolidin-3-ol;

(2S,3S)-1-[5-tert-butil-3-(3-cloro-piridin-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-2-hidroximetil-pirrolidin-3-ol;

(2S,3S)-1-[5-tert-butil-3-(2-metanosulfonil-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-2-hidroximetil-pirrolidin-3-ol;

(2S,3S)-1-[5-tert-butil-3-(2-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il-metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-2-hidroxi-metil-pirrolidin-3-ol;

(2S,3S)-1-[5-tert-butil-3-(4,5-dimetil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-2-hidroxi-metil-pirrolidin-3-ol;

(2S,3S)-1-[5-tert-butil-3-(3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-il-metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-2-hidroxi-metil-pirrolidin-3-ol;

(2S,3S)-1-[5-tert-butil-3-(2-cloro-piridin-3-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-2-hidroximetil-pirrolidin-3-ol;

5-tert-butil-3-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-7-(3,3,4,4-tetrafluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina;

5-tert-butil-3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-7-(3,3,4,4-tetrafluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil)-7-(3,3,4,4-tetrafluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-7-(3,3,4,4-tetrafluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidina;

5-tert-butil-3-(4,5-dimetil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-7-(3,3,4,4-tetrafluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetil)-7-(3,3,4,4-tetrafluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-7-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-7-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil)-7-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-7-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(1-ciclopropil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-7-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(4,5-dimetil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-7-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetil)-7-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(2-metanosulfonil-bencil)-7-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(3-cloro-piridin-2-ilmetil)-7-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

1-[5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ona;

5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-(3,3-dimetil-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

{1-[5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-il}-metil-amina;

{1-[5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-il}-dimetil-amina;

N-{(S)-1-[5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-3H-[1,2,3]tri-azolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-il}-acetamida;

N-{(R)-1-[5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-3H-[1,2,3]tri-azolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-il}-acetamida;

N-{1-[5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-il}-N-metil-acetamida;

5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-(3-fenil-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

N-{1-[5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-il}-N-etil-acetamida;

1-[5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-azetidina-3-carboxilato de metilo;

5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-(3-metil-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

C-{(S)-1-[5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-3H-[1,2,3]tri-azolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-2-il}-metilamina;

5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-[2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-pirrolidin-1-il]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-[2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidin-1-il]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-[2-(3-metil-isoxazol-5-il)-pirrolidin-1-il]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-[2-(3-metil-[1,2,4]oxa-diazol-5-il)-pirrolidin-1-il]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

1-[5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;

5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-ciclobutoxi-3H-[1,2,3]tri-azolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-(oxetan-3-iloxi)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-metoxi-3H-[1,2,3]triazolo-[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-etoxi-3H-[1,2,3]triazolo-[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-isopropoxi-3H-[1,2,3]tri-azolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-ciclopropilmetoxi-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-(1-ciclopropil-etoxi)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-ciclopentiloxi-3H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-(2,2-dimetil-propoxi)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-((R)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

(3S)-1-(3-bencil-5-tert-butil-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-3-ol;

1-(5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-7-il)pirrolidin-3-ol;

(R)-1-(5-tert-butil-3-((1-metil-1H-tetrazol-5-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-3-ol;

1-(5-tert-butil-3-((1-metil-1H-tetrazol-5-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-3-ol;

(S)-1-(5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ol;

(R)-1-(5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ol;

(S)-1-(5-tert-butil-3-(2-(trifluormetil)bencil)-3H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ol;

(R)-1-(5-tert-butil-3-(2-(trifluormetil)bencil)-3H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ol;

(S)-1-(5-tert-butil-3-(2-(metilsulfonil)bencil)-3H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ol;

(R)-1-(5-tert-butil-3-(2-(metilsulfonil)bencil)-3H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ol;

(S)-1-(5-tert-butil-3-((3-cloropiridin-2-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ol;

(R)-1-(5-tert-butil-3-((3-cloropiridin-2-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ol;

(S)-1-(5-tert-butil-3-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ol;

(R)-1-(5-tert-butil-3-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ol;

(S)-1-(5-tert-butil-3-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ol;

(R)-1-(5-tert-butil-3-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ol;

(S)-1-(5-tert-butil-3-((1-metil-1H-tetrazol-5-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ol;

(R)-1-(5-tert-butil-3-((1-metil-1H-tetrazol-5-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ol;

(S)-1-(5-tert-butil-3-((4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ol;

(R)-1-(5-tert-butil-3-((4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ol;

(S)-1-(5-tert-butil-3-(3,3,3-trifluorpropil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ol;

(R)-1-(5-tert-butil-3-(3,3,3-trifluorpropil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ol;

(S)-1-(5-tert-butil-3-((1-ciclopropil-1H-tetrazol-5-il)-metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ol; y

(R)-1-(5-tert-butil-3-((1-ciclopropil-1H-tetrazol-5-il)-metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ol.

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

5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-7-(4,4-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-7-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-7-(3,3-difluorazetidín-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

1-(5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-7-il)-3-metilazetidín-3-ol;

(S)-1-(5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-3-ol;

(R)-1-(5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-2-il)metanol;

5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-7-(3,3,4,4-tetrafluorpirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

(R)-5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-7-(2-(metoximetil)-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

(2S,3S)-1-(5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]tri-azolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-2-(hidroximetil)pirrolidin-3-ol;

1-[5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-7-il]-3-metil-pirrolidin-3-ol;

5-tert-butil-3-ciclohexilmetil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(2,6-dicloro-bencil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

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

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

5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(2,2,2-tri-fluor-etil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(2-cloro-3,6-difluor-bencil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(2-trifluor-metil-bencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

2-[5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-[1,2,3]tri-azolo[4,5-d]pirimidin-3-ilmetil]-benzonitrilo;

5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-fenetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-[(R)-1-(2-cloro-fenil)-etil]-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

2-[5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-[1,2,3]tri-azolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-1-fenil-etanol;

5-tert-butil-3-(3-cloro-piridin-2-ilmetil)-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(3,6-dicloro-piridin-2-ilmetil)-7-(3,3-di-fluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-7-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(2-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

(S)-1-[5-tert-butil-3-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-3H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;

(S)-1-[5-tert-butil-3-(3-cloro-piridin-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;

(S)-1-[5-tert-butil-3-(2-cloro-piridin-3-ilmetil)-3H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;

(S)-1-[5-tert-butil-3-(2-metanosulfonil-bencil)-3H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;

(S)-1-[5-tert-butil-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;

(S)-1-[5-tert-butil-3-(1-ciclopropil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-pirrolidin-3-ol;

5-tert-butil-3-(4-metil-furazan-3-ilmetil)-7-(3,3,4,4-tetra-fluor-pirrolidin-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(3-cloro-piridin-2-ilmetil)-7-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

5-tert-butil-3-(2-cloro-bencil)-7-((R)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

(S)-1-(5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ol;

(R)-1-(5-tert-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ol;

(S)-1-(5-tert-butil-3-(2-(trifluormetil)bencil)-3H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ol;

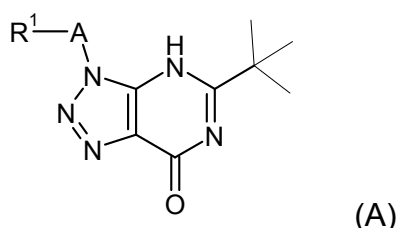
(R)-1-(5-tert-butil-3-(2-(trifluormetil)bencil)-3H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ol;

(S)-1-(5-tert-butil-3-(2-(metilsulfonil)bencil)-3H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ol; y

(R)-1-(5-tert-butil-3-(2-(metilsulfonil)bencil)-3H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ol.

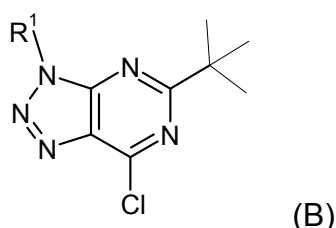
13. Un proceso de obtención de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 12, que consiste en:

(a) la reacción de un compuesto de la fórmula (A), un tautómero del mismo o una mezcla de tautómeros del mismo



en presencia de un reactivo halogenante y opcionalmente con una base; o

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



en presencia de NHR^3R^4 y opcionalmente con una base;

en las que A, R^1 , R^3 y R^4 tienen los significados definidos en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10.

14. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 12, cuando se obtiene con arreglo a un proceso de la reivindicación 13.

15. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 12 para el uso de sustancia terapéuticamente activa.

16. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 12 y un vehículo terapéuticamente inerte.

17. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 12 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 hepática o tumor-

res, regulación de la masa ósea, neurodegeneración, apoplejía, ataque isquémico transitorio o uveítis.

18. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 12 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 hepática o tumores, regulación de la masa ósea, neurodegeneración, apoplejía, ataque isquémico transitorio o uveítis.

19. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 12 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 hepática o tumores, regulación de la masa ósea, neurodegeneración, apoplejía, ataque isquémico transitorio o uveítis.

20. Un método 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 hepática o tumores, 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 12 a un paciente que lo necesite.

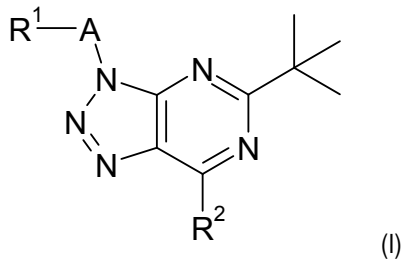
21. La invención tal como se ha descrito.

 SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 28-03-14 (30) Prioridad (31) No. Prioridad 11188333.6 (32) Fecha 08-11-11 (33) País EP (51) Int Cl: C07D 487/04 (71) Solicitante(s): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG. (72) Inventor(es): ADAM, Jean-Michel; BISSANTZ, Caterina; GRETHER, Uwe; KIMBARA, Atsushi; NETTEKOVEN, Matthias; ROEVER, Stephan y ROGERS-EVANS, Mark. (74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 08-06-14 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 05-11-12 No. de solicitud: PCT/EP2012/071788 (87) Publicación internacional Fecha: 16-05-13 No. publicación: WO 2013/068306 A1	
(54) Título: “DERIVADOS DE [1,2,3]TRIAZOLO[4,5-D]PIRIMIDINA COMO AGONISTAS DEL RECEPTOR DE CANABINOIDES 2”	

Resumen - Reivindicación(es):

Resumen.-

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



en la que A, R¹ y R² tienen los significados definidos en la descripción y en las reivindicaciones. El compuesto de la fórmula (I) puede utilizarse como medicamento como agonista del receptor de canabinoides 2.

Sector: Sector Farmacéutico. Compuestos derivados de triazolo[4,5-D]pirimidina, los cuales son agonistas del receptor de canabinoides 2.

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

POMERANC, Didier
Grenzacherstrasse 124
CH-4070 Basel
SUISSE

Date of mailing (day/month/year) 13 March 2014 (13.03.2014)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 30705 WO	
International application No. PCT/EP2012/071788	International filing date (day/month/year) 05 November 2012 (05.11.2012)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☒ the applicant	☒ the inventor	☐ the agent
☐ the common representative		
Name and Address KIMBARA, Atsushi 1-1 Nihonbashi-Muromachi 2-Chome, Chuo-ku Tokyo, 103-8324 Japan	State of Nationality JP	State of Residence JP
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☐ the person	☐ the name	☒ the address
☐ the nationality		
☐ the residence		
Name and Address KIMBARA, Atsushi 1-135 Komakado Gotemba, Shizuoka, 412-8513 Japan	State of Nationality JP	State of Residence JP
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority	
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned	
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned	
	☐ other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Nyberg Henrik e-mail pt06.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 06
Facsimile No. +41 22 338 89 70	

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

8.9.13 6s

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

2705

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/EP2012/071788

International filing date (day/month/year)
05.11.2012

Priority date (day/month/year)
08.11.2011

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D487/04 A61K31/519 A61P3/10 A61P9/10 A61P27/06

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 43bis.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 66.1bis(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

Fazzi, Raffaella

Telephone No. +49 89 2399-8510



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2012/071788

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. 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>1-21</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-21</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-21</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2012/071788

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

1 Reference is made to the following document:

D1 WO 2011/123372

2 Reference to section V

Claims 17 and 20 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv) / 67.1(iv) PCT.

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.

3 Novelty (Reference to section V)

D1 discloses general compounds of formula (I) (cf. pages 1 and 2 of D1) which are purine derivatives. Present compounds differ from compounds of D1 in that they are [1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidine derivatives.

Accordingly, the subject-matter of present claims 1-20 can be considered to fulfil the requirements of Article 33(2) PCT.

4 Inventive step (Reference to section V)

D1, which may be considered to represent the closest state of the art, discloses some purine derivatives useful as agonists of the cannabinoid receptor 2 in the treatment of pain (cf. page 3 of D1).

The problem to be solved by the present application may be seen as the provision of further compounds for the same therapeutic use.

The difference between present compounds of claim 1 and compounds of D1 is to be seen in their general structure: as mentioned above, present compounds are [1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidine derivatives and compounds of D1 are purine derivatives.

Furthermore, compounds of D1 are substituted at the 8-position with either a chlorophenyl or a methylphenyl group, and at the 2-position with a methyl group. This substitution is absent in present compounds of claim 1.

In view of these differences the skilled person wishing to solve the mentioned technical problem would have not been able to arrive at present compounds starting from the teaching of D1.

Experimental data are given in the application for a reasonable and representative group of compounds which indeed support the breadth of claim 1.

Thus, the subject-matter of present claims 1-20 can be considered to meet the criteria of Article 33(3) PCT.

5 **Further observations (Reference to section VIII)**

5.1 Claim 21 is so broad and unclear that no meaningful opinion could be formed. In fact, no indication has been found as to which **technical features** are to be understood under said claim. Therefore, no examination under Articles 33(2) and (3) PCT has been carried out, as said arbitrary combination of features leads to a meaningless claim whose subject-matter cannot clearly be understood by the reader.

5.2 Example 1 on page 43, the compound on page 14, line 18 of the description and the first compound of claim 11 have been excluded from the subject-matter of claim 1 by means of a proviso.

Accordingly, claim 11 and pages 43 and 14 of the description are not clear in the sense of Article 6 PCT.

5.3 Claim 14 is a product-by-process claim and seems superfluous in view of claim 1.

5.4 **Prodrug (page 6, lines 24-31)** : protection cannot be sought for speculative compounds, which have yet to be prepared and investigated. Although there is an indication within the application as to what it may be, a prodrug is not a definable term as regards its structure. The skilled person has no indication as to what falls within this definition, and it should thus be deleted. No analysis of novelty and inventive step has therefore been made for all the compounds which are combinations of "prodrug" and of derivatives of formula (I).

5.5 Formulas (A) and (B) of claim 13 (cf. also pages 37-38) are not clear: it is in fact doubtful whether the *tert*-butyl group is present or not in the structure.

5.6 The upper number of C atoms for "alkyl" should be inserted in the claims in accordance with its definition given on page 4 of the description.

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 LLOREDA 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

ZONA 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 creyeren 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.

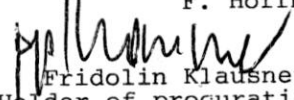
Dado y firmado

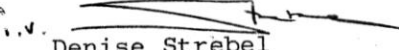
hereby appoint, **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial 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

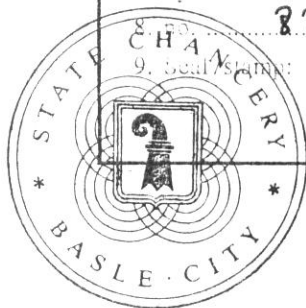
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

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

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

[Signature]





(51) International Patent Classification:

C07D 487/04 (2006.01) A61P 9/10 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) A61P 27/06 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2012/071788

(22) International Filing Date:

5 November 2012 (05.11.2012)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

11188333.6 8 November 2011 (08.11.2011) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): **F. HOFF-MANN-LA ROCHE AG** [CH/CH]; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(72) Inventors; and

(71) Applicants (for US only): **ADAM, Jean-Michel** [BE/FR]; 18E Rue de Michelfelden, F-68128 Village-Neuf (FR). **BISSANTZ, Caterina** [DE/FR]; 3, rue de Palmrain, F-68128 Village-Neuf (FR). **GRETHER, Uwe** [DE/DE]; Kirchgasse 4, 79588 Efringen-Kirchen (DE). **KIMBARA, Atsushi** [JP/JP]; 1-1 Nihonbashi-Muromachi 2-Chome, Chuo-ku, Tokyo, 103-8324 (JP). **NETTEKOVEN, Matthias** [DE/DE]; Ruetteweg 3, 79639 Grenzach-Wyhlen (DE). **ROEVER, Stephan** [DE/DE]; Auf der Neusetze 19, 79594 Inzlingen (DE). **ROGERS-EVANS, Mark** [GB/CH]; Rosenweg 6, CH-4103 Bottmingen (CH).

(74) Agent: **POMERANC, Didier**; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

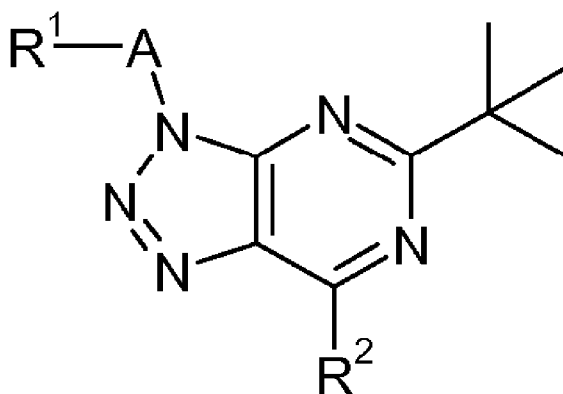
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, 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, 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, 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, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

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

(54) Title: [1, 2, 3] TRIAZOLO [4, 5 -D] PYRIMIDINE DERIVATIVES AS AGONISTS OF THE CANNABINOID RECEPTOR 2



(I)

(57) Abstract: The invention relates to a compound of formula (I), wherein A, R¹ and R² are defined as in the description and in the claims. The compound of formula (I) can be used as a medicament as agonists of the cannabinoid receptor 2.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 30705 WO	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2012/071788	International filing date (<i>day/month/year</i>) 05/11/2012	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 08/11/2011
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 4 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:

[1, 2, 3] TRIAZOLO [4, 5 - D] PYRIMIDINE DERIVATIVES AS AGONISTS OF THE CANNABINOID RECEPTOR 2

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

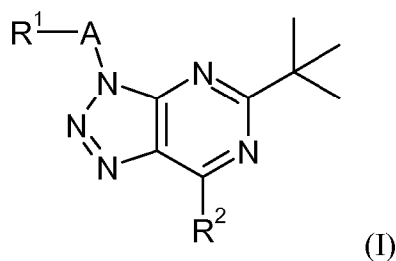
- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
- ☒ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

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

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

The invention relates to a compound of formula (I)



wherein A, R¹ and R² are defined as in the description and in the claims. The compound of formula (I) can be used as a medicament as agonists of the cannabinoid receptor 2.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2012/071788

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D487/04 A61K31/519 A61P3/10 A61P9/10 A61P27/06
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 A61P

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, WPI Data, CHEM ABS 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 2011/123372 A1 (LILLY CO ELI [US]; ASTLES PETER CHARLES [GB]; GUIDETTI ROSSELLA [GB];) 6 October 2011 (2011-10-06) claims; examples -----	1-21



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 November 2012

Date of mailing of the international search report

11/12/2012

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

Fazzi, Raffaella

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

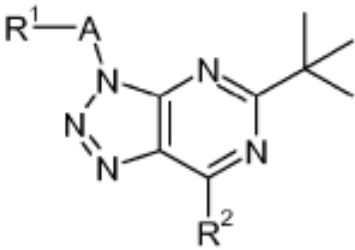
Information on patent family members

International application No

PCT/EP2012/071788

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2011123372 A1	06-10-2011	AR 080711 A1	02-05-2012
		AU 2011232841 A1	08-11-2012
		CN 102803266 A	28-11-2012
		TW 201204365 A	01-02-2012
		US 2011245255 A1	06-10-2011
		WO 2011123372 A1	06-10-2011

(21) No. de solicitud:				(22) Fecha de solicitud: 28-03-14			
(51) Clasificación Internacional: C07D 487/04							
(71) Solicitante(s): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.							
(72) Inventor(es): ADAM, Jean-Michel; BISSANTZ, Caterina; GRETHER, Uwe; KIMBARA, Atsushi; NETTEKOVEN, Matthias; ROEVER, Stephan y ROGERS-EVANS, Mark.							
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE							
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País				
	11188333.6	08-11-11	EP				
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 08-06-14				(87) Publicación internacional			
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT				Fecha: 16-05-13			
Fecha de presentación de la solicitud: 05-11-12				No. Publicación: WO 2013/068306 A1			
No. de solicitud: PCT/EP2012/071788							



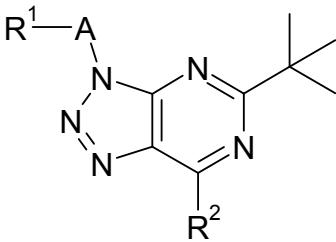
(I)

(54) Título: **DERIVADOS DE [1,2,3]TRIAZOLO[4,5-D]PIRIMIDINA COMO AGONISTAS DEL RECEPTOR DE CANABINOIDES 2.**

(57) Resumen:

Resumen.-

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



(I)

en la que A, R¹ y R² tienen los significados definidos en la descripción y en las reivindicaciones. El compuesto de la fórmula (I) puede utilizarse como medicamento como agonista del receptor de cannabinoides 2.

Sector: Sector Farmacéutico. Compuestos derivados de triazolo[4,5-D]pirimidina, los cuales son agonistas del receptor de cannabinoides 2.

(21) No. de solicitud:				(22) Fecha de solicitud: 28-03-14			
(51) Clasificación Internacional: C07D 487/04							
(71) Solicitante(s): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.							
(72) Inventor(es): ADAM, Jean-Michel; BISSANTZ, Caterina; GRETHER, Uwe; KIMBARA, Atsushi; NETTEKOVEN, Matthias; ROEVER, Stephan y ROGERS-EVANS, Mark.							
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE							
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País				
	11188333.6	08-11-11	EP				
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 08-06-14				(87) Publicación internacional			
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT				Fecha: 16-05-13			
Fecha de presentación de la solicitud: 05-11-12				No. publicación: WO 2013/068306 A1			
No. de solicitud: PCT/EP2012/071788							

(54) Título: **DERIVADOS DE [1,2,3]TRIAZOLO[4,5-D]PIRIMIDINA COMO AGONISTAS DEL RECEPTOR DE CANABINOIDES 2.**

TRADUCCION OFICIAL No. 2014-03-28-168
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Caso No. 30705

ACUERDO DE TRASPASO

Yo/Nosotros, el suscrito

Inventor(es)

Caterina BISSANTZ, farmaceuta, ciudadana alemana

3, rue de Palmrain

F-68128 Village-Neuf, Francia

Empleados de:

F. Hoffmann-La Roche AG

Uwe GRETHER, científico, ciudadano alemán

Kirchgasse 4

D-79588 Efringen-Kirchen, Alemania

F. Hoffmann-La Roche AG

Matthias NETTEKOVEN, químico, ciudadano alemán

Ruetteweg 3

D-79639 Grenzach-Wyhlen, Alemania

F. Hoffmann-La Roche AG

Stephan ROEVER, químico, ciudadano británico

Auf der Neusetze 19

D-79594 Inzlingen, Alemania

F. Hoffmann-La Roche AG

Mark ROGERS-EVANS, químico, ciudadano británico

Rosenweg 6

CH-4103 Bottmingen, Suiza

F. Hoffmann-La Roche AG

en adelante CEDENTE(S), por el presente declaro que soy el inventor(es) conjunto junto con

Inventor(es)

Atsushi KIMBARA

Empleados de:

Chugai Pharmaceuticals Co. Ltd.

(CHUGAI)

en adelante CO-INVENTOR(ES)
de la invención llamada:

**DERIVADOS DE [1,2,3]TRIAZOLO[4,5-D]PIRIMIDINA COMO
AGONISTAS DEL RECEPTOR DE CANABINOIDES 2**

para la cual se presentó solicitud(es) de prioridad en nombre de

Solicitante		Oficina de Patentes
F. Hoffmann-La Roche AG	con la	Oficina Europea de Patentes

como se describe a continuación:

Caso No.	País	Fecha de presentación	No. Serial
30705	Europa	08 de noviembre de 2011	11188333.6

En cuanto a los derechos del CEDENTE(S) en, a y que se deriven de las invenciones reveladas en la solicitud(es) de patente descrita anteriormente no han sido transferidos a

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

en adelante el CESIONARIO, por operaciones de ley o de lo contrario, el CEDENTE(S) por el presente traspasa al CESIONARIO todos los derechos del inventor y los derechos para reivindicar prioridad. Dicho traspaso se hace retroactivamente desde la fecha de concepción de dichas invenciones.

El CESIONARIO en virtud de este traspaso tendrá el derecho exclusivo y está plenamente facultado para reivindicar prioridad de la solicitud(es) de prioridad indicada anteriormente, solicitar y obtener patentes en todo el mundo en su propio nombre y a costo propio con base en esta solicitud(es) de prioridad, mantener una patente otorgada sobre ello y discontinuar cualquier patente o solicitudes de patente según se considere apropiado.

El traspaso de los derechos de los CO -INVENTOR(ES) al Solicitante está sujeto a un contrato(s) de traspaso separado. El CEDENTE(S) explícitamente aprueba ese traspaso(s).

El CESIONARIO y el CEDENTE por el presente reconocen, confirman y acuerdan que el CEDENTE(s) ha sido completa y adecuadamente compensado por todos los derechos otorgados o traspasados al CESIONARIO bajo el presente.

Este contrato se registrará e interpretará de conformidad con las leyes sustantivas de Suiza, con la exclusión de la Convención de Viena sobre la Venta Internacional de Productos fechada el 11 de abril de 1980. Los tribunales competentes de la ciudad de Basilea, Suiza, tendrán jurisdicción exclusiva.

CEDENTE(S)

Basilea, Suiza, 16 de mayo de 2012

(firma: ilegible)

Lugar, Fecha

Caterina Bissantz

Basilea, Suiza, 16 de mayo de 2012

(firma: ilegible)

Lugar, Fecha

Uwe Grether

Basilea, Suiza, 16 de mayo de 2012

(firma: ilegible)

Lugar, Fecha

Matthias Nettekoven

Basilea, Suiza, 16 de mayo de 2012

(firma: ilegible)

Lugar, Fecha

Stephan Roever

Basilea, Suiza, 16 de mayo de 2012

(firma: ilegible)

Lugar, Fecha

Mark Rogers-Evans

CESIONARIO

F. Hoffmann-La Roche AG

Basilea, Suiza, 4 de junio de 2012

(firma: ilegible) (firma: ilegible)

Lugar, Fecha

A. Natoli

S. Amann

(Titular del poder y mandatario)

Legalización

El suscrito Notario Público del Cantón de la Ciudad de Basilea (Suiza), Dr. Christoph Nertz, por el presente legaliza la firma sobre el otro lado de la página de

Señorita Caterina Bissantz, ciudadana alemana, residente en Village-Neuf (Francia),

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

Señor Matthias Nettekoken, ciudadano alemán, residente en Grenzach-Wyhlen (Alemania),

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

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

Legalización con base en comparación con firmas auténticas.

Igualmente legaliza la firma de

F. Hoffmann-La Roche AG, una sociedad anónima con domicilio legal en Basilea (Suiza),

proporcionada por

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

Señorita Susanne Amann, ciudadana alemana, residente en Heitersheim (Alemania),

ambos facultados para firmar documentos donde se enajena propiedad de la compañía.

A los signatarios y a las firmas los conozco personalmente.

Basilea (Suiza), este día 11 (once) de junio de 2012 (dos mil doce).

Sello Notarial

(firma: ilegible)

BV 384 / 2012

DEBE SER NOTARIZADO

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 28 de marzo de 2014, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
REG. 2177/89 MINJUSTICIA


ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

ASSIGNMENT AGREEMENT

I/We, the undersigned

Inventor(s)

Employed by:

Caterina BISSANTZ, pharmacist, a German citizen
3, rue de Palmrain
F-68128 Village-Neuf, France

F. Hoffmann-La Roche AG

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

F. Hoffmann-La Roche AG

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

F. Hoffmann-La Roche AG

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

F. Hoffmann-La Roche AG

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

F. Hoffmann-La Roche AG

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

Inventor(s)

Employed by:

Atsushi KIMBARA

Chugai Pharmaceuticals Co. Ltd.
(CHUGAI)

hereinafter CO-INVENTOR(S)

of the invention entitled:

Novel [1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidine derivatives

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

Applicant

F. Hoffmann-La Roche AG

with the

Patent Office

European Patent Office

as outlined below:

Case No.	Country	Filing Date	Serial No.
30705	Europe	08 November 2011	11188333.6

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

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

TO BE NOTARIZED

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

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 and obtain patents worldwide in its own name and at own costs based on this/these 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-INVENTORS to the Applicant is subject to separate assignment agreement(s). ASSIGNOR(S) explicitly approve(s) that assignment(s).

ASSIGNEE and ASSIGNOR(S) hereby acknowledge, confirm and agree that ASSIGNOR(S) 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, Switzerland, May 16, 2012
Place, Date

Caterina Bissantz
Caterina Bissantz

Basel, Switzerland, May 16, 2012
Place, Date

Uwe Grether
Uwe Grether

Basel, Switzerland, May 16, 2012
Place, Date

Matthias Nettekoven
Matthias Nettekoven

Basel, Switzerland, May 16, 2012
Place, Date

Stephan Roever
Stephan Roever

Basel, Switzerland, May 16, 2012
Place, Date

Mark Rogers-Evans
Mark Rogers-Evans

ASSIGNEE

F. Hoffmann-La Roche AG

Basel, Switzerland, June 4, 2012
Place, Date

A. Natoli S. Amann
A. Natoli S. Amann
(Holder of procuration and mandatory)

Legalization

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

Miss **Caterina Bissantz**, German citizen, residing in Village-Neuf (France),

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

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

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

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

Legalization based on comparison with authentic signatures.

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 Susanne Amann, German citizen, residing in Heitersheim (Germany),

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

Signers and signatures personally known.

B a s e l (Switzerland), this 11th (eleventh) day of June 2012 (two thousand and twelve).



BV 384/2012

TRADUCCION OFICIAL No. 2014-03-28-167
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Caso 30705

ACUERDO DE TRASPASO

Yo/Nosotros, el suscrito

Inventor(es)

Atsushi KIMBARA, científico, ciudadano japonés
1-1Nihonbashi-Muromachi 2-Chome, Chuo-ku
Tokio 103-8324, Japón

Empleados de:

Chugai Pharmaceuticals Co. Ltd.
(CHUGAI)

en adelante CEDENTE(S), por el presente declaramos que somos el inventor(es) conjunto junto con

Inventor(es)

Caterina BISSANTZ
Uwe GRETHER
Matthias NETTEKOVEN
Stephan ROEVER
Mark ROGERS-EVANS

Empleados de:

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 CO-INVENTOR(ES)
de la invención llamada:

**DERIVADOS DE [1,2,3]TRIAZOLO[4,5-D]PIRIMIDINA COMO
AGONISTAS DEL RECEPTOR DE CANABINOIDES 2**

para la cual se presentó solicitud de prioridad en nombre de

Solicitante

F. Hoffmann-La Roche AG

ante la

Oficina de Patentes

Oficina Europea de Patentes

como se describe a continuación:

Caso No.	País	Fecha Presentación	No. Serial
30705	Europa	08 de noviembre de 2011	11188333.6

En cuanto a los derechos del CEDENTE(S) en, a y que se deriven de las invenciones reveladas en la solicitud(es) de patente descrita anteriormente no han sido transferidos a

F. Hoffmann-La Roche AG (ROCHE)

Grenzacherstrasse 124

4070 Basilea

Suiza

en adelante CESIONARIO, el CEDENTE(S) por el presente traspasa al CESIONARIO todos los derechos del inventor y los derechos para reivindicar prioridad. Dicho traspaso se hace retroactivamente desde la fecha de concepción de dichas invenciones.

El CEDENTE por el presente confirma que la invención según se describe anteriormente es una invención co-inventada por él como empleado de CHUGAI, que participa en el programa de intercambio y trabaja dentro de la organización de ROCHE en un proyecto de ROCHE de conformidad con la cláusula 2 del Contrato respecto entre ROCHE y CHUGAI del 1 de junio de 2007 (Contrato). En línea con la cláusula 2 del Contrato esta invención es traspasada directamente al CESIONARIO.

El traspaso de los derechos del CO-INVENTOR(ES) al Solicitante está sujeto a un contrato(s) de traspaso separado. El CEDENTE(S) explícitamente aprueba ese traspaso(s).

El CESIONARIO y el CEDENTE por el presente reconocen, confirman y acuerdan que el CEDENTE ha sido completa y adecuadamente compensado por todos los derechos otorgados o traspasados al CESIONARIO bajo el presente.

Este contrato se regirá e interpretará de conformidad con las leyes sustantivas de Suiza, con la exclusión de la convención de Viena sobre la Venta Internacional de Productos fechada el 11 de abril de 1980. Los tribunales competentes de la ciudad de Basilea, Suiza, tendrán jurisdicción exclusiva.

CEDENTE(S)

Basilea, Suiza, 16 de mayo de 2012

Lugar, Fecha

(firma: ilegible)

Atsushi Kimbara

CESIONARIO

F. Hoffmann-La Roche AG

Basilea, Suiza, 4 de junio de 2012
Lugar, Fecha

(firma: ilegible) (firma: ilegible)
Antonio Natoli Susanne Amann
(Titular del poder y mandatario)

Legalización

El suscrito Notario Público del Cantón de la Ciudad de Basilea (Suiza), Dr. Christoph Nertz, por el presente legaliza las firmas anteriores de

Señor Arsushi Kimbara, ciudadano japonés, residente en Tokio (Japón).

Igualmente legaliza la firma de

F. Hoffmann-La Roche AG, una sociedad anónima con domicilio legal en Basilea (Suiza), proporcionada por

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

Señorita Susanne Amann, ciudadana alemana, residente en Heitersheim (Alemania),

ambos facultados para firmar documentos donde se enajena propiedad de la compañía.

A los signatarios y a las firmas los conozco personalmente.

Basilea (Suiza), este día 11 (once) de junio de 2012 (dos mil doce).

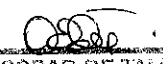
DEBE SER NOTARIZADO

Sello Notarial
BV 383/2012

(firma: ilegible)

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 28 de marzo de 2014, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA


ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

ASSIGNMENT AGREEMENT

I/We, the undersigned

Inventor(s)

Atsushi KIMBARA, scientist, a Japanese citizen
1-1Nihonbashi-Muromachi 2-Chome, Chuo-ku
Tokyo 103-8324, Japan

Employed by:

Chugai Pharmaceuticals Co. Ltd.
(CHUGAI)

hereinafter ASSIGNOR(S) herewith declare that I'm / we are joint inventor(s) together with

Inventor(s)

Caterina BISSANTZ
Uwe GRETHER
Matthias NETTEKOVEN
Stephan ROEVER
Mark ROGERS-EVANS

Employed by:

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

hereinafter CO-INVENTOR(S)

of the invention entitled:

Novel [1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidine derivatives

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

Applicant

F. Hoffmann-La Roche AG

with the

Patent Office

European Patent Office

as outlined below:

Case No.	Country	Filing Date	Serial No.
30705	Europe	08 November 2011	11188333.6

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

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

hereinafter ASSIGNEE, ASSIGNOR(S) herewith assign(s) to ASSIGNEE all their inventor's rights and the rights to claim priority. Such assignment is being 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 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 invention is directly assigned to the ASSIGNEE.

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

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

TO BE NOTARIZED

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, Switzerland, May 16, 2012

Place, Date

Atsushi Kimbara
Atsushi Kimbara

ASSIGNEE

F. Hoffmann-La Roche AG

Basel, Switzerland, June 4, 2012
Place, Date

A. Natoli i. b. Amann
A. Natoli S. Amann
(Holder of procuration and mandatory)

Legalization

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

Mister **Atsushi Kimbara**, Japanese citizen, residing in Tokyo (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 Susanne Amann, German citizen, residing in Heitersheim (Germany),

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

All signers and signatures personally known.

B a s e l (Switzerland), this 11th (eleventh) day of June 2012 (two thousand and twelve).



BV 383/2012

TRADUCCION OFICIAL No. 2014-03-28-166
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Caso 30705

ACUERDO DE TRASPASO

Yo/Nosotros, el suscrito

Inventor(es)

Jean-Michel ADAM, químico, ciudadano belga

27, rue des Champs

F-68128 Rosenau, Francia

Empleados de:

F. Hoffmann-La Roche AG

en adelante CEDENTE(S), por el presente declaramos que somos el inventor(es) conjunto junto con

Inventor(es)

Caterina BISSANTZ

Uwe GRETHER

Matthias NETTEKOVEN

Stephan ROEVER

Mark ROGERS-EVANS

Atsushi KIMBARA

Empleados de:

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

Chugai Pharmaceuticals Co. Ltd.

en adelante CO-INVENTOR(ES)

de la invención llamada:

**DERIVADOS DE [1,2,3]TRIAZOLO[4,5-D]PIRIMIDINA COMO AGONISTAS DEL RECEPTOR DE
CANABINOIDES 2**

revelada en el Caso No. 30705

El CEDENTE(S) por el presente reconoce el traspaso anterior a

F. Hoffmann-La Roche AG

Grenzacherstrasse 124

CH-4070 Basel

Suiza

en adelante el CESIONARIO, de todo derecho, título e interés en, a, y que se derive de las invenciones reveladas en el Caso Roche No. 30705 indicadas anteriormente por operación de ley, contrato, o de lo contrario.

El CESIONARIO en virtud de este traspaso tendrá el derecho exclusivo y está plenamente facultado para solicitar, obtener, y poseer patentes en todo el mundo en su propio nombre y a costo propio que reivindique prioridad y se basen en todo o en parte en la solicitud(es) de prioridad, mantener cualquier patente otorgada sobre ella y discontinuar una patente o solicitudes de patente según lo considere apropiado.

El traspaso de los derechos del CO-INVENTOR(ES) al Solicitante está sujeto a un contrato(s) de traspaso separado. El CEDENTE(S) explícitamente aprueba ese traspaso(s).

El CESIONARIO y el CEDENTE por el presente reconocen, confirman y acuerdan que el CEDENTE ha sido completa y adecuadamente compensado por todos los derechos otorgados o traspasados al CESIONARIO bajo el presente.

Este contrato se registrará e interpretará de conformidad con las leyes sustantivas de Suiza, con la exclusión de la convención de Viena sobre la Venta Internacional de Productos fechada el 11 de abril de 1980. Los tribunales competentes de la ciudad de Basilea, Suiza, tendrán jurisdicción exclusiva.

CEDENTE(S)

Basilea, Suiza, 17 de septiembre de 2012

Lugar, Fecha

(firma: ilegible)

Jean-Michel Adam

CESIONARIO

F. Hoffmann-La Roche AG

Basilea, Suiza, 20 de septiembre de 2012

Lugar, Fecha

(firma: ilegible) (firma: ilegible)

Antonio Natoli Susanne Amann

Titular del poder Mandatario

Legalización

El suscrito Notario Público del Cantón de la Ciudad de Basilea (Suiza), Dr. Christoph Nertz, por el presente legaliza las firmas anteriores de

Señor Jean-Michel Adam, ciudadano belga, residente en Rosenau (Francia).

Legalización con base en comparación con firmas auténticas.

Certifica que las personas nombradas son empleadas de F. Hoffmann-La Roche AG, una sociedad anónima con domicilio legal en Basilea (Suiza).

Igualmente legaliza la firma de

F. Hoffmann-La Roche AG, una sociedad anónima con domicilio legal en Basilea (Suiza), proporcionada por

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

Señorita Susanne Amann, ciudadana alemana, residente en Heitersheim (Alemania),

ambos facultados para firmar documentos donde se enajena propiedad de la compañía.

A los signatarios y a las firmas los conozco personalmente.

Basilea (Suiza), este día 25 (veinticinco) de septiembre de 2012 (dos mil doce).

DEBE SER NOTARIZADO

Sello Notarial

(firma: ilegible)

BV 751/2012

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 28 de marzo de 2014, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA


ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

ASSIGNMENT AGREEMENT

I/We, the undersigned

Inventor(s)

Employed by:

Jean-Michel ADAM, chemist, a Belgian citizen
27, rue des Champs
F-68128 Rosenau, France

F. Hoffmann-La Roche AG

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

Inventor(s)

Employed by:

Caterina BISSANTZ
Uwe GRETHER
Matthias NETTEKOVEN
Stephan ROEVER
Mark ROGERS-EVANS
Atsushi KIMBARA

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
Chugai Pharmaceuticals Co. Ltd.

hereinafter CO-INVENTOR(S)

of the invention entitled:

Novel [1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidine derivatives

disclosed in Case No. 30705

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 Roche Case No. 30705 set forth above by operation of law, contract, or otherwise.

ASSIGNEE by virtue of this assignment thereof shall have the exclusive right and is fully entitled to apply for, obtain, an 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, Switzerland, September 17, 2012
Place, Date

Jean-Michel Adam
Jean-Michel Adam

ASSIGNEE

F. Hoffmann-La Roche AG

Basel, Switzerland, September 20, 2012
Place, Date

Antonio Natoli
Antonio Natoli
Holder of procuration

Susanne Amann
Susanne Amann
Mandatory

Legalization

The undersigned Notary Public of the Canton of Basel-Stadt (Switzerland), Dr. Christoph Nertz, herewith legalizes the above signatures of

Mister **Jean-Michel Adam**, Belgian citizen, residing in Rosenau (France).

Legalization based on comparison with authentic signatures.

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 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 Susanne Amann, German citizen, residing in Heitersheim (Germany),

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

Signers and signatures personally known to the Notary.

TO BE NOTARIZED

B a s e l (Switzerland), this 25th (twenty-fifth) day of September 2012 (two thousand and twelve).



Dr. Christoph Nertz