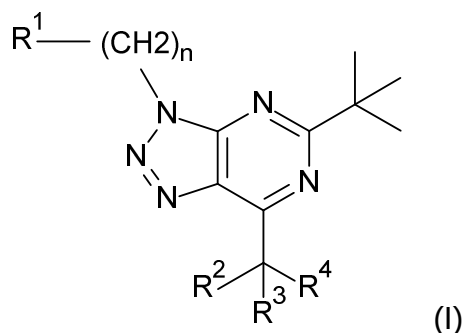


NUEVAS TRIAZOLO[4,5-D]PIRIMIDINAS

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

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



en la que:

n es 0, 1 ó 2,

R¹ es fenilo, halofenilo, alquilsulfonilfenilo, alquiltetrazolilo, alquioxadiazolilo, halohidroxiálquilo, oxolanilo, oxetanilo, haloálquilo, halopiridinilo o alquioxetanilo,

R² es hidrógeno, hidroxilo, halógeno o haloálquilo, y

R³ y R⁴ se seleccionan independientemente de entre álquilo, o

R³ y R⁴, conjuntamente con el átomo de carbono al que se encuentran unidos, forman cicloálquilo, tietanilo, haloálquilocicloálquilo u oxotietanilo,

o

R² se encuentra ausente, y

R³ y R⁴, conjuntamente con el átomo de carbono al que se encuentran unidos, forman alquifenilo, halofenilo, alcoxifenilo, halopiridinilo, alquilpiridinilo, alquilpirazolilo, fenilo, alquioxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, benciltriazolilo o cicloalqueno,

o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

El compuesto de fórmula (I) resulta particularmente útil en el tratamiento o profilaxis de, por ejemplo, dolor, aterosclerosis, degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía diabética, glaucoma, diabetes mellitus, inflamación, enfermedad intestinal inflamatoria, isquemia-daño por reperfusión, insuficiencia hepática aguda, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis renal, fibrosis sistémica, rechazo agudo del aloinjerto, nefropatía crónica del aloinjerto, nefropatía diabética, glomerulonefropatía, cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca, isquemia miocárdica, infarto de miocardio, esclerosis sistémica, daño térmico, quemadura, cicatrices hipertróficas, queloides, pirexia de gingivitis, cirrosis o tumor hepático, regulación de la masa ósea, neurodegeneración, ictus, ataque isquémico transitorio o uveitis.

Los receptores canabinoides son una clase de receptores de la membrana celular pertenecientes a la superfamilia de receptores acoplados a proteína G. Actualmente existen dos subtipos conocidos, denominados receptor canabinoide 1 (CB1) y receptor canabinoide 2 (CB2). El receptor CB1 se expresa principalmente en el sistema nervioso central (es decir, amígdala, cerebelo, hipocampo) y en menor cantidad en la periferia. CB2, que está codificado por el gen CNR2, se expresa mayoritariamente en la periferia, en células del sistema inmunológico tales como macrófagos y células T (Ashton J.C. *et al.*, *Curr. Neuropharmacol.* 5(2):73-80, 2007; Miller A. M. *et al.* *Br. J. Pharmacol.* 153(2):299-308, 2008; Centonze D. *et al.*, *Curr. Pharm. Des.* 14(23):2370-42, 2008), y en el sistema gastrointestinal (Wright K. L. *et al.*, *Br J Pharmacol* 153(2):263-70, 2008). El receptor CB2 también se encuentra ampliamente distribuido en el cerebro, en donde se observa principalmente en la microglia y no en las neuronas (Cabral G.A. *et al.*, *Br J Pharmacol* 153(2):240-51, 2008).

El interés en los agonistas del receptor CB2 se ha incrementado constantemente durante la última década (actualmente 30 a 40 solicitudes de patente/año) debido al hecho de que algunos de los primeros compuestos han demostrado presentar efectos beneficiosos en modelos preclínicos de varias enfermedades humanas, incluyendo el dolor crónico (Beltramo M., *Mini Rev. Med. Chem.* 9(1):11-25, 2009), aterosclerosis (Mach F. *et al.*, *J Neuroendocrinol* 20 Supl. 1:53-7, 2008), la regulación de la masa ósea (Bab I. *et al.*, *Br. J. Pharmacol.* 153(2):182-8, 2008), la neuroinflamación (Cabral G. A. *et al.*, *J. Leukoc. Biol.* 78(6):1192-7, 2005), la isquemia/daño por reperfusión (Pacher P. *et al.*, *Br. J. Pharmacol.* 153(2):252-62, 2008), la fibrosis sistémica (Akhmetshina A. *et al.*, *Arthritis Rheum.* 60(4):1129-36, 2009; Garcia-Gonzalez E. *et al.*, *Rheumatology (Oxford)* 48(9):1050-6, 2009), la fibrosis quística (Julien B. *et al.*, *Gastroenterology*

128(3):742-55, 2005; Munoz-Luque J. *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther. 324(2):475-83, 2008).

La isquemia/daño por reperfusión (I/R) es la causa principal de los daños a los tejidos producidos bajo condiciones tales como el ictus, el infarto de miocardio, la derivación cardiopulmonar y otras cirugías vasculares, y el trasplante de órganos, así como un mecanismo importante de daños al órgano diana que complica el curso del choque circulatorio de diversas etiologías. Todas dichas condiciones se caracterizan por una alteración del suministro normal de sangre que resulta en una oxigenación insuficiente de los tejidos. La reoxigenación, por ejemplo la reperfusión, es el tratamiento final para restaurar la oxigenación normal de los tejidos. Sin embargo, la ausencia de oxígeno y nutrientes de la sangre crea una condición en la que la restauración de la circulación resulta en daños adicionales en los tejidos. Los daños por reperfusión se deben en parte a la respuesta inflamatoria de los tejidos dañados. Los glóbulos blancos, transportados al área por la sangre nuevamente de retorno, libera un conjunto de factores inflamatorios tales como interleuquinas, así como radicales libres, en respuesta al daño al tejido. El flujo de sangre restaurado reintroduce oxígeno en las células que daña las proteínas celulares, el ADN y la membrana plasmática.

El preconditionamiento isquémico remoto (PAIR) representa una estrategia para aprovechar las capacidades protectoras endógenas del cuerpo contra la lesión producida por la isquemia y la reperfusión. Describe el intrigante fenómeno en el que la isquemia no letal transitoria y la reperfusión de un órgano o tejido confiere resistencia frente a un episodio posterior de lesión por isquemia-reperfusión "letal" en un órgano o tejido alejado. El mecanismo real por el que la isquemia transitoria y reperfusión de un órgano o tejido confiere protección actualmente no se conoce, aunque se han propuesto varias hipótesis.

La hipótesis humoral propone que la sustancia endógena (tal como adenosina, bradiquinina, opioides, CGRP, endocannabinoides, angiotensina I o algún otro factor humoral todavía no identificado) generada en el órgano o tejido remoto entra en el flujo sanguíneo y activa su receptor respectivo en el tejido diana y de esta manera el reclutamiento de las diversas rutas intracelulares de cardioprotección que participan en el preconditionamiento isquémico.

Los últimos datos indican que los endocannabinoides y sus receptores, en particular CB2, podrían participar en el preconditionamiento y contribuir a evitar el

daño por reperfusión mediante la regulación negativa de la respuesta inflamatoria (Pacher P. *et al.*, Br J Pharmacol 153(2):252-62, 2008). Concretamente, los últimos estudios con herramientas agonistas de CB2 han demostrado la eficacia de este concepto para reducir el daño I/R en el corazón (Defer N. *et al.*, Faseb J. 23(7):2120-30, 2009), el cerebro (Zhang M. *et al.*, J. Cereb. Blood Flow Metab. 27(7):1387-96, 2007), el hígado (Batkai S. *et al.*, Faseb J. 21(8):1788-800, 2007) y el riñón (Feizi A. *et al.*, Exp. Toxicol. Pathol. 60(4-5):405-10, 2008).

Además, durante los últimos pocos años, un cuerpo creciente de la literatura indica que CB2 también podría resultar de interés en los contextos subcrónico y crónico. Se ha demostrado que la regulación positiva específica de CB1 y CB2 está asociada en modelos animales de enfermedades crónicas asociadas a fibrosis (García-González E. *et al.*, Rheumatology (Oxford) 48(9):1050-6, 2009; Yang Y.Y. *et al.*, Liver Int. 29(5):678-85, 2009) con una expresión relevante de CB2 en miofibroblastos, las células responsables de la progresión de la fibrosis.

La activación del receptor de CB2 por un agonista selectivo de CB2 se ha demostrado, de hecho, que ejerce un efecto antifibrótico en la esclerosis sistémica difusa (García-González E. *et al.*, Rheumatology (Oxford) 48(9):1050-6, 2009) y el receptor de CB2 ha emergido como una diana crítica en la fibrosis dérmica experimental (Akhmetshina A. *et al.*, Arthritis Rheum. 60(4):1129-36, 2009) y en la fisiopatología hepática, incluyendo la fibrogénesis asociada a las enfermedades hepáticas crónicas (Lotersztajn S. *et al.*, Gastroenterol. Clin. Biol. 31(3):255-8, 2007; Mallat A. *et al.*, Expert. Opin. Ther. Targets 11(3):403-9, 2007; Lotersztajn S. *et al.*, Br J Pharmacol 153(2):286-9, 2008).

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

En la presente descripción, el término "alquilo", solo o en combinación, significa un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada con 1 a 8 átomos de carbono, en particular un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 6 átomos de carbono, y más particularmente un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono. Son ejemplos de grupos alquilo C₁₋₈ de cadena lineal o ramificada, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *terc*-butilo, los pentilos isoméricos, los hexilos isoméricos, los heptilos isoméricos y los octilos isoméricos, en particular metilo, etilo, propilo, butilo y pentilo. Son ejemplos particulares de alquilo, metilo, etilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *terc*-butilo y pentilo.

Son ejemplos particulares de "alquilo" en el compuesto de fórmula (I), metilo, etilo, *terc*-butilo e isobutilo.

El término "cicloalquilo", solo o en combinación, significa un anillo cicloalquilo con 3 a 8 átomos de carbono y particularmente un anillo cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono. Son ejemplos de cicloalquilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Son ejemplos particulares de "cicloalquilo", ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

El término "cicloalquenilo", solo o en combinación, se refiere a un grupo cicloalquilo tal como se ha definido anteriormente en el que se sustituye uno o más enlaces sencillos carbono-carbono por un doble enlace carbono-carbono. Son ejemplos de cicloalquenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo. Un grupo cicloalquenilo preferente es ciclopentenilo.

El término "alcoxi", solo o en combinación, se refiere a un grupo de fórmula alquilo-O- en el que el término "alquilo" presenta el significado previamente proporcionado, tal como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y *terc*-butoxi. Un "alcoxi" particular es metoxi.

El término "halógeno" o "halo", solo o en combinación, significa flúor, cloro, bromo o yodo, y particularmente flúor, cloro o bromo, más particularmente flúor y cloro. El término "halo", en combinación con otro grupo, se refiere a la sustitución de dicho grupo por como mínimo un halógeno, particularmente sustituido con uno a cinco halógenos, particularmente uno a cuatro halógenos, es decir, uno, dos, tres o cuatro halógenos. Son "halofenilos" particulares, clorofenilo y fluorofenilo y clorofluorofenilo. Son "haloalquilos" particulares, trifluoropropilo, trifluorobutilo, difluorometilo y fluorometilo.

Los términos "hidroxilo" e "hidroxi", solos o en combinación, significan un grupo -OH.

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

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a aquellas sales que conservan la eficacia y propiedades biológicas de las bases libres o ácidos libres, que no son biológicamente o de otro modo no deseables. Las sales se forman con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, en particular ácido clorhídrico, y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico,

ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y N-acetilcisteína. Además, dichas sales pueden prepararse mediante la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Entre las sales derivadas de una base inorgánica se incluyen, aunque sin limitación, las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio y magnesio. Entre las sales derivadas de bases orgánicas se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina y resinas de poliamina. El compuesto de fórmula (I) también puede encontrarse presente en forma de zwitteriones. Son sales farmacéuticamente aceptables particulares de compuestos de fórmula (I) las sales de los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico y metanosulfónico.

La expresión "ésteres farmacéuticamente aceptables" se refiere a que el compuesto de fórmula general (I) pueden derivatizarse en grupos funcionales para proporcionar derivados que sean capaces de convertirse nuevamente en el compuesto parental *in vivo*. Entre los ejemplos de dichos compuestos se incluyen derivados éster fisiológicamente aceptables y metabólicamente lábiles, tales como ésteres de metoximetilo, ésteres de metiltiommetilo y ésteres de pivaloiloximetilo. Además, cualesquiera equivalentes fisiológicamente aceptables del compuesto de fórmula general (I), similar a los ésteres metabólicamente lábiles, que son capaces de producir el compuesto parental de fórmula general (I) *in vivo*, se encuentran comprendidos dentro del alcance de la presente invención.

En el caso de que uno de los materiales de partida o compuestos de fórmula (I) contenga uno o más grupos funcionales que no sean estables o sean reactivos bajo las condiciones de reacción de una o más etapas de reacción, pueden introducirse grupos protectores apropiados (tal como se describe en, por ejemplo, *Protective Groups in Organic Chemistry*, de T.W. Greene y P.G.M. Wuts, 3a edición, 1999, Wiley, New York) antes de la etapa crítica mediante la aplicación de métodos bien conocidos de la técnica. Dichos grupos protectores pueden eliminarse en una etapa posterior de la síntesis mediante métodos estándares descritos en la literatura. Son ejemplos de grupos protectores, *tert*-butoxicarbonilo (Boc), carbamato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc), carbamato de 2-trimetilsililetilo (Teoc), carbobenciloxi (Cbz) y p-metoxibenciloxicarbonilo (Moz).

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

La expresión "átomo de carbono asimétrico" se refiere a un átomo de carbono con cuatro sustituyentes diferentes. Según la convención de Cahn-Ingold-Prelog, el átomo de carbono asimétrico puede ser de la configuración "R" o "S".

La invención se refiere en particular a:

un compuesto de fórmula (I) en la que R^1 es fenilo, halofenilo, alquiltetrazolilo o alquinoxadiazolilo,

un compuesto de fórmula (I) en la que R^1 es fenilo, clorofenilo, metiltetrazolilo o metiloxadiazolilo,

un compuesto de fórmula (I) en la que R^2 se encuentra ausente y R^3 y R^4 , conjuntamente con el átomo de carbono al que se encuentran unidos, forman halopiridinilo, alquilpirazolilo o alquinoxazolilo, o R^2 es hidroxilo y R^3 y R^4 , conjuntamente con el átomo de carbono al que se encuentran unidos, forman cicloalquilo,

un compuesto de fórmula (I) en la que R^2 se encuentra ausente y R^3 y R^4 , conjuntamente con el átomo de carbono al que se encuentran unidos, forman fluoropiridinilo, metilpirazolilo o metiloxazolilo, o R^2 es hidroxilo y R^3 y R^4 , conjuntamente con el átomo de carbono al que se encuentran unidos, forman ciclobutilo, y

un compuesto de fórmula (I) en la que n es 1.

La invención se refiere además a un compuesto de fórmula (I) seleccionado de entre:

5-*terc*-butil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(4-metilfenil)triazolo[4,5-d]pirimidina,

5-*terc*-butil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(4-fluorofenil)triazolo[4,5-d]pirimidina,

5-*terc*-butil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(4-metoxifenil)triazolo[4,5-d]pirimidina,

5-*terc*-butil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(2-fluorofenil)triazolo[4,5-d]pirimidina,

5-*terc*-butil-7-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-[(2-clorofenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina,

5-*terc*-butil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(6-fluoropiridín-3-il)triazolo[4,5-d]pirimidina,

5-*terc*-butil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(5-metilpiridín-2-il)triazolo[4,5-d]pirimidina,

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

5-*terc*-butil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(2-metilpirazol-3-il)triazolo[4,5-d]pirimidina,

5-*terc*-butil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-feniltriazolo[4,5-d]pirimidina,

4-[5-*terc*-butil-3-[(2-clorofenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il]-5-metil-1,2-oxazol,

5-*terc*-butil-7-(2-metilpirazol-3-il)-3-[(2-metilsulfonilfenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina,

5-*terc*-butil-7-(2-metilpirazol-3-il)-3-[(1-metiltetrazol-5-il)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina,

3-[[5-*terc*-butil-7-(2-metilpirazol-3-il)triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il]metil]-4-metil-1,2,5-oxadiazol,

2-[[5-*terc*-butil-7-(2-metilpirazol-3-il)triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il]metil]-5-metil-1,3,4-oxadiazol,

1-[5-*terc*-butil-7-(2-metilpirazol-3-il)triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il]-4,4,4-trifluorobután-2-ol;

(2S)-3-[5-*terc*-butil-7-(2-metilpirazol-3-il)triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il]-1,1,1-trifluoropropán-2-ol;

5-*terc*-butil-7-(2-metilpirazol-3-il)-3-(oxolan-3-il)triazolo[4,5-d]pirimidina,

5-*terc*-butil-7-(2-metilpirazol-3-il)-3-(oxetan-3-il)triazolo[4,5-d]pirimidina,

5-*terc*-butil-7-(2-metilpirazol-3-il)-3-(3,3,3-trifluoropropil)triazolo[4,5-d]pirimidina,

5-*terc*-butil-3-[(3-cloropiridín-2-il)metil]-7-(2-metilpirazol-3-il)triazolo[4,5-d]pirimidina,

1-[5-*terc*-butil-7-(2-metilpirazol-3-il)triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il]-2-metilpropán-2-ol;

5-*terc*-butil-3-[(3-metiloxetán-3-il)metil]-7-(2-metilpirazol-3-il)triazolo[4,5-d]pirimidina,

5-*terc*-butil-7-(1-metilpirazol-4-il)-3-[(1-metiltetrazol-5-il)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina,

5-*terc*-butil-3-[(1-metiltetrazol-5-il)metil]-7-(1H-pirazol-4-il)triazolo[4,5-d]pirimidina,

5-*terc*-butil-3-[(1-metiltetrazol-5-il)metil]-7-(1H-pirazol-3-il)triazolo[4,5-d]pirimidina,

4-[5-*terc*-butil-3-[(1-metiltetrazol-5-il)metil]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il]-5-metil-1,2-oxazol,

5-*terc*-butil-7-(1H-imidazol-2-il)-3-[(1-metiltetrazol-5-il)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina,

7-(3-benciltriazol-4-il)-5-*terc*-butil-3-[(1-metiltetrazol-5-il)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina,

3-[[5-*terc*-butil-7-(6-fluoropiridín-3-il)triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il]metil]-4-metil-1,2,5-oxadiazol,

1-(3-bencil-5-*terc*-butiltriazolo[4,5-d]pirimidín-7-il)ciclobutan-1-ol,

3-bencil-5-*terc*-butil-7-(1-fluorociclobutil)triazolo[4,5-d]pirimidina,

1-[5-*terc*-butil-3-[(2-clorofenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il]ciclobután-1-ol,

1-[5-*terc*-butil-3-[(2-clorofenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il]ciclopentán-1-ol,

1-[5-*terc*-butil-3-[(2-clorofenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il]ciclohexán-1-ol,

1-[5-*terc*-butil-3-[(2-clorofenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il]cicloheptán-1-ol,

1-[5-*terc*-butil-3-[(2-clorofenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il]ciclooctán-1-ol,

3-[5-*terc*-butil-3-[(2-clorofenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il]pentán-3-ol,

3-[5-*terc*-butil-3-[(2-clorofenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il]tietán-3-ol,

1-[5-*terc*-butil-3-[(2-clorofenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il]-3-(difluorometil)ciclobután-1-ol,

1-[5-*terc*-butil-3-[(2-clorofenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il]-3-(difluorometil)ciclobután-1-ol;

3-[5-*terc*-butil-3-[(2-clorofenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il]-1-oxotietán-3-ol;

5-*terc*-butil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-[1-(fluorometil)ciclopropil]triazolo[4,5-d]pirimidina,

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

5-*terc*-butil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-ciclopentil-triazolo[4,5-d]pirimidina y

3-bencil-5-*terc*-butil-7-ciclopentil-triazolo[4,5-d]pirimidina.

La invención se refiere además a un compuesto de fórmula (I) seleccionado de entre:

5-*terc*-butil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(6-fluoropiridín-3-il)triazolo[4,5-d]pirimidina,

3-[[5-*terc*-butil-7-(2-metilpirazol-3-il)triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il]metil]-4-metil-1,2,5-oxadiazol,

4-[5-*terc*-butil-3-[(1-metiltetrazol-5-il)metil]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il]-5-metil-1,2-oxazol,

3-[[5-*terc*-butil-7-(6-fluoropiridín-3-il)triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il]metil]-4-metil-1,2,5-oxadiazol y

1-(3-bencil-5-*terc*-butiltriazolo[4,5-d]pirimidín-7-il)ciclobután-1-ol.

La preparación de compuestos de fórmula (I) de la presente invención puede llevarse a cabo en rutas sintéticas secuenciales o convergentes. Las síntesis de los compuestos de la invención se muestran en los esquemas siguientes. El experto en la materia presenta los conocimientos necesarios para llevar a cabo las reacciones y purificaciones de los productos resultantes. Los sustituyentes e índices utilizados en la descripción siguiente de los procedimientos presentan los significados proporcionados en la presente memoria, a menos que se indique lo contrario. En mayor detalle, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse mediante los métodos proporcionados posteriormente, mediante los métodos proporcionados en los ejemplos o mediante métodos análogos. El experto en la materia conocerá las condiciones de reacción apropiadas para las etapas de reacción individuales. Además, para las condiciones de reacción descritas en la literatura que afectan a las

reacciones descritas ver, por ejemplo: *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, 2a edición, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, New York, NY. 1999). Los presentes solicitantes encontraron conveniente llevar a cabo las reacciones en presencia o en ausencia de un solvente. No existe ninguna restricción particular sobre la naturaleza del solvente que debe utilizarse, con la condición de que no presente ningún efecto adverso sobre la reacción o los reactivos implicados y de que pueda disolver los reactivos, por lo menos en cierto grado. Las reacciones descritas pueden tener lugar en un amplio abanico de temperaturas, y la temperatura de reacción exacta no resulta crítica para la invención. Resulta conveniente llevar a cabo las reacciones indicadas en un intervalo de temperaturas de entre -78°C y la temperatura de reflujo. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente según muchos factores, principalmente la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos. Sin embargo, un periodo de entre 0,5 h y varios días habitualmente resultará suficiente para rendir los intermediarios y compuestos indicados. La secuencia de reacción no se encuentra limitada a la mostrada en los esquemas; sin embargo, según los materiales de partida y su reactividad respectiva puede alterarse libremente la secuencia de las etapas de reacción. Las materias primas se encuentran disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante métodos análogos a los métodos proporcionados posteriormente, mediante métodos descritos en las referencias citadas en la descripción o en los ejemplos, o mediante métodos conocidos de la técnica.

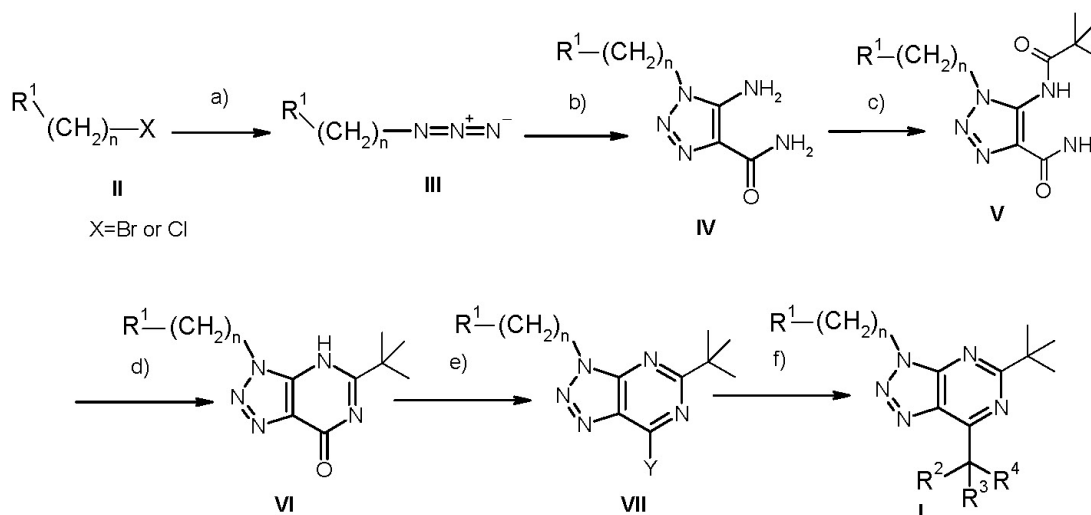
En la descripción y esquemas a continuación, n y R^1 - R^4 presentan los significados definidos anteriormente, a menos que se indique lo contrario.

En la presente descripción se utilizan las abreviaturas siguientes:

EM=espectrometría de masas; IEP=electropulverización; RMN=resonancia magnética nuclear; DBU=1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno; DCM=diclorometano; DEAD=azodicarboxilato de dietilo; DIAD=azodicarboxilato de diisopropilo; DIPEA=diisopropiletil-amina; DMA=dimetilacetamida; DMF=dimetilformamida; DMSO=dimetil-sulfóxido; HPLC=CL=cromatografía líquida de alto rendimiento; *m*-CPBA=ácido meta-cloroperoxibenzoico; NMP=N-metilpirrolidina; Ph=fenilo; PMB=para-metoxi-bencilo; TFA=ácido trifluoroacético; THF=tetrahidrofurano; CCF=cromatografía de capa fina; CAN=Número de registro CAS.

La preparación de compuestos de fórmula (I) puede llevarse a cabo en rutas sintéticas secuenciales o convergentes. Las síntesis de los compuestos de la invención se muestran en los esquemas siguientes. El experto en la materia presenta los conocimientos necesarios para llevar a cabo las reacciones y purificaciones de los productos resultantes. Los sustituyentes e índices utilizados en la descripción siguiente de los procedimientos presentan los significados proporcionados en la presente memoria, a menos que se indique lo contrario. En mayor detalle, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse mediante los métodos proporcionados posteriormente, mediante los métodos proporcionados en los ejemplos o mediante métodos análogos. El experto en la materia conocerá las condiciones de reacción apropiadas para las etapas de reacción individuales. Además, para las condiciones de reacción descritas en la literatura que afectan a las reacciones descritas ver, por ejemplo: *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, 2a edición, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, New York, NY. 1999). Los presentes solicitantes encontraron conveniente llevar a cabo las reacciones en presencia o en ausencia de un solvente. No existe ninguna restricción particular sobre la naturaleza del solvente que debe utilizarse, con la condición de que no presente ningún efecto adverso sobre la reacción o los reactivos implicados y de que pueda disolver los reactivos, por lo menos en cierto grado. Las reacciones descritas pueden tener lugar en un amplio abanico de temperaturas, y la temperatura de reacción exacta no resulta crítica para la invención. Resulta conveniente llevar a cabo las reacciones indicadas en un intervalo de temperaturas de entre -78°C y la temperatura de reflujo. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente según muchos factores, principalmente la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos. Sin embargo, un periodo de entre 0,5 h y varios días habitualmente resultará suficiente para rendir los intermediarios y compuestos indicados. La secuencia de reacción no se encuentra limitada a la mostrada en los esquemas; sin embargo, según los materiales de partida y su reactividad respectiva puede alterarse libremente la secuencia de las etapas de reacción. Las materias primas se encuentran disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante métodos análogos a los métodos proporcionados posteriormente, mediante métodos descritos en las referencias citadas en la descripción o en los ejemplos, o mediante métodos conocidos de la técnica.

Esquema 1



Y es cloro o bromo.

a) Los haluros II se encuentran disponibles comercialmente o pueden sintetizarse según métodos conocidos de la técnica. Estos haluros II convenientemente se hacen reaccionar con azida sódica en un solvente adecuado, tal como acetonitrilo, etanol o DMF, proporcionando derivados de azida III. Las condiciones preferentes alternativas implican la utilización de solventes como DMA, NMP o DMSO, todavía más preferentemente NMP y DMSO. En solventes apróticos polares como NMP y DMSO, las alquilaciones habitualmente pueden llevarse a cabo a temperatura más baja que, por ejemplo, en acetonitrilo, con frecuencia a una temperatura de entre la ambiente y 40°C (éste es el caso para, por ejemplo, BnCl , 1-cloro-2-(clorometil)benceno o PMB-Cl ; ello depende evidentemente de la reactividad de los haluros II) y por lo tanto proporcionar una mejor ventana de seguridad del procedimiento (las azidas orgánicas es conocido que resultan potencialmente peligrosas y la seguridad del procedimiento debe evaluarse cuidadosamente en todos los casos). La adición de agua puede resultar beneficiosa, ya que incrementa la solubilidad de la azida sódica.

b) Los derivados triazol IV pueden prepararse mediante una cicloadición [3+2] de derivados azida III con 2-cianoacetamida en presencia de una base apropiada, tal como metóxido sódico o etóxido sódico en un solvente adecuado, tal como metanol, etanol o DMF. Las condiciones preferentes alternativas implican hacer reaccionar la azida con 2-cianoacetamida en solventes como NMP o DMSO en presencia de hidróxido sódico.

c) El triazol IV puede hacerse reaccionar convenientemente con un cloruro de ácido apropiado (disponible comercialmente o conocido de la técnica) en presencia

de una base (piridina, DIPEA, NEt_3 y similar) en presencia o en ausencia de un solvente (DCM, DMF y similar) para proporcionar acceso a los derivados triazol V.

d) La ciclización de triazol V puede llevarse a cabo convenientemente bajo condiciones básicas. Ha demostrado resultar ventajoso llevar a cabo dicha reacción bajo condiciones acuosas en presencia de una base. Son bases adecuadas NaHCO_3 o KHCO_3 y similares. Lo anterior proporciona acceso a los derivados triazolopirimidina VI. Estos derivados pueden ser compuestos intermediarios; sin embargo, preferentemente en el caso de que R^1 =grupo fenilo sustituido o no sustituido, tal como p-metoxi-fenilo y n es 1, dichos grupos pueden cortarse con TFA, CAN, hidrogenación y similares para proporcionar los derivados I. El grupo bencilo puede cortarse bajo condiciones de hidrogenolisis estándares, también en presencia de ácidos, por ejemplo.

Los derivados triazol VI ($\text{R}^1=\text{H}$) se hacen reaccionar convenientemente con un haluro, un sulfonato o un epóxido en presencia de base adecuada, tal como DIPEA, DBU, K_2CO_3 o Cs_2CO_3 en un solvente tal como DMF, dioxano o tolueno, o alternativamente con un alcohol bajo condiciones de reacción de Mitsunobu utilizando un diazodicarboxilato adecuado (DEAD, DIAD y similares) y fosfina, tal como PBU_3 o PPh_3 , en un solvente apropiado, tal como THF, DCM o tolueno, proporcionando los derivados intermediarios triazolopirimidina VI (en los que $\text{R}^1 \neq \text{H}$).

e) Los cloruros VII pueden obtenerse mediante reacción de VI con un reactivo de cloración, tal como POCl_3 , SOCl_2 o $(\text{COCl})_2$ en presencia de una base apropiada, tal como N,N-dietil-anilina, lutidina o piridina. Las condiciones preferentes alternativas implican la utilización del reactivo de Vilsmeier como agente clorante. También puede generarse *in situ* mediante la reacción de cloruro de oxalilo con DMF. La cloración puede llevarse a cabo en, por ejemplo, acetonitrilo, DCM o AcOEt, preferentemente en DCM. Estas condiciones permiten una temperatura de reacción suave y, por ejemplo, evitan la desactivación del exceso de POCl_3 con el tratamiento final. El producto en bruto puede utilizarse en la etapa siguiente.

f) Se hacen reaccionar convenientemente los VII con diversos ácidos o ésteres borónicos bajo catálisis con paladio, rindiendo derivados triazolopirimidina I.

Estos derivados pueden ser los compuestos finales; sin embargo, preferentemente en el caso de que R^1 =grupo fenilo sustituido o no sustituido, tal como p-metoxi-fenilo y n es 1, dichos grupos pueden cortarse con TFA, CAN, hidrogenación y similares para proporcionar los derivados I ($\text{R}^1=\text{H}$). El grupo bencilo

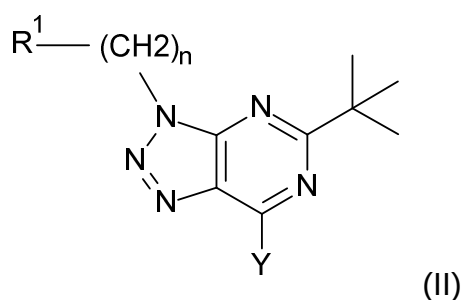
puede escindirse bajo condiciones de hidrogenolisis estándar, también en presencia, por ejemplo, de ácidos.

Los derivados triazol I ($R^1=H$) se hacen reaccionar convenientemente con un haluro, un sulfonato o un epóxido en presencia de base adecuada, tal como DIPEA, DBU, K_2CO_3 o Cs_2CO_3 en un solvente tal como DMF, dioxano o tolueno, o alternativamente con un alcohol bajo condiciones de reacción de Mitsunobu utilizando un diazodicarboxilato adecuado (DEAD, DIAD y similares) y fosfina, tal como PBu_3 o PPh_3 , en un solvente apropiado, tal como THF, DCM o tolueno, proporcionando los derivados triazolopirimidina I.

Los cloruros o bromuros VII además pueden someterse a una reacción de intercambio de metal halógeno, seguido del tratamiento posterior con un electrófilo, proporcionando los compuestos finales I utilizando condiciones de reacción bien conocidas por el experto en la materia. Por ejemplo, el intercambio de metal halógeno puede llevarse a cabo utilizando n-butil-litio en THF a $-78^\circ C$. La posterior captura con una cetona como electrófilo preferentemente también a $-78^\circ C$ proporciona los compuestos finales I con $R^2=OH$.

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

(a) la reacción de un compuesto de fórmula (II):



en presencia de $B(OH)_2CR^2R^3R^4$ o $B(OR)_2CR^2R^3R^4$ en presencia de una base y un catalizador de paladio, en el que n y R^1 a R^4 son tal como se ha definido anteriormente, Y es cloro o bromo y $B(OR)_2$ es 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolanilo, o

(b) la reacción de un compuesto de fórmula (II) tal como se ha definido anteriormente en presencia de n-butil-litio seguido de la adición de $R^3C(O)R^4$, en el que R^3 y R^4 son tal como se ha definido anteriormente.

En la etapa (a), la base es, por ejemplo, Cs_2CO_3 .

En la etapa (a), el catalizador de paladio es, por ejemplo, un catalizador utilizado típicamente en el acoplamiento de Suzuki, por ejemplo $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$.

La invención se refiere además a un compuesto de fórmula (I), preparada según el procedimiento de la invención.

Otra realización de la invención proporciona una composición farmacéutica o medicamento que contiene un compuesto de la invención y un portador, diluyente o excipiente terapéuticamente inerte, así como un método de utilización de los compuestos de la invención para preparar dicha composición y medicamento. En un ejemplo, el compuesto de fórmula (I) puede formularse mediante la mezcla a temperatura ambiente al pH apropiado y al grado deseado de pureza, con portadores fisiológicamente aceptables, es decir, portadores que no son tóxicos para los receptores a las dosis y concentraciones utilizadas en una forma de administración galénica. El pH de la formulación depende principalmente del uso particular y de la concentración del compuesto, aunque preferentemente se encuentra comprendido entre aproximadamente 3 y aproximadamente 8. En un ejemplo se formula un compuesto de fórmula (I) en un tampón acetato, a pH 5. En otra realización, el compuesto de fórmula (I) es estéril. El compuesto puede almacenarse, por ejemplo en forma de un sólido o composición amorfa, como formulación liofilizada o como solución acuosa.

Las composiciones se formulan, dosifican y administran de un modo consistente con la buena práctica médica. Entre los factores a considerar en el presente contexto se incluyen el trastorno particular bajo tratamiento, el mamífero particular bajo tratamiento, la condición clínica del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio de administración del agente, el método de administración, el programa de administración y otros factores conocidos por el profesional médico.

Los compuestos de la invención pueden administrarse mediante cualesquiera medios adecuados, incluyendo la administración oral, tópica (incluyendo bucal y sublingual), rectal, vaginal, transdérmica, parenteral, subcutánea, intraperitoneal, intrapulmonar, intradérmica, intratecal y epidural e intranasal, y, si se desea para el tratamiento local, la administración intralesional. Entre las infusiones parenterales se incluye la administración intramuscular, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal o subcutánea.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en cualquier forma de administración conveniente, por ejemplo tabletas, polvos, cápsulas, soluciones, dispersiones, suspensiones, jarabes, sprays, supositorios, geles, emulsiones, parches, etc. Dichas composiciones pueden contener componentes convencionales en las preparaciones farmacéuticas, por ejemplo diluyentes, portadores, modificadores del pH, edulcorantes, agentes volumétricos y agentes activos adicionales.

Se prepara una formulación típica mediante la mezcla de un compuesto de la presente invención y un portador o excipiente. Los portadores y excipientes adecuados son bien conocidos por el experto en la materia y se describen en detalle en, por ejemplo, Ansel, Howard C. *et al.*, *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., *et al.* *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 también pueden incluir uno o más tampones, agentes estabilizadores, surfactantes, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes opacificadores, glidantes, adyuvantes de procesamiento, colorantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes saborizantes, diluyentes y otros aditivos conocidos, proporcionando una presentación elegante del fármaco (es decir, un compuesto de la presente invención o composición farmacéutica del mismo) o adyuvante en la preparación del producto farmacéutico (es decir, medicamento).

La invención se refiere además en particular a:

La utilización de un compuesto de fórmula (I) para el tratamiento o profilaxis del aterosclerosis, degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía diabética, glaucoma, diabetes mellitus, inflamación, enfermedad intestinal inflamatoria, isquemia-daño por reperfusión, insuficiencia hepática aguda, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis renal, fibrosis sistémica, rechazo agudo del aloinjerto, nefropatía crónica del aloinjerto, nefropatía diabética, glomerulonefropatía, cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca, isquemia miocárdica, infarto de miocardio, esclerosis sistémica, daño térmico, quemadura, cicatrices hipertróficas, queloides, pirexia de gingivitis, cirrosis o tumor hepático, regulación de la masa ósea, neurodegeneración, ictus, ataque isquémico transitorio o uveitis.

La utilización de un compuesto de fórmula (I) para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o profilaxis del dolor, aterosclerosis, degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía diabética, glaucoma, diabetes mellitus, inflamación, enfermedad intestinal inflamatoria, isquemia-daño por reperfusión, insuficiencia hepática aguda, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis renal, fibrosis sistémica, rechazo agudo del aloinjerto, nefropatía crónica del aloinjerto, nefropatía diabética, glomerulonefropatía, cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca, isquemia miocárdica, infarto de miocardio, esclerosis sistémica, daño térmico, quemadura, cicatrices hipertróficas, queloides, pirexia de gingivitis, cirrosis o tumor hepático, regulación de la masa ósea, neurodegeneración, ictus, ataque isquémico transitorio o uveítis.

Un compuesto de fórmula (I) para la utilización en el tratamiento o profilaxis del dolor, aterosclerosis, degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía diabética, glaucoma, diabetes mellitus, inflamación, enfermedad intestinal inflamatoria, isquemia-daño por reperfusión, insuficiencia hepática aguda, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis renal, fibrosis sistémica, rechazo agudo del aloinjerto, nefropatía crónica del aloinjerto, nefropatía diabética, glomerulonefropatía, cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca, isquemia miocárdica, infarto de miocardio, esclerosis sistémica, daño térmico, quemadura, cicatrices hipertróficas, queloides, pirexia de gingivitis, cirrosis o tumor hepático, regulación de la masa ósea, neurodegeneración, ictus, ataque isquémico transitorio o uveítis, y

un método para el tratamiento o profilaxis del dolor, aterosclerosis, degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía diabética, glaucoma, diabetes mellitus, inflamación, enfermedad intestinal inflamatoria, isquemia-daño por reperfusión, insuficiencia hepática aguda, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis renal, fibrosis sistémica, rechazo agudo del aloinjerto, nefropatía crónica del aloinjerto, nefropatía diabética, glomerulonefropatía, cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca, isquemia miocárdica, infarto de miocardio, esclerosis sistémica, daño térmico, quemadura, cicatrices hipertróficas, queloides, pirexia de gingivitis, cirrosis o tumor hepático, regulación de la masa ósea, neurodegeneración, ictus, ataque isquémico transitorio o uveítis, comprendiendo el método la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) en un paciente que lo requiere.

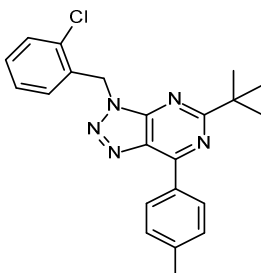
La invención se refiere particularmente a un compuesto de fórmula (I) para el tratamiento o profilaxis de isquemia, daño por reperfusión, fibrosis hepática o fibrosis renal, en particular isquemia o daño por reperfusión.

A continuación se ilustra la invención mediante los ejemplos siguientes, que no presentan carácter limitativo.

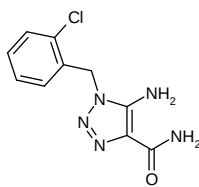
Ejemplos

Ejemplo 1

5-*terc*-butil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(4-metilfenil)triazolo[4,5-d]pirimidina



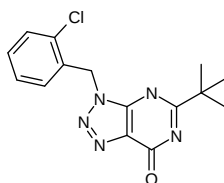
a) 5-amino-1-(2-clorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



Una mezcla de 1-(bromometil)-2-clorobenceno (5 g, 24,3 mmoles) y azida sódica (2,37 g, 36,5 mmoles) en acetonitrilo (48,7 ml) se sometió a reflujo durante 3 h bajo una atmósfera de N₂. A continuación, la mezcla se filtró y se concentró al vacío. El residuo se diluyó en DCM, se lavó con H₂O y solución hipersalina, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío, proporcionando 1-(azidometil)-2-clorobenceno en bruto. El residuo se utilizó para la reacción siguiente sin purificación adicional.

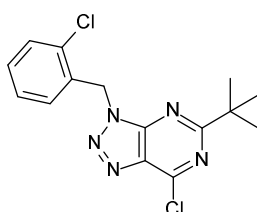
Una mezcla del residuo en bruto anteriormente indicado, 2-cianoacetamida (1,82 g, 21,7 mmoles) y etanolato sódico (1,47 g, 21,7 mmoles) en etanol (43,3 ml) se sometió a reflujo durante 3 h bajo una atmósfera de N₂. La mezcla se concentró al vacío, se diluyó con AcOH aq. 4 M y se filtró. El residuo se lavó con H₂O y se secó al vacío, proporcionando 5-amino-1-(2-clorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida en forma de sólido naranja pálido (5,10 g, 94% en 2 etapas). EM (m/e): 252,1 (MH⁺).

b) 5-*terc*-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-7(4H)-ona



Una mezcla de 5-amino-1-(2-clorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (2 g, 7,95 mmoles) y cloruro de pivaloilo (1,47 ml, 11,9 mmoles) en piridina (3,98 ml) se agitó a 80°C durante 2 h bajo una atmósfera de N₂. A continuación, a la mezcla de reacción se añadió hidróxido sódico aq. 8 M (2,98 ml, 23,8 mmoles) y metanol (3,98 ml). Tras agitar a 80°C durante 2 h, la mezcla de reacción se vertió en HCl aq. 1 M, se extrajo con éter dietílico, se lavó con HCl 2 M, agua y solución hipersalina, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío, proporcionando la mezcla de 1-(2-clorobencil)-5-pivalamido-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida y N-(1-(2-clorobencil)-4-ciano-1H-1,2,3-triazol-5-il)pivalamida en bruto. El residuo se utilizó para la reacción siguiente sin purificación adicional. Una mezcla del residuo en bruto anteriormente indicado y KHCO₃ (3,00 g, 30,0 mmoles) en H₂O (60,0 ml) se sometió a reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción se vertió en HCl aq. 1 M, se extrajo con EtOAc, se lavó con solución hipersalina, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, EtOAc 10% a 70% en heptano), proporcionando 5-*tert*-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pirimidín-7(4H)-ona en forma de sólido blanco (1,03 g, 41% en 2 etapas). EM (m/e): 318,2 (MH⁺).

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



Una mezcla de 5-*tert*-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pirimidín-7(4H)-ona (12,3 g, 38,7 mmoles) y N,N-dietilanilina (12,3 ml, 77,4 mmoles) en POCl₃ (252 ml, 2,73 moles) se sometió a reflujo durante 2 h bajo una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se vertió en hielo y se extrajo con DCM (2x250 ml). Los extractos orgánicos agrupados se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía de columna de sílice, eluyendo con un gradiente formado de acetato de etilo y heptano, proporcionando tras la evaporación de las

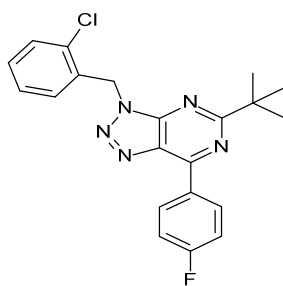
fracciones que contenían producto, 6,6 g (51%) del compuesto del título. EM (m/e): 336,2 (MH⁺).

d) 5-*terc*-butil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(4-metilfenil)triazolo[4,5-d]pirimidina

Una mezcla de 5-*terc*-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (33,6 mg, 0,1 mmoles), complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocén-paladio (II)-diclorometano (0,7 mmoles), Cs₂CO₃ (aq. 2 M) (150 µl, 0,3 mmoles) y ácido p-tolilborónico (20,4 mg, 0,15 mmoles) en dioxano (2 ml) se calentó a 100 °C durante 2 h. La mezcla en bruto se sometió a purificación mediante HPLC preparativa de fase inversa, eluyendo con un gradiente formado de acetonitrilo, agua y ácido fórmico. La evaporación de las fracciones que contenían producto rindió el compuesto del título (11 mg, 0,028 mmoles, 28%). EM (m/e): 392,3 (MH⁺).

Ejemplo 2

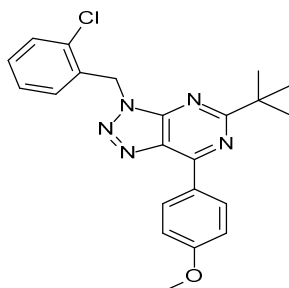
5-*terc*-butil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(4-fluorofenil)triazolo[4,5-d]pirimidina



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 5-*terc*-butil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(4-metilfenil)triazolo[4,5-d]pirimidina (Ejemplo 1) se preparó el compuesto del título a partir de 5-*terc*-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y ácido 4-fluorofenilborónico. EM (m/e): 396,3 (MH⁺).

Ejemplo 3

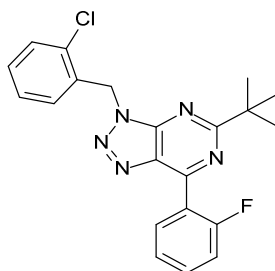
5-*terc*-butil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(4-metoxifenil)triazolo[4,5-d]pirimidina



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 5-*terc*-butil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(4-metilfenil)triazolo[4,5-d]pirimidina (Ejemplo 1) se preparó el compuesto del título a partir de 5-*terc*-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y ácido 4-metoxifenilborónico. EM (m/e): 408,3 (MH⁺).

Ejemplo 4

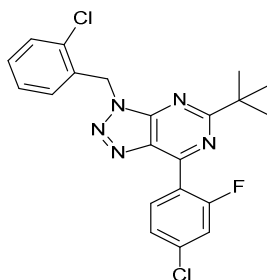
5-*terc*-butil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(2-fluorofenil)triazolo[4,5-d]pirimidina



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 5-*terc*-butil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(4-metilfenil)triazolo[4,5-d]pirimidina (Ejemplo 1) se preparó el compuesto del título a partir de 5-*terc*-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y ácido 2-fluorofenilborónico. EM (m/e): 396,3 (MH⁺).

Ejemplo 5

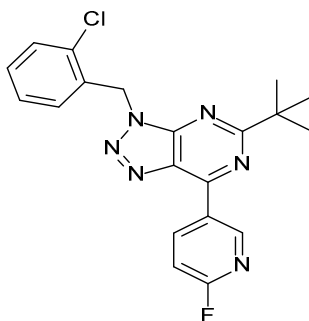
5-*terc*-butil-7-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-[(2-clorofenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 5-*tert*-butil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(4-metilfenil)triazolo[4,5-d]pirimidina (Ejemplo 1) se preparó el compuesto del título a partir de 5-*tert*-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y ácido 4-cloro-2-fluorofenilborónico. EM (m/e): 430,3 (MH⁺).

Ejemplo 6

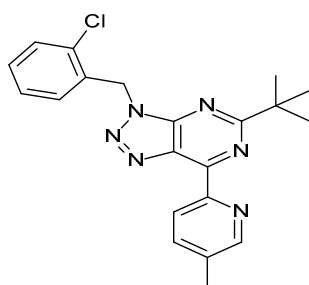
5-*tert*-butil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(6-fluoropiridín-3-il)triazolo[4,5-d]pirimidina



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 5-*tert*-butil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(4-metilfenil)triazolo[4,5-d]pirimidina (Ejemplo 1) se preparó el compuesto del título a partir de 5-*tert*-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y ácido 6-fluoropiridín-3-ilborónico. EM (m/e): 397,2 (MH⁺).

Ejemplo 7

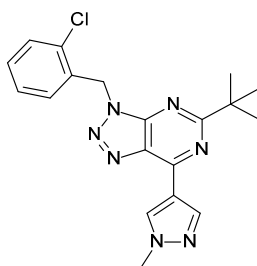
5-*tert*-butil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(5-metilpiridín-2-il)triazolo[4,5-d]pirimidina



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 5-*terc*-butil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(4-metilfenil)triazolo[4,5-d]pirimidina (Ejemplo 1) se preparó el compuesto del título a partir de 5-*terc*-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y ácido 5-metilpiridín-2-ilborónico. EM (m/e): 393,3 (MH⁺).

Ejemplo 8

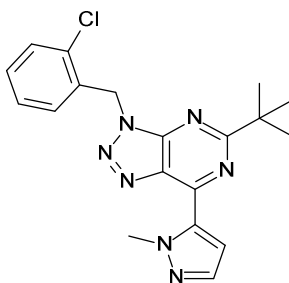
5-*terc*-butil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(1-metilpirazol-4-il)triazolo[4,5-d]pirimidina



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 5-*terc*-butil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(4-metilfenil)triazolo[4,5-d]pirimidina (Ejemplo 1) se preparó el compuesto del título a partir de 5-*terc*-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)-1H-pirazol. EM (m/e): 382,2 (MH⁺).

Ejemplo 9

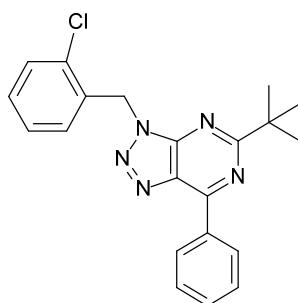
5-*terc*-butil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(2-metilpirazol-3-il)triazolo[4,5-d]pirimidina



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 5-*terc*-butil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(4-metilfenil)triazolo[4,5-d]pirimidina (Ejemplo 1) se preparó el compuesto del título a partir de 5-*terc*-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)-1H-pirazol. EM (m/e): 382,2 (MH⁺).

Ejemplo 10

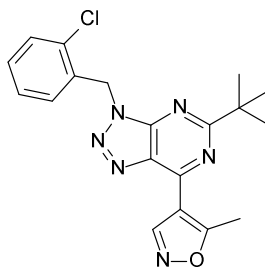
5-*terc*-butil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-feniltriazolo[4,5-d]pirimidina



Una mezcla de 5-*terc*-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (20 mg, 0,059 mmoles), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (6,87 mg, 0,059 mmoles), carbonato sódico (12,6 mg, 0,12 mmoles) y ácido fenilborónico (10,9 mg, 0,089 mmoles) en dioxano/agua (2 ml/0,33 ml) se calentó a 100°C durante 4 h. La mezcla en bruto se sometió a purificación mediante HPLC preparativa de fase inversa, eluyendo con un gradiente formado de acetonitrilo, agua y ácido fórmico. La evaporación de las fracciones que contenían producto rindió el compuesto del título (3,6 mg, 16%). EM (m/e): 378,2 (MH⁺).

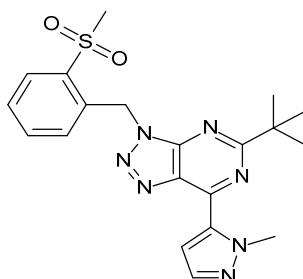
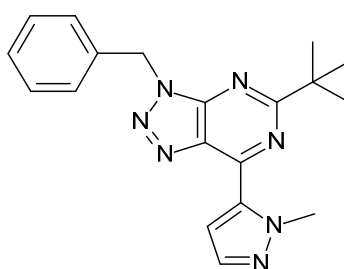
Ejemplo 11

4-[5-*terc*-butil-3-[(2-clorofenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il]-5-metil-1,2-oxazol

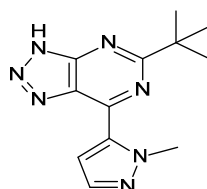


Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 5-*terc*-butil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(4-metilfenil)triazolo[4,5-d]pirimidina (Ejemplo 1) se preparó el compuesto del título a partir de 5-*terc*-butil-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina y 5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)-isoxazol. EM (m/e): 383,2 (MH⁺).

Ejemplo 12

5-*terc*-butil-7-(2-metilpirazol-3-il)-3-[(2-metilsulfonilfenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina**a) 3-bencil-5-*terc*-butil-7-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina**

Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 5-*terc*-butil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(4-metilfenil)triazolo[4,5-d]pirimidina (Ejemplo 1) se preparó el compuesto del título a partir de 3-bencil-5-*terc*-butil-7-cloro-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (documento nº US2013/0116236 A1) y 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)-1H-pirazol. EM (m/e): 348,2 (MH⁺).

b) 5-*terc*-butil-7-(2-metilpirazol-3-il)-3H-triazolo[4,5-d]pirimidina

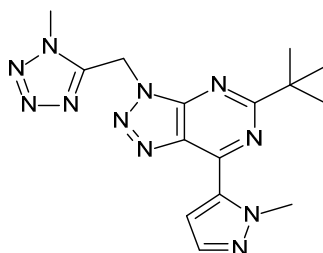
Una solución de 3-bencil-5-*terc*-butil-7-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (5,55 g, 16 mmoles) en 20 ml de metanol se hidrogenó con H₂ (10 bar) sobre Pd/C al 10% durante 16 h a 100°C. Se filtró la mezcla y se evaporó y se utilizó el compuesto del título en la etapa siguiente sin purificación adicional. EM (m/e): 299,2 (M+AcCN+H⁺).

c) 5-*terc*-butil-7-(2-metilpirazol-3-il)-3-[(2-metilsulfonilfenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina

Una mezcla de 5-*terc*-butil-7-(2-metilpirazol-3-il)-3H-triazolo[4,5-d]pirimidina (56,1 mg, 0,22 mmoles), 1-(bromometil)-2-(metilsulfonil)benceno (70,6 mg, 0,28 mmoles) y DBU (79,7 mg, 0,523 mmoles) en DMF (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla en bruto se sometió a purificación mediante HPLC preparativa de fase inversa, eluyendo con un gradiente formado de acetonitrilo, agua y ácido fórmico. La evaporación de las fracciones que contenían producto rindió el compuesto del título (2,8 mg, 3 %). EM (m/e): 426,1 (MH⁺).

Ejemplo 13

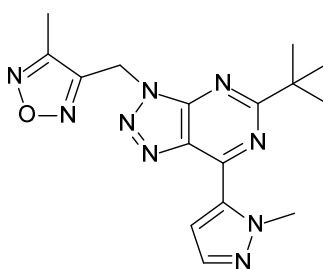
5-*terc*-butil-7-(2-metilpirazol-3-il)-3-[(1-metiltetrazol-5-il)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 5-*terc*-butil-7-(2-metilpirazol-3-il)-3-[(2-metilsulfonilfenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina (Ejemplo 12) se preparó a partir de 5-*terc*-butil-7-(2-metilpirazol-3-il)-3H-triazolo[4,5-d]pirimidina y 5-(clorometil)-1-metil-1H-tetrazol. EM (m/e): 354,1 (MH⁺).

Ejemplo 14

3-[[5-*terc*-butil-7-(2-metilpirazol-3-il)triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il]metil]-4-metil-1,2,5-oxadiazol

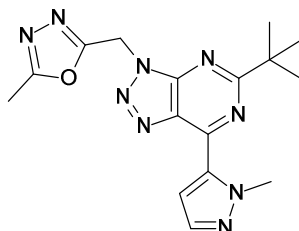


Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 5-*terc*-butil-7-(2-metilpirazol-3-il)-3-[(2-metilsulfonilfenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina (Ejemplo 12) se

preparó el compuesto del título a partir de 5-*terc*-butil-7-(2-metilpirazol-3-il)-3H-triazolo[4,5-d]pirimidina y 3-(bromometil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol. EM (m/e): 354,1 (MH⁺).

Ejemplo 15

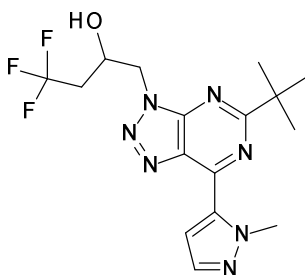
2-[[5-*terc*-butil-7-(2-metilpirazol-3-il)triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il]metil]-5-metil-1,3,4-oxadiazol



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 5-*terc*-butil-7-(2-metilpirazol-3-il)-3-[(2-metilsulfonilfenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina (Ejemplo 12) se preparó el compuesto del título a partir de 5-*terc*-butil-7-(2-metilpirazol-3-il)-3H-triazolo[4,5-d]pirimidina y 2-(clorometil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol. EM (m/e): 354,1 (MH⁺).

Ejemplo 16

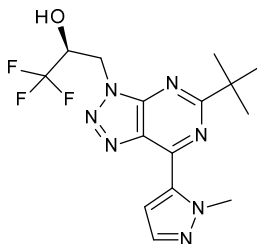
1-[[5-*terc*-butil-7-(2-metilpirazol-3-il)triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il]-4,4,4-trifluorobután-2-ol



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 5-*terc*-butil-7-(2-metilpirazol-3-il)-3-[(2-metilsulfonilfenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina (Ejemplo 12) se preparó a partir de 5-*terc*-butil-7-(2-metilpirazol-3-il)-3H-triazolo[4,5-d]pirimidina y 2-(2,2,2-trifluoroetil)oxirano. EM (m/e): 384,1 (MH⁺).

Ejemplo 17

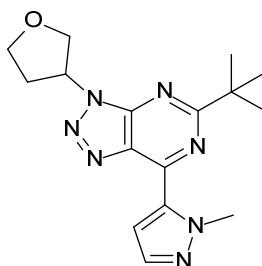
(2S)-3-[5-*terc*-butil-7-(2-metilpirazol-3-il)triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il]-1,1,1-trifluoropropán-2-ol



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 5-*terc*-butil-7-(2-metilpirazol-3-il)-3-[(2-metilsulfonilfenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina (Ejemplo 12) se preparó a partir de 5-*terc*-butil-7-(2-metilpirazol-3-il)-3H-triazolo[4,5-d]pirimidina y (S)-2-(trifluorometil)oxirano. EM (m/e): 370,1 (MH⁺).

Ejemplo 18

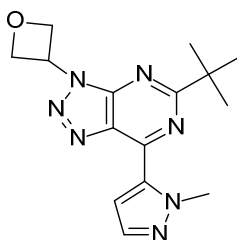
5-*terc*-butil-7-(2-metilpirazol-3-il)-3-(oxolán-3-il)triazolo[4,5-d]pirimidina



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 5-*terc*-butil-7-(2-metilpirazol-3-il)-3-[(2-metilsulfonilfenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina (Ejemplo 12) se preparó a partir de 5-*terc*-butil-7-(2-metilpirazol-3-il)-3H-triazolo[4,5-d]pirimidina y 3-bromotetrahidrofurano. EM (m/e): 328,1 (MH⁺).

Ejemplo 19

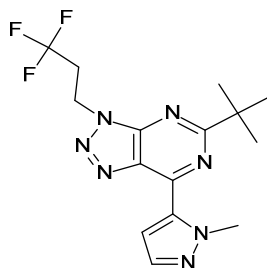
5-*terc*-butil-7-(2-metilpirazol-3-il)-3-(oxetán-3-il)triazolo[4,5-d]pirimidina



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 5-*terc*-butil-7-(2-metilpirazol-3-il)-3-[(2-metilsulfonilfenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina (Ejemplo 12) se preparó a partir de 5-*terc*-butil-7-(2-metilpirazol-3-il)-3H-triazolo[4,5-d]pirimidina y 3-bromooxetano. EM (m/e): 314,1 (MH⁺).

Ejemplo 20

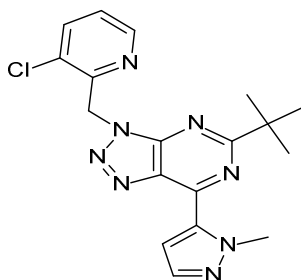
5-*terc*-butil-7-(2-metilpirazol-3-il)-3-(3,3,3-trifluoropropil)triazolo[4,5-d]pirimidina



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 5-*terc*-butil-7-(2-metilpirazol-3-il)-3-[(2-metilsulfonilfenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina (Ejemplo 12) se preparó a partir de 5-*terc*-butil-7-(2-metilpirazol-3-il)-3H-triazolo[4,5-d]pirimidina y 3-bromo-1,1,1-trifluoropropano. EM (m/e): 314,1 (MH⁺).

Ejemplo 21

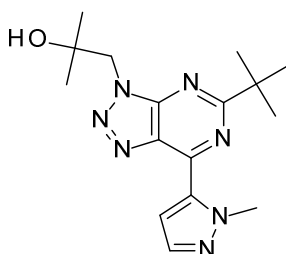
5-*terc*-butil-3-[(3-cloropiridín-2-il)metil]-7-(2-metilpirazol-3-il)triazolo[4,5-d]pirimidina



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 5-*terc*-butil-7-(2-metilpirazol-3-il)-3-[(2-metilsulfonilfenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina (Ejemplo 12) se preparó a partir de 5-*terc*-butil-7-(2-metilpirazol-3-il)-3H-triazolo[4,5-d]pirimidina y 3-cloro-2-(clorometil)piridina. EM (m/e): 383,1 (MH⁺).

Ejemplo 22

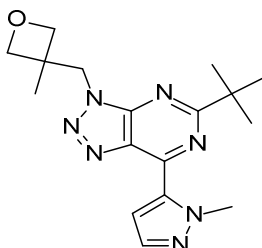
1-[[5-*terc*-butil-7-(2-metilpirazol-3-il)triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il]-2-metilpropán-2-ol



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 5-*terc*-butil-7-(2-metilpirazol-3-il)-3-[(2-metilsulfonilfenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina (Ejemplo 12) se preparó a partir de 5-*terc*-butil-7-(2-metilpirazol-3-il)-3H-triazolo[4,5-d]pirimidina y 2,2-dimetiloxirano. EM (m/e): 330,2 (MH⁺).

Ejemplo 23

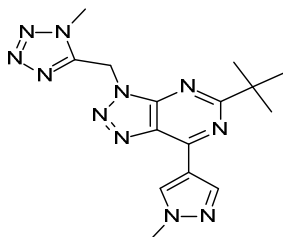
5-*terc*-butil-3-[(3-metiloxetán-3-il)metil]-7-(2-metilpirazol-3-il)triazolo[4,5-d]pirimidina



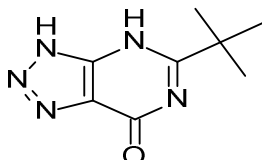
Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 5-*terc*-butil-7-(2-metilpirazol-3-il)-3-[(2-metilsulfonilfenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina (Ejemplo 12) se preparó a partir de 5-*terc*-butil-7-(2-metilpirazol-3-il)-3H-triazolo[4,5-d]pirimidina y 3-(bromometil)-3-metiloxetano. EM (m/e): 342,2 (MH⁺).

Ejemplo 24

5-*terc*-butil-7-(1-metilpirazol-4-il)-3-[(1-metiltetrazol-5-il)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina

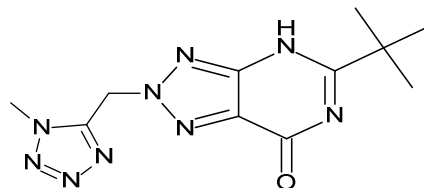
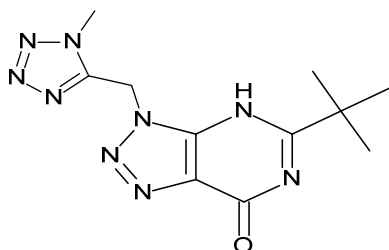


a) 5-*terc*-butil-3,4-dihidrotiazolo[4,5-d]pirimidín-7-ona



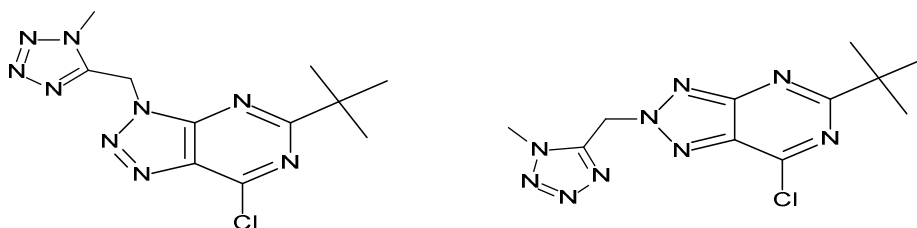
Una solución de 3-bencil-5-*terc*-butil-triazolo[4,5-d]pirimidín-7-ol (documento nº US 2013/0116236) (7,47 g, 26,4 mmoles) en 100 ml de metanol se hidrogenó con H₂ (10 bar) sobre Pd/C al 10% durante 20 h a 100°C. Se filtró la mezcla y se evaporó y se utilizó el compuesto del título en la etapa siguiente sin purificación adicional. EM (m/e): 235,1 (M+AcCN+H⁺).

b) 5-*terc*-butil-3-[(1-metiltetrazol-5-il)metil]-4H-triazolo[4,5-d]pirimidín-7-ona y 5-*terc*-butil-2-[(1-metiltetrazol-5-il)metil]-4H-triazolo[4,5-d]pirimidín-7-ona



Una mezcla de 5-*terc*-butil-3,4-dihidrotiazolo[4,5-d]pirimidín-7-ona (2,5 g, 12,3 mmoles), 5-(clorometil)-1-metil-1H-tetrazol (2,94 g, 22,2 mmoles) y DBU (4,1 g, 27,1 mmoles) en DFM (12 ml) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en HCl 1 M (20 ml) y se extrajo con DCM (2x150 ml). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre MgSO₄, se adsorbieron sobre Isolute y se purificaron mediante cromatografía flash en sílice, eluyendo con un gradiente formado de acetato de etilo y heptano. La evaporación de las fracciones que contenían producto rindieron los compuestos del título 5-*terc*-butil-2-[(1-metil-1H-tetrazol-5-il)metil]-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-7(4H)-ona y 5-*terc*-butil-3-[(1-metil-1H-tetrazol-5-il)metil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-7(4H)-ona (1:1) (2,92 g, 5,05 mmoles, 41%). EM (m/e): 290,1 (MH⁺).

c) 5-*terc*-butil-7-cloro-3-[(1-metiltetrazol-5-il)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina y 5-*terc*-butil-7-cloro-2-[(1-metiltetrazol-5-il)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina



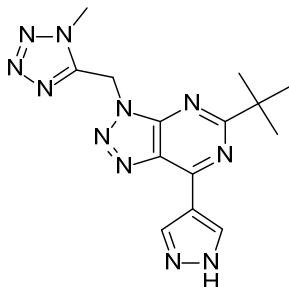
Una mezcla de 5-*terc*-butil-3-[(1-metiltetrazol-5-il)metil]-4H-triazolo[4,5-d]pirimidín-7-ona y 5-*terc*-butil-2-[(1-metiltetrazol-5-il)metil]-4H-triazolo[4,5-d]pirimidín-7-ona (2,92 g, 5,05 mmoles) en DCM (100 ml) se trató con DMF (1,02 ml) y cloruro de oxalilo (1,28 g, 10,1 mmoles) y se agitó durante 4 h a 22°C. La mezcla se vertió en NaHCO₃ aq. 1 M (200 ml) y se extrajo con DCM (2x150 ml). Las capas orgánicas agrupadas se secaron con MgSO₄, se evaporaron y se utilizaron en la etapa siguiente sin purificación adicional.

d) 5-*terc*-butil-7-(1-metilpirazol-4-il)-3-[(1-metiltetrazol-5-il)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina

Una mezcla de 5-*terc*-butil-7-cloro-3-[(1-metiltetrazol-5-il)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina y 5-*terc*-butil-7-cloro-2-[(1-metiltetrazol-5-il)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina (31,7 mg, 0,1 mmoles), complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II)-diclorometano (5,72 mg, 0,07 mmoles), Cs₂CO₃ (58,6 mg, 0,018 mmoles) y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)-1H-pirazol (27 mg, 0,13 mmoles) en dioxano (2 ml) y agua (0,1 ml) se agitó a 100°C durante 16 h. La mezcla en bruto se sometió a purificación mediante HPLC preparativa de fase inversa, eluyendo con un gradiente formado de acetonitrilo, agua y ácido fórmico. La evaporación de las fracciones que contenían producto rindió el compuesto del título (7,4 mg, 21 %). EM (m/e): 354,3 (MH⁺).

Ejemplo 25

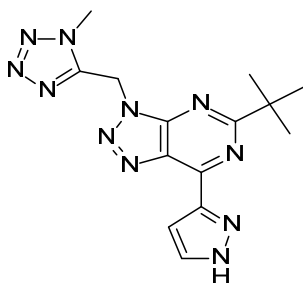
5-*terc*-butil-3-[(1-metiltetrazol-5-il)metil]-7-(1H-pirazol-4-il)triazolo[4,5-d]pirimidina



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 5-*tert*-butil-7-(1-metilpirazol-4-il)-3-[(1-metiltetrazol-5-il)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina (Ejemplo 24) se preparó el compuesto del título a partir de la mezcla de 5-*tert*-butil-7-cloro-3-[(1-metiltetrazol-5-il)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina y 5-*tert*-butil-7-cloro-2-[(1-metiltetrazol-5-il)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina (Ejemplo 24, c) y ácido 1H-pirazol-4-ilborónico. EM (m/e): 340,3 (MH⁺).

Ejemplo 26

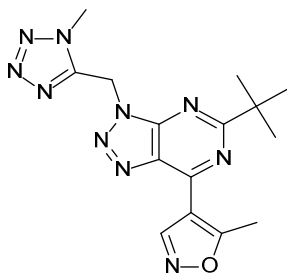
5-*tert*-butil-3-[(1-metiltetrazol-5-il)metil]-7-(1H-pirazol-3-il)triazolo[4,5-d]pirimidina



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 5-*tert*-butil-7-(1-metilpirazol-4-il)-3-[(1-metiltetrazol-5-il)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina (Ejemplo 24) se preparó el compuesto del título a partir de la mezcla de 5-*tert*-butil-7-cloro-3-[(1-metiltetrazol-5-il)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina y 5-*tert*-butil-7-cloro-2-[(1-metiltetrazol-5-il)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina (Ejemplo 24, c) y 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)-1H-pirazol. EM (m/e): 340,3 (MH⁺).

Ejemplo 27

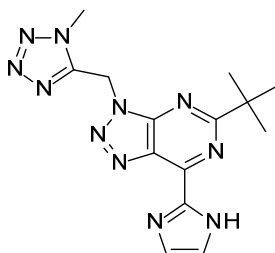
4-[5-*tert*-butil-3-[(1-metiltetrazol-5-il)metil]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il]-5-metil-1,2-oxazol



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 5-*terc*-butil-7-(1-metilpirazol-4-il)-3-[(1-metiltetrazol-5-il)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina (Ejemplo 24) se preparó el compuesto del título a partir de la mezcla de 5-*terc*-butil-7-cloro-3-[(1-metiltetrazol-5-il)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina y 5-*terc*-butil-7-cloro-2-[(1-metiltetrazol-5-il)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina (Ejemplo 24, c) y 5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)isoxazol. EM (m/e): 355,3 (MH⁺).

Ejemplo 28

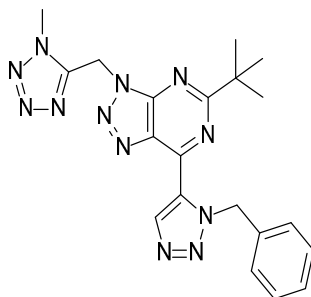
5-*terc*-butil-7-(1H-imidazol-2-il)-3-[(1-metiltetrazol-5-il)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina



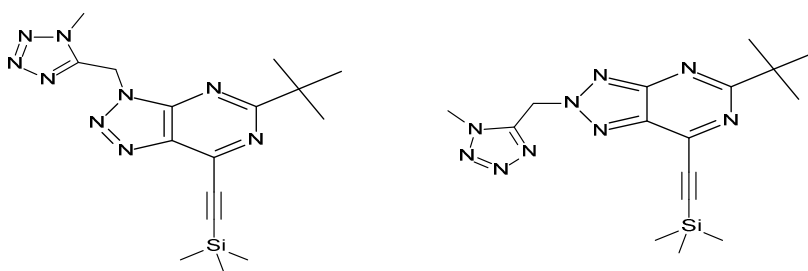
Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 5-*terc*-butil-7-(1-metilpirazol-4-il)-3-[(1-metiltetrazol-5-il)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina (Ejemplo 24) se preparó el compuesto del título a partir de la mezcla de 5-*terc*-butil-7-cloro-3-[(1-metiltetrazol-5-il)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina y 5-*terc*-butil-7-cloro-2-[(1-metiltetrazol-5-il)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina (Ejemplo 24, c) e hidrocloreuro de ácido 1H-imidazol-2-ilborónico. EM (m/e): 340,3 (MH⁺).

Ejemplo 29

7-(3-benciltriazol-4-il)-5-*terc*-butil-3-(1-metilpirazol-5-il)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina



a) 2-[5-*tert*-butil-3-[(1-metiltetrazol-5-il)metil]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il]etnil-trimetil-silano y 2-[5-*tert*-butil-2-[(1-metiltetrazol-5-il)metil]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il]etnil-trimetil-silano



Una mezcla de 5-*tert*-butil-7-cloro-3-[(1-metiltetrazol-5-il)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina y 5-*tert*-butil-7-cloro-2-[(1-metiltetrazol-5-il)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina (2,2 g, 6,1 mmoles), etniltrimetilsilano (1,1 g, 1,58 ml, 10,9 mmoles), trietilamina (1,23 g, 1,69 ml, 12,2 mmoles), yoduro de cobre (I) (116 mg, 608 μ moles) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (218 mg, 304 mmoles) en dioxano (30 ml) se desgasificó y se enjuagó con argón. La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, se adsorbió sobre Isolute y se purificó mediante cromatografía flash, eluyendo con un gradiente formado de acetato de etilo y heptano, rindiendo tras la evaporación de las fracciones que contenían producto, 1,65 g (73%) de los compuestos del título. EM (m/e): 370,3 (MH^+).

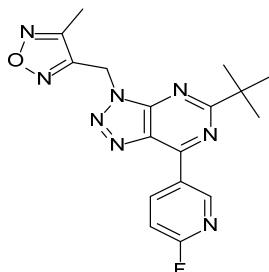
b) 7-(3-benciltriazol-4-il)-5-*tert*-butil-3-[(1-metilpirazol-5-il)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina

Una mezcla de 2-[5-*tert*-butil-3-[(1-metiltetrazol-5-il)metil]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il]etnil-trimetil-silano y 2-[5-*tert*-butil-2-[(1-metiltetrazol-5-il)metil]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il]etnil-trimetil-silano (881 mg, 2,38 mmoles) y TBAF 1 M en THF (4,77 ml, 4,77 mmoles) en MeOH (10 ml) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se añadió (azidometil)benceno (381 mg, 358 μ l, 2,86 mmoles) y yoduro de cobre (I) (454 mg, 2,38 mmoles) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla en bruto se purificó mediante cromatografía flash de columna

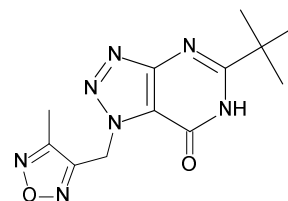
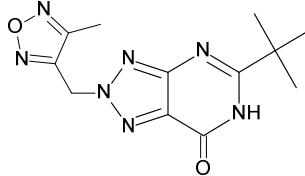
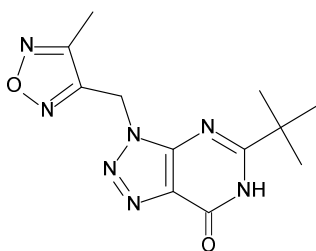
de sílice con un gradiente formado de acetato de etilo y heptano, rindiendo tras la evaporación de las fracciones que contenían producto, 272 mg (27%) de los compuestos del título. EM (m/e): 431,3 (MH⁺).

Ejemplo 30

3-[[5-*terc*-butil-7-(6-fluoropiridín-3-il)triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il]metil]-4-metil-1,2,5-oxadiazol

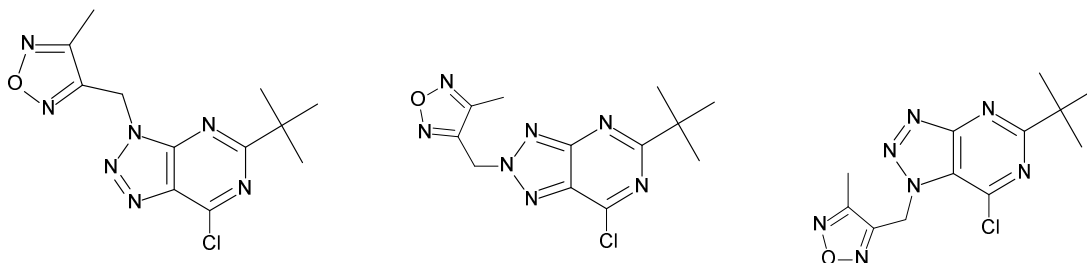


a) 5-*terc*-butil-3-[(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil]-6H-triazolo[4,5-d]pirimidín-7-ona y 5-*terc*-butil-2-[(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil]-6H-triazolo[4,5-d]pirimidín-7-ona y 5-*terc*-butil-1-[(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil]-6H-triazolo[4,5-d]pirimidín-7-ona



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 5-*terc*-butil-3-[(1-metiltetrazol-5-il)metil]-4H-triazolo[4,5-d]pirimidín-7-ona y 5-*terc*-butil-2-[(1-metiltetrazol-5-il)metil]-4H-triazolo[4,5-d]pirimidín-7-ona (Ejemplo 24, b), b) los compuestos del título se prepararon a partir de 5-*terc*-butil-3,4-dihidrotiazolo[4,5-d]pirimidín-7-ona y 3-(bromometil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol y se utilizaron en la etapa siguiente sin purificación adicional.

b) 3-[(5-*terc*-butil-7-cloro-triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il)metil]-4-metil-1,2,5-oxadiazol y 3-[(5-*terc*-butil-7-cloro-triazolo[4,5-d]pirimidín-2-il)metil]-4-metil-1,2,5-oxadiazol y 3-[(5-*terc*-butil-7-cloro-triazolo[4,5-d]pirimidín-1-il)metil]-4-metil-1,2,5-oxadiazol



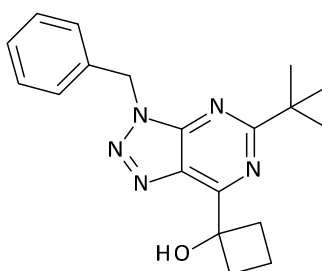
Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 5-*terc*-butil-7-cloro-3-[(1-metiltetrazol-5-il)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina y 5-*terc*-butil-7-cloro-2-[(1-metiltetrazol-5-il)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina (Ejemplo 24, b) los compuestos del título se prepararon a partir de 5-*terc*-butil-3-[(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil]-6H-triazolo[4,5-d]pirimidín-7-ona y 5-*terc*-butil-2-[(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil]-6H-triazolo[4,5-d]pirimidín-7-ona y 5-*terc*-butil-2-[(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil]-6H-triazolo[4,5-d]pirimidín-7-ona y 5-*terc*-1-[(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil]-6H-triazolo[4,5-d]pirimidín-7-ona y cloruro de oxalilo. La mezcla se utilizó en bruto en la etapa siguiente.

c) 3-[[5-*terc*-butil-7-(6-fluoropiridín-3-il)triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il]metil]-4-metil-1,2,5-oxadiazol

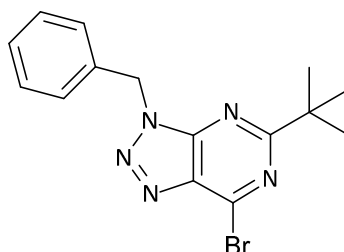
Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 5-*terc*-butil-7-(1-metilpirazol-4-il)-3-[(1-metiltetrazol-5-il)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina (Ejemplo 24) se preparó el compuesto del título a partir de la mezcla de 3-[(5-*terc*-butil-7-cloro-triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il)metil]-4-metil-1,2,5-oxadiazol y 3-[(5-*terc*-butil-7-cloro-triazolo[4,5-d]pirimidín-2-il)metil]-4-metil-1,2,5-oxadiazol y 3-[(5-*terc*-butil-7-cloro-triazolo[4,5-d]pirimidín-1-il)metil]-4-metil-1,2,5-oxadiazol e hidrocloreto de ácido 1H-imidazol-2-ilborónico. EM (m/e): 368,1 (MH⁺).

Ejemplo 31

1-(3-Bencil-5-*terc*-butiltriazolo[4,5-d]pirimidín-7-il)ciclobután-1-ol



a) 3-Bencil-7-bromo-5-*terc*-butil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina



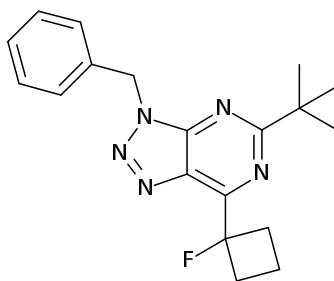
Una mezcla de 3-bencil-5-*terc*-butil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-7(4H)-ona (2 g, 7,06 mmoles, CAN nº 1433363-42-8), K_2CO_3 (2,93 g, 21,2 mmoles) y tribromuro de fosforilo (6,07 g, 21,2 mmoles) en acetonitrilo (70 ml) se calentó bajo reflujo durante 19 h y se vertió lentamente sobre 50 ml de $NaHCO_3$ saturado/hielo y se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con agua helada/solución hipersalina (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando un sólido marrón que se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 50 g, EtOAc 0-5% en heptano), proporcionando el compuesto del título (1,99 g, 81%) en forma de sólido blanco. EM (m/e): 346,4 (MH^+).

b) 1-(3-Bencil-5-*terc*-butiltriazolo[4,5-d]pirimidín-7-il)ciclobután-1-ol

Una mezcla pasada por tamiz molecular de 3-bencil-7-bromo-5-*terc*-butil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (647 mg, 1,87 mmoles) y ciclobutanona (144 mg, 154 μ l, 2,06 mmoles) en THF seco (7,5 ml) se agitó bajo una atmósfera de argón a TA durante 1 minutos y después se enfrió a $-78^\circ C$. Se añadió *n*-butil-litio (1,4 ml, 2,24 mmoles) con una jeringa durante 20 min. La mezcla se agitó a $-78^\circ C$ durante 3 h, se desactivó con agua (2 ml), se dejó que se calentase hasta la TA, se vertió en una solución sat. de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc (2x20 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con agua helada/solución hipersalina, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío, proporcionando 727 mg de un aceite amarillo que se purificó mediante HPLC preparativa, rindiendo 197 mg (31%) del compuesto del título en forma de aceite amarillo pálido. EM (m/e): 338,2 (MH^+).

Ejemplo 32

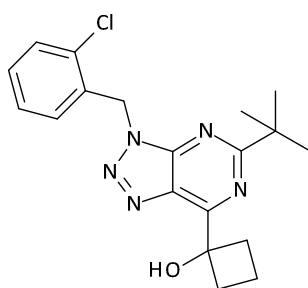
3-Bencil-5-*terc*-butil-7-(1-fluorociclobutil)triazolo[4,5-d]pirimidina



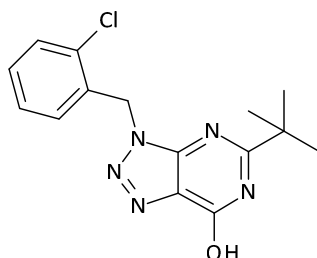
Se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (21,5 mg, 17,6 μ l, 133 μ moles) a una solución helada de 1-(3-bencil-5-*terc*-butil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il)ciclobutanol (30 mg, 88,9 μ moles, Ejemplo 31b) en DCM (445 μ l). La mezcla se agitó a 0°C durante 50 min. y se vertió sobre hielo/ NaHCO₃ sat. y se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Las capas orgánicas se agruparon, se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando un aceite verde que se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 10 g, EtOAc 0-5% en heptano), proporcionando el compuesto del título (17 mg, 56%) en forma de aceite incoloro. EM (m/e): 340,3 (MH⁺).

Ejemplo 33

1-[5-*terc*-Butil-3-[(2-clorofenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il]ciclobutanol

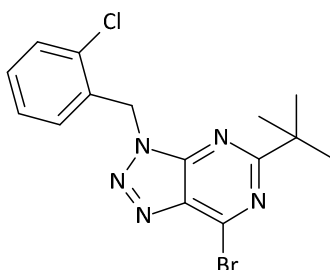


a) 5-*terc*-Butil-3-[(2-clorofenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-ol



Se agrupó 5-amino-1-(2-clorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (3,0 g, 11,9 mmoles, CAN nº 93444-91-8) con N,N-dimetilacetamida (15 ml) y piridina (1,45 ml), proporcionando una suspensión blanca. La mezcla de reacción se calentó a 80°C y se agitó durante 1 h. A continuación se añadió cloruro de pivaloilo (2,18 g, 2,22 ml, 18,1 mmoles, CAN nº 3282-30-2) gota a gota durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 1 h. Seguidamente se añadió hidrogenocarbonato potásico (6,01 g, 60,0 mmoles) y se incrementó la temperatura de reacción a 150°C durante 21 h. La mezcla se desactivó con agua helada y se agitó durante 1 h. Se filtró el precipitado, se lavó con agua helada y se secó a 40°C al vacío durante 8 h, proporcionando 2,83 g (75%) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido. EM (IEP): m/e calc. para $C_{15}H_{17}ClN_5O$ [M+H]: 318,1, observado: 318.1.

b) 7-Bromo-5-*terc*-butil-3-[(2-clorofenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina

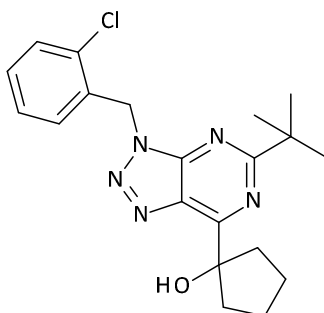


Bajo una atmósfera de argón una mezcla de 5-*terc*-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-7(4H)-ona (500 mg, 1,57 mmoles), K_2CO_3 (435 mg, 3,15 mmoles) y tribromuro de fosforilo (1,9 g, 6,63 mmoles) se calentó durante 2 h bajo condiciones de reflujo en acetonitrilo seco (5,5 ml). Se dejó que la mezcla de reacción se calentase hasta la temperatura ambiente y después se enfrió a $\sim -16^\circ C$ en un baño de hielo/sal y se desactivó con solución sat. helada de $NaHCO_3$ (3 ml). La mezcla se vertió en solución de hielo/ solución sat. de Na_2CO_3 (100 ml) y se extrajo con DCM (2x100 ml). Las capas orgánicas se lavaron con agua helada/solución hipersalina (100 ml), se agruparon, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron al vacío, proporcionando 529 mg del compuesto del título en bruto en forma de sólido naranja, que se purificó mediante cromatografía flash

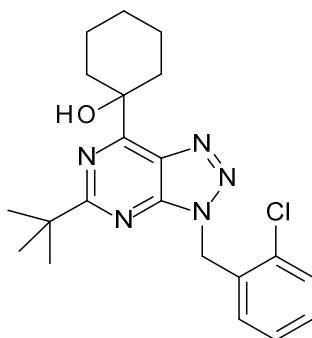
(gel de sílice, 20 g, heptano/EtOAc 0-15%, 90 min.), proporcionando 474 mg (79%) del compuesto del título puro en forma de polvos blancos. p.f.=138,4°C; EM (IEP): m/e calc. para $C_{15}H_{16}BrClN_5$ [M+H]: 380,0, observado: 380.0.

c) 1-[5-*terc*-Butil-3-[(2-clorofenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il]ciclobutanol

Una mezcla de 7-bromo-5-*terc*-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina pasada por un tamiz molecular (14 mg, 36,8 μ moles) y ciclobutanona (2,9 mg, 3,1 μ l, 41,4 μ moles, CAN n° 1191-93-3) en THF seco (300 μ l) bajo una atmósfera de argón se agitó a TA durante 15 min. La mezcla se enfrió a -78°C y *n*-butil-litio (0,1 ml, 160 μ moles) y se añadió mediante jeringa durante 10 min., proporcionando una solución amarilla. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 3,5 h. La reacción se desactivó mediante la adición gota a gota de agua helada (2 ml) durante 1 h, se calentó a 0°C y después se dejó que se calentase hasta la TA. El residuo se vertió sobre hielo/solución de NH_4Cl al 25% (40 ml) y se extrajo con EtOAc (2x40 ml). Las capas orgánicas se lavaron con agua helada/solución hipersalina (40 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío, proporcionando 23 mg de producto en bruto en forma de un aceite incoloro. El material en bruto se purificó mediante CCF prep. (gel de sílice, 1,0 mm, heptano/EtOAc 4:1) y se eluyó en DCM/EtOAc 1:1 (100 ml), proporcionando 6,8 mg (50%) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo. EM (IEP): m/e calc. para $C_{19}H_{23}ClN_5O$ [M+H]: 372,2, observado: 372.2.

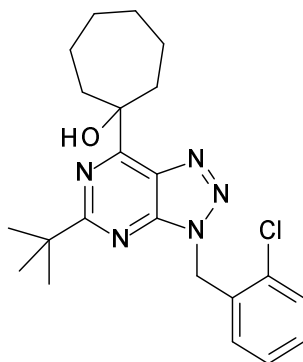
Ejemplo 34**1-[5-*terc*-Butil-3-[(2-clorofenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il]ciclopentanol**

Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 1-[5-*terc*-butil-3-[(2-clorofenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il]ciclobutanol (Ejemplo 33) se preparó el compuesto del título a partir de 7-bromo-5-*terc*-butil-3-[(2-clorofenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina (Ejemplo 33b) y ciclopentanona. EM (IEP): m/e calc. para $C_{20}H_{25}ClN_5O$ [M+H]: 386,2, observado: 386.2.

Ejemplo 35**1-[5-*terc*-Butil-3-[(2-clorofenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il]ciclohexanol**

Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 1-[5-*terc*-butil-3-[(2-clorofenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il]ciclobutanol (Ejemplo 33) se preparó el compuesto del título a partir de 7-bromo-5-*terc*-butil-3-[(2-clorofenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina (Ejemplo 33b) y ciclohexanona. EM (IEP): m/e calc. para $C_{21}H_{27}ClN_5O$ [M+H]: 400,2, observado: 400.2.

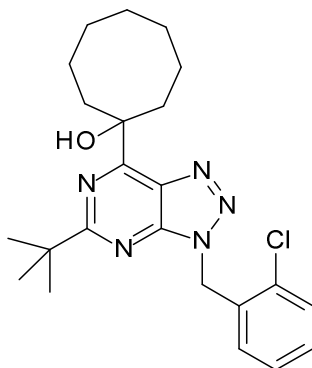
Ejemplo 36**1-[5-*terc*-Butil-3-[(2-clorofenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il]cicloheptanol**



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 1-[5-*tert*-butil-3-[(2-clorofenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il]ciclobutanol (Ejemplo 33) se preparó el compuesto del título a partir de 7-bromo-5-*tert*-butil-3-[(2-clorofenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina (Ejemplo 33b) y cicloheptanona. EM (IEP): m/e calc. para $C_{22}H_{29}ClN_5O$ [M+H]: 414,2, observado: 414.2.

Ejemplo 37

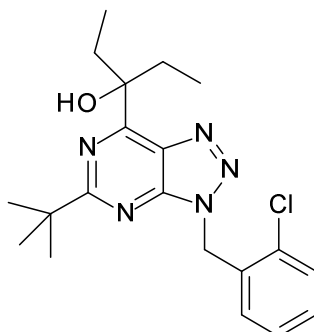
1-[5-*tert*-Butil-3-[(2-clorofenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il]ciclooctanol



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 1-[5-*tert*-butil-3-[(2-clorofenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il]ciclobutanol (Ejemplo 33) se preparó el compuesto del título a partir de 7-bromo-5-*tert*-butil-3-[(2-clorofenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina (Ejemplo 33b) y ciclooctanona. EM (IEP): m/e calc. para $C_{23}H_{31}ClN_5O$ [M+H]: 428,2, observado: 428.2.

Ejemplo 38

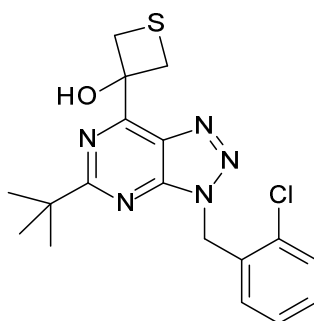
3-[5-*tert*-Butil-3-[(2-clorofenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il]pentán-3-ol



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 1-[5-*tert*-butil-3-[(2-clorofenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il]ciclobutanol (Ejemplo 33) se preparó el compuesto del título a partir de 7-bromo-5-*tert*-butil-3-[(2-clorofenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina (Ejemplo 33b) y 3-pentanona. EM (IEP): m/e calc. para $C_{20}H_{27}ClN_5O$ [M+H]: 388,2, observado: 388.2.

Ejemplo 39

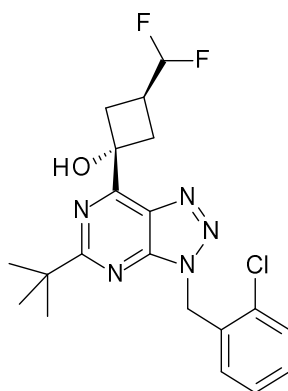
3-[5-*tert*-Butil-3-[(2-clorofenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il]tietán-3-ol



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 1-[5-*tert*-butil-3-[(2-clorofenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il]ciclobutanol (Ejemplo 33) se preparó el compuesto del título a partir de 7-bromo-5-*tert*-butil-3-[(2-clorofenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina (Ejemplo 33b) y tietán-3-ona. EM (IEP): m/e = 390,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 40

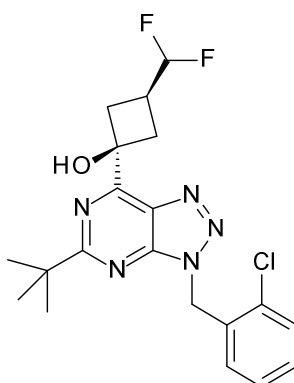
***trans*-1-[5-*terc*-Butil-3-[(2-clorofenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il]-3-(difluorometil)ciclobutanol**



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 1-[5-*terc*-butil-3-[(2-clorofenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il]ciclobutanol (Ejemplo 33) se preparó el compuesto del título a partir de 7-bromo-5-*terc*-butil-3-[(2-clorofenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina (Ejemplo 33b) y 3-(difluorometil)ciclobutanona. EM (IEP): m/e calc. para $C_{20}H_{23}ClF_2N_5O$ [M+H]: 422,2, observado: 422.2.

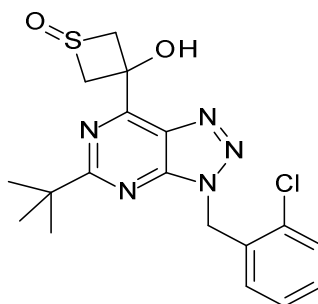
Ejemplo 41

***cis*-1-[5-*terc*-Butil-3-[(2-clorofenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il]-3-(difluorometil)ciclobutanol**



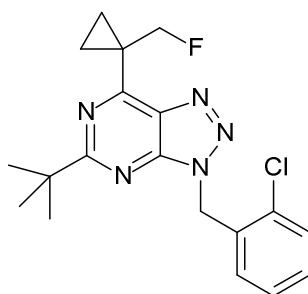
Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 1-[5-*terc*-butil-3-[(2-clorofenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il]ciclobutanol (Ejemplo 33) se preparó el compuesto del título a partir de 7-bromo-5-*terc*-butil-3-[(2-clorofenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina (Ejemplo 33b) y 3-(difluorometil)ciclobutanona. EM (IEP): m/e calc. para $C_{20}H_{23}ClF_2N_5O$ [M+H]: 422,2, observado: 422.2.

Ejemplo 42

3-[5-*terc*-Butil-3-[(2-clorofenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il]-1-oxo-tietán-3-ol

Una suspensión de 3-(5-*terc*-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il)tietán-3-ol (10 mg, 25,6 μ moles, Ejemplo 39) en DCM seco (0,1 ml) se agitó durante 10 min. a 0°C. Se añadió m-CPBA (13,3 mg, 76,9 μ moles) y la mezcla se agitó durante 2 h a 0°C. A continuación, la mezcla de reacción se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 2 h adicionales. La mezcla de reacción se vertió sobre una solución de Na₂S₂O₃ al 10% (30 ml) y se extrajo con DCM (2x30 ml). Las capas orgánicas se lavaron con agua helada/solución hipersalina (30 ml). Las capas orgánicas se agruparon, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío, proporcionando 28 mg de un sólido amarillo. El material en bruto se purificó mediante CCF prep. CCF (gel de sílice, 1,0 mm, EtOAc) y se eluyó en CH₂Cl₂/EtOAc 1:1, proporcionando 2,9 mg (28%) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo. EM (IEP): m/e calc. para C₁₈H₂₁ClN₅O₂S: 406,1, observado: 406.1.

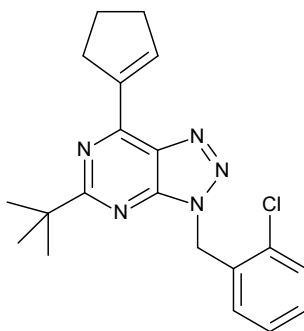
Ejemplo 43

5-*terc*-Butil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-[(1-fluorometil)ciclopropil]triazolo[4,5-d]pirimidina

Se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (6,5 mg, 5,33 μ l, 40,3 μ moles) a una solución helada de (5-*terc*-butil-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il)ciclobutanol (3 mg, 8,07 μ moles, Ejemplo 33) en DCM seco (0,2 ml) bajo una atmósfera de argón. La mezcla se agitó durante 1 h a 0°C, se vertió sobre agua helada/solución sat. de Na₂CO₃ (30 ml) y se extrajo con DCM (2 x 30 ml). Las capas orgánicas se lavaron con agua helada/solución salina (30 ml), se agruparon, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío, proporcionando 20 mg de un sólido amarillo. El material en bruto se purificó mediante CCF prep. CCF (gel de sílice, 1,0 mm, heptano/EtOAc 4:1) y se eluyó en DCM/EtOAc 1:1 (100 ml), proporcionando 6 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. EM (IEP): m/e calc. para C₁₉H₂₂ClFN₅ [M+H]: 374,154, observado: 374.154.

Ejemplo 44

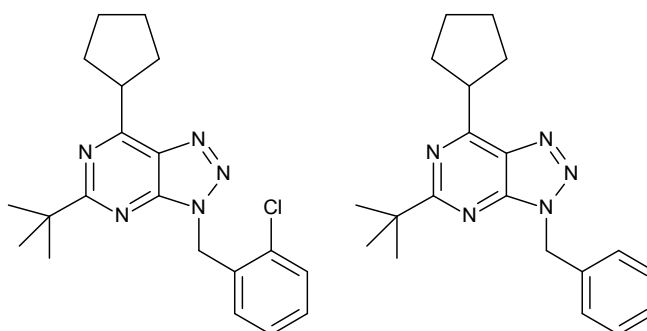
5-*terc*-butil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(ciclopentén-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina



Se añadió cloruro de bis(difenilfosfno)ferroceno (II) (17 mg, 20,8 μ moles) a una suspensión de 5-(*terc*-butil)-7-cloro-3-(2-clorobencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (100 mg, 297 μ moles, Ejemplo 1c), 2-(ciclopent-1-en-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (69,3 mg, 357 μ moles) y solución acuosa de Cs₂CO₃ 2 M (149 μ l, 297 μ moles) en dioxano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó bajo argón a 100°C durante 3 h, se vertió sobre hielo/NaHCO₃ sat. (1x25 ml), se extrajo con EtOAc (2x25 ml) y se lavó con agua helada/solución hipersalina (1x25 ml). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se llevaron a sequedad bajo presión reducida, proporcionando un sólido marrón que se purificó mediante CCF preparativa (gel de sílice, 1,0 mm, heptano/EtOAc 19:1), proporcionando el compuesto del título (95 mg, 87%) en forma de sólido blanquecino. EM (IEP): m/e=368,2 (MH⁺).

Ejemplo 45

5-*terc*-Butil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-ciclopentil-triazolo[4,5-d]pirimidina y 3-bencil-5-*terc*-butil-7-ciclopentil-triazolo[4,5-d]pirimidina



Se añadió paladio sobre carbono (al 10%) (1,92 mg, 18,1 μ moles) a una solución de 5-(*terc*-butil)-3-(2-clorobencil)-7-(ciclopent-1-en-1-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (95 mg, 258 μ moles, Ejemplo 44) en metanol (5 ml) bajo una atmósfera de hidrógeno. La suspensión se agitó durante 4 h a temperatura ambiente, se filtró, se lavó con EtOAc y se llevó a sequedad, rindiendo una mezcla de 5-*terc*-butil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-ciclopentil-triazolo[4,5-d]pirimidina y 3-bencil-5-*terc*-butil-7-ciclopentil-triazolo[4,5-d]pirimidina (74 mg).

Ejemplo 46

Ensayos farmacológicos

Se llevaron a cabo los ensayos siguientes con el fin de determinar la actividad de los compuestos de fórmula I:

Ensayo de unión de ligandos radioactivos

La afinidad de los compuestos de la invención para los receptores canabinoides CB1 se determinó utilizando las cantidades recomendadas de preparaciones de membranas (PerkinElmer) de células de riñón embrionario humano (HEK) que expresaban receptores CNR1 o CNR2 humanos conjuntamente con [^{3} H]-CP-55.940 1,5 o 2,6 nM (Perkin Elmer) como radioligando, respectivamente. Se llevó a cabo la unión en tampon de unión (Tris 50 mM, $MgCl_2$ 5 mM, EDTA 2,5 mM y BSA libre de ácidos grasos al 5% (p/v), pH 7,4, para el receptor de CB1 y Tris 50 mM, $MgCl_2$ 5 mM, EGTA 2,5 mM y BSA libre de ácidos grasos al 0,1% (p/v), pH 7,4, para el receptor de CB2) en un volumen total de 0,2 ml durante 1 h a 30°C bajo agitación. La reacción se terminó mediante filtración rápida a través de placas de microfiltración

recubiertas con polietilenimina al 0,5% (placa de filtración GF/B de UniFilter, Packard). Se analizó la radioactividad unida para K_i utilizando análisis de regresión no lineal (Activity Base, ID Business Solution, Limited) con los valores de K_d para [3H]CP55.940 determinados a partir de experimentos de saturación. Los compuestos de fórmula (I) mostraban una excelente afinidad para el receptor de CB2, con afinidades inferiores a 10 μM , más particularmente de entre 1 nM y 3 μM , y más particularmente de entre 1 nM y 100 nM.

Ensayo de AMPc

Se sembraron células CHO que expresaban receptores de CB1 o CB2 humanos 17 a 24 horas antes del experimento, 50.000 células en cada pocillo de una placa negra de 96 pocillos con fondo plano transparente (Corning Costar nº 3904) en DMEM (Invitrogen nº 31331), complemento 1xHT con suero de feto bovino al 10%, y se incubaron con 5% de CO_2 y a 37°C en un incubador humidificado. Se intercambió el medio de crecimiento por tampón de bicarbonato de Krebs-Ringer con IBMX 1 mM y se incubaron a 30°C durante 30 min. Se añadieron compuestos hasta un volumen de ensayo final de 100 μl y se incubaron durante 30 min. a 30°C. Mediante la utilización del kit de detección AMPc-Nano-TRF (Roche Diagnostics) se detuvo el ensayo mediante la adición de 50 μl de reactivo de lisis (Tris, NaCl, Triton X100 al 1,5%, NP40 al 2,5%, NaN_3 al 10%) y 50 μl de soluciones de detección (mAb Alexa700 20 μM -AMPc 1:1 y rutenio-2-AHA 48 μM -AMPc) y se agitaron durante 2 h a temperatura ambiente. La transferencia de energía con resolución temporal se midió con un lector de TRF (Evotec Technologies GmbH) dotado de un láser de ND:YAG como fuente de excitación. Se midió la placa dos veces con excitación a 355 nm y en la emisión con un retardo de 100 ns y una ventana de 100 ns, tiempo total de exposición: 10 s a 730 (anchura de banda: 30 nm) o 645 nm (anchura de banda: 75 nm), respectivamente. Se calculó la señal de FRET de la manera siguiente: $\text{FRET} = \text{T730-Alexa730-P(T645-B645)}$ con $P = \text{Ru730-B730/Ru645-B645}$, en donde T730 es el pocillo de ensayo medido a 730 nm, T645 es el pocillo de ensayo medido a 645 nm, B730 y B645 eran los controles de tampón a 730 nm y 645 nm, respectivamente. Se determinó el contenido de AMPc a partir de la función de una curva estándar de AMPc comprendida entre 10 μM y 0,13 nM.

Se determinaron los valores de EC_{50} utilizando el análisis basado en la actividad (ID Business Solution, Limited). Los valores de EC_{50} para un amplio abanico de agonistas de canabinoide generados en este ensayo concordaban con los valores publicados en la literatura científica.

Los compuestos de la invención son agonistas de receptores de CB2 con EC₅₀ inferior a 1 µM y selectividad para CB1 en el ensayo correspondiente de como mínimo 10 veces. Son compuestos particulares de la invención los agonistas de receptores de CB2 con EC₅₀ inferiores a 0,05 µM y selectividad para CB1 en el ensayo correspondiente de como mínimo 500 veces.

Por ejemplo, los compuestos siguientes mostraron los valores de EC₅₀ humano siguientes en el ensayo de AMPc funcional indicado anteriormente:

Ejemplo	CB2	CB1	Ejemplo	CB2	CB1
	AMPc_h EC ₅₀ µM	AMPc_h EC ₅₀ µM		AMPc_h EC ₅₀ µM	AMPc_h EC ₅₀ µM
1	0,2055	>10	24	0,1564	>10
2	0,0285	>10	25	0,0320	>10
3	0,239	>10	26	0,5775	>10
4	0,0652	>10	27	0,5152	>10
5	0,0882	>10	28	0,0125	>10
6	0,0027	>10	29	0,0166	>10
7	0,4875	>10	30	0,6393	>10
8	0,0174	>10	31	0,0045	0.6454
9	0,0443	>10	32	0,024	>10
10	0,0802	>10	33	0,2334	>10
11	0,0765	>10	34	0,0353	>10
12	0,0030	>10	35	0,1723	>10
13	0,0333	>10	36	0,0173	>10
14	0,0013	>10	37	0,1260	>10
15	0,3170	>10	38	0,0453	>10

16	0,0424	>10	39	0,1676	>10
17	0,0772	>10	40	0,0098	1.8093
18	0,0860	>10	41	0,0305	>10
19	0,1895	>10	42	0,1097	>10
20	0,1312	>10	43	0,9028	>10
21	0,0395	>10	44	0,0040	>10
22	0,2055	>10	45a	0,09440	>10
23	0,4448	>10	45b	0,030	>10

Ejemplo A

Pueden prepararse tabletas recubiertas de película que contienen los ingredientes siguientes de una manera convencional:

<u>Ingredientes</u>	<u>Por cada</u> <u>tableta</u>	
Núcleo:		
Compuestos de fórmula (I)	10,0 mg	200,0 mg
Celulosa microcristalina	23,5 mg	43,5 mg
Lactosa hidratada	60,0 mg	70,0 mg
Povidona K30	12,5 mg	15,0 mg
Glicolato sódico de almidón	12,5 mg	17,0 mg
Estearato de magnesio	1,5 mg	4,5 mg
(peso del núcleo)	120,0 mg	350,0 mg
Capa de película:		
Hidroxipropilmetilcelulosa	3,5 mg	7,0 mg

Polietilenglicol-6000	0,8 mg	1,6 mg
Talco	1,3 mg	2,6 mg
Óxido de hierro (amarillo)	0,8 mg	1,6 mg
Dióxido de titán	0,8 mg	1,6 mg

Se tamiza el ingrediente activo y se mezcla con celulosa microcristalina y la mezcla se granula con una solución de polivinilpirrolidona en agua. A continuación, se mezcla el granulado con glicolato sódico de almidón y estearato de magnesio y se comprime para formar núcleos de 120 o 350 mg, respectivamente. Los núcleos se lacan con una solución/suspensión acuosa de la capa de película anteriormente indicada.

Ejemplo B

Pueden prepararse cápsulas que contienen los ingredientes siguientes de una manera convencional:

<u>Ingredientes</u>	<u>Por cada cápsula</u>
Compuestos de fórmula (I)	25,0 mg
Lactosa	150,0 mg
Almidón de maíz	20,0 mg
Talco	5,0 mg

Se tamizan los componentes y se mezclan y se utilizan para rellenar cápsulas de tamaño 2.

Ejemplo C

Las soluciones para inyección pueden presentar la composición siguiente:

Compuestos de fórmula (I)	3,0 mg
Polietilenglicol-400	150,0 mg
ácido acético	c.s. para pH 5,0
Agua para soluciones para inyección	a 1,0 ml

Se disuelve el ingrediente activo en una mezcla de polietilenglicol-400 y agua para inyección (parte). Se ajusta el pH a 5,0 mediante la adición de ácido acético. Se ajustó el volumen a 1,0 ml mediante la adición de la cantidad residual de agua. Se filtró la solución, se utilizó para rellenar viales utilizando una sobredosificación adecuada y se esterizaron.